

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046720

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.04.16

(21) Номер заявки  
202192569

(22) Дата подачи заявки  
2020.04.01

(51) Int. Cl. C07D 207/34 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61K 31/4245 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 31/20 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРРОЛА

(31) 62/828,919; 62/932,686

(32) 2019.04.03; 2019.11.08

(33) US

(43) 2022.05.17

(86) PCT/US2020/026116

(87) WO 2020/205934 2020.10.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.;  
ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:

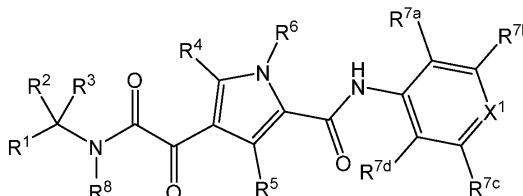
Вендевилль Сандрин, Смит Дэвид  
Бернард, Бейгельман Леонид,  
Серебряный Владимир, Скинази  
Рэймонд Ф., Эмблард Фрэнк, Бассит  
Леда (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2015011281  
WO-A1-2017156255  
WO-A1-2018039531  
WO-A1-2018121689

(57) В настоящем документе предложены соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, которые содержат описанное в настоящем документе соединение (включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе), и способы их синтеза. В настоящем документе также представлены способы лечения гепатита В и/или гепатита D с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

B1

046720

046720

B1

### **Включение путем ссылки на любые приоритетные заявки**

Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный приоритет, например, в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой, включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил, параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6, в том числе предварительная заявка № 62/828919, поданная 3 апреля 2019 г., и № 62/932686, поданная 8 ноября 2019 г.

### **Предпосылки создания изобретения**

#### **Область техники**

Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. В настоящем документе описаны соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, которые содержат описанное в настоящем документе соединение (включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе), и способы их синтеза. В настоящем документе также описаны способы лечения заболеваний и/или состояний с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

#### **Описание**

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой ДНК-вирус и член семейства *Hepadnaviridae*. HBV инфицирует более 300 миллионов во всем мире и является причиной рака печени и заболеваний печени, таких как хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Хотя существуют одобренные лекарственные средства для лечения HBV, либо путем усиления иммунной системы, либо путем замедления репликации вируса HBV, HBV по-прежнему создает проблему из-за недостатков, связанных с каждым из одобренных лекарственных средств.

#### **Изложение сущности изобретения**

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к фармацевтической композиции, которая может содержать эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения инфекции HBV и/или HDV, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий инфекцией HBV и/или HDV, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения при лечении инфекции HBV и/или HDV.

Эти и другие варианты осуществления более подробно описаны ниже.

#### **Подробное описание**

HBV представляет собой частично двухцепочечную кольцевую ДНК длиной около 3.2 тыс. п. н. (т. п. н.) и классифицируется на восемь генотипов от А до Н. Путь репликации HBV изучен очень подробно. T.J. Liang, *Hepatology* (2009) 49(5 Suppl):S13-S21. Часть репликации включает образование ковалентно замкнутой кольцевой формы (кзкДНК). Присутствие кзкДНК приводит к риску повторного появления вируса в течение всей жизни организма-хозяина. Носители HBV могут передавать заболевание в течение многих лет. По оценкам, 300 миллионов человек живут с инфекцией вируса гепатита В, и каждый год по оценкам, более 750000 человек умирают от гепатита В. Кроме того, иммуносупрессивные субъекты или субъекты, подвергающиеся химиотерапии, особенно подвержены риску реактивации инфекции HBV. HBV может быть острым и/или хроническим. Острая инфекция HBV может протекать бессимптомно или проявляться симптоматическим острым гепатитом.

HBV может передаваться через кровь, сперму и/или другие жидкости организма. Это может происходить при прямом контакте крови с кровью, незащищенном сексе, совместном использовании игл и от инфицированной матери к ребенку во время родов. Поверхностный антиген HBV (HBsAg) чаще всего используют для скрининга на наличие этой инфекции. Доступные в настоящее время лекарственные средства не излечивают инфекцию HBV и/или HDV. Скорее, лекарственные средства подавляют репликацию вируса.

Вирус гепатита D (HDV) представляет собой ДНК-вирус, также входящий в семейство вирусов *Hepadnaviridae*. HDV может размножаться только в присутствии HBV. Пути передачи HDV аналогичны путям передачи HBV. Передача HDV может происходить либо при одновременном инфицировании HBV (коинфекция), либо в дополнение к хроническому гепатиту В или статусу носительства гепатита В (суперинфекция). Как суперинфекция, так и коинфекция HDV приводят к более серьезным осложнениям по сравнению с инфекцией только HBV. Эти осложнения включают большую вероятность развития печеночной недостаточности при острых инфекциях и быстрого прогрессирования цирроза печени с повы-

шенным риском развития рака печени при хронических инфекциях. В сочетании с гепатитом В у гепатита D самый высокий уровень смертности среди всех инфекций гепатита, на уровне 20%. В настоящее время нет лекарства или вакцины от гепатита D.

#### Определения

Если не определено иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области. Если не указано иное, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые даны ссылки в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Если не указано иное, при наличии множества определений для термина, представленного в настоящем документе, предпочтение отдается определениям, приведенным в данном разделе.

Если указано, что группа "необязательно замещена", эта группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из указанных заместителей. Аналогичным образом, если указано, что группа является "незамещенной или замещенной", если она замещена, заместитель(и) может (могут) быть выбран(ы) из одного или более указанных заместителей. Если заместители не указаны, это означает, что группа, указанная как "необязательно замещенная" или "замещенная", может быть замещена одной или более группой(ами), которые индивидуально и независимо выбраны из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероцикла, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероцикл(алкила), гидроксид, алкоксид, ацил, циано, галоген, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксил, О-карбоксил, изоцианат, тиоцианат, изотиоцианат, нитро, азидо, силил, сульфенил, сульфенил, сульфонил, галогеналкил, галогеналкоксид, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо, амино, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

Как используется в настоящем документе, термин "C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>", где "a" и "b" представляют собой целые числа, обозначает количество атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или количество атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической группы. То есть алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероцикла могут содержать от "a" до "b" атомов углерода включительно. Таким образом, например, группа "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, т.е. CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- и (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Если в отношении алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической группы не указаны значения "a" и "b", следует подразумевать широчайший диапазон, описанный в данных определениях.

Как используется в настоящем документе, термин "алкил" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 1 до 20", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.п., до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает упоминание термина "алкил", в котором не задан числовой диапазон). Алкильная группа может также представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также быть нижним алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа в соединениях может быть обозначена как "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" указывает, что в алкильной цепи имеется от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, n-бутила, изо-бутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы, без ограничений, включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкенил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкенила может варьироваться. Например, алкенил может представлять собой C<sub>2,4</sub>алкенил, C<sub>2,6</sub>алкенил или C<sub>2,8</sub>алкенил. Примеры алкенильных групп включают в себя алленил, винилметил и этенил. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Как используется в настоящем документе, термин "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в прямой или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкинила может варьироваться. Например, алкинил может представлять собой C<sub>2,4</sub>алкинил, C<sub>2,6</sub>алкинил или C<sub>2,8</sub>алкинил. Примеры алкинилов включают в себя этинил и пропилил. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе. Когда в составе два и более кольца, кольца могут быть соединены вместе в виде конденсированных. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах), от 3 до 8 атомов в кольце(ах) или от 3 до 6 атомов в кольце(ах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Типичные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкенил" относится к моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе, которая содержит одну или более двойных связей в по меньшей мере одном кольце; хотя при наличии более одной связи двойные связи не могут формировать полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам (в ином случае группа будет "арилом", как определено в настоящем документе). Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть соединены посредством конденсации. Циклоалкенил может содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к карбоциклической (все углероды) моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (включая конденсированные кольцевые системы, причем два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может различаться. Например, арильная группа может представлять собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арильную группу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арильную группу или C<sub>6</sub> арильную группу. К примерам арильных групп относятся, без ограничений, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Как используется в настоящем документе, термин "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической и трициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной пи-электронной системой), которая содержит один или более гетероатомов (например, от 1 до 5 гетероатомов), т.е. элементов, отличных от углерода, включая, без ограничений, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце(ах) с гетероарильной группой может различаться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Более того, термин "гетероарил" включает в себя конденсированные кольцевые системы, в которых два кольца, таких как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, без ограничений, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклический" относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевой системе, в которой атомы углерода вместе с гетероатомами от 1 до 5 образуют указанную кольцевую систему. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, которые однако расположены таким образом, что полностью делокализованная пи-электронная система не распространяется на все кольца. Число атомов в кольце(ах) гетероциклической группы может различаться. Например, гетероциклическая группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Гетероатом(ы) представляет(ют) собой элемент(ы), отличный(ые) от углерода, включая, без ограничений, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильную или тиокарбонильную функциональные группы так, что в образование входит оксо-системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Когда в составе два и более кольца, кольца могут быть соединены вместе в виде конденсированных. Кроме того, любые атомы азота в гетероциклиле могут быть кватернизованы. Гетероциклические группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2H-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидинон, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4H-пиран, тетрагидротиипиран, тиоморфолин, сульфоксид тиоморфолина, сульфен тиоморфолина и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

Используемые в настоящем документе термины "арил(алкил)" относятся к арильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и арильная группа арил(алкил) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

Используемые в настоящем документе термины "гетероарил(алкил)" относятся к гетероарильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая

и гетероарильная группа гетероарил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридил(алкил), изоксазолил(алкил), имидазолил(алкил) и их бензоконденсированные аналоги.

"Гетероциклил(алкил)" относится к гетероциклической группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низший алкилен и гетероциклил (гетероциклил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).

"Низшие алкиленовые группы" представляют собой линейные  $-CH_2-$ прикрепляющие группы, формирующие связи для присоединения молекулярных фрагментов посредством их терминальных атомов углерода. Примеры включают в себя, без ограничений, метилен ( $-CH_2-$ ), этилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропилен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) и бутилен ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Низшая алкиленовая группа может быть замещена путем замены одного или более атомов водорода низшей алкиленовой группы заместителями, указанными в определении термина "замещенный".

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" относится к формуле  $-OR$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. Не имеющий ограничительного характера перечень алкокси представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероарилу, гетероциклилу, арил(алкилу), гетероарил(алкилу) или гетероциклил(алкилу), соединенным в качестве заместителей посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

Как используется в настоящем документе, термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены гидрокси-группой.

Примеры гидроксиалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают в себя, без ограничений, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкокси" относится к алкокси-группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, без ограничений, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенильная" группа относится к группе  $-SR$ , в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфинильная" группа относится к группе  $-S(=O)R$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфонильная" группа относится к группе  $SO_2R$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

"О-карбоксии" группа относится к группе  $RC(=O)O-$ , в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. О-карбоксии может быть замещенным или незамещенным.

Термины "эфир" и "С-карбоксии" относятся к группе  $-C(=O)OR$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Эфир и С-карбоксии могут быть замещенными или незамещенными.

"Тиокарбонильная" группа относится к группе  $-C(=S)R$ , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалогенметансульфонильная" группа относится к группе  $X_3CSO_2-$ , где каждый X представляет собой галоген.

Термин "тригалогенметансульфонамидо" группа относится к группе  $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ , в которой каждый X представляет собой галоген, и  $R_A$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероцик-

лил(алкил).

Используемый в настоящем документе термин "амино" относится к группе  $-NH_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" относится к  $-OH$  группе.

"Циано" группа относится к группе  $-CN$ .

Как используется в настоящем документе, термин "азидо" относится к группе  $-N_3$ .

Термин "изоцианато" группа относится к группе  $-NCO$ ".

Термин "тиоцианато" группа относится к группе  $-CNS$ ".

Термин "изотиоцианато" группа относится к группе  $-NCS$ ".

"Меркапто" группа относится к группе  $-SH$ .

Термин "карбонильная" группа относится к группе  $C=O$ .

"S-сульфонамидо" группа относится к группе  $-SO_2N(R_A R_B)$ ", в которой  $R_A$  и  $R_B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

"N-сульфонамидо" группа относится к группе  $RSO_2N(R_A)-$ ", в которой R и  $R_A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

"O-карбамильная" группа относится к группе  $-OC(=O)N(R_A R_B)$ ", в которой  $R_A$  и  $R_B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-карбамильная" группа относится к группе  $ROC(=O)N(R_A)-$ ", в которой R и  $R_A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"O-тиокарбамильная" группа относится к группе  $-OC(=S)N(R_A R_B)$ ", где  $R_A$  и  $R_B$  могут представлять независимо собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-тиокарбамильная" группа относится к группе  $ROC(=S)N(R_A)-$ ", в которой R и  $R_A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

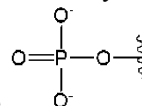
"C-амидо" группа относится к группе  $-C(=O)N(R_A R_B)$ ", в которой  $R_A$  и  $R_B$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). C-амидо может быть замещенным или незамещенным.

"N-амидо" группа относится к группе  $RC(=O)N(RA)-$ ", в которой R и  $R_A$  могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин "атом галогена" или "галоген" означает любой из радиостабильных атомов колонки 7 периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

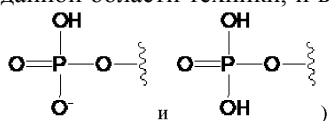
Используемый в настоящем документе термин " $\alpha$ -аминокислоты" относится к любой аминокислоте (как стандартным, так и нестандартным аминокислотам). Примеры подходящих  $\alpha$ -аминокислот включают, но не ограничиваются ими, аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин.

Используемый в настоящем документе термин "фосфат" используется в своем обычном смысле,



понятном специалистам в данной области техники, и включает

вместе с его протонирован-



ными формами (например,

Там, где число заместителей не указано (например, галогеналкил), может присутствовать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может включать в себя один или более одинаковых или разных галогенов. В качестве другого примера " $C_1$ - $C_3$ -алкоксифенил" может включать одну или более одинаковых или разных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

Как используется в настоящем документе, сокращения любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, соответствуют их общему применению, признанным сокращениям или Комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942-944(1972)).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает значимого раздражения в организме, в который ее вводят, и не подавляет биологическое действие и свойства соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль присоединения кислоты соединения. Фармацевтические соли могут быть получены в результате приведения в контакт соединения с неорганическими кислотами, такими как галогенводородные кислоты (например, соляная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены в результате приведения в контакт соединения с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например, с муравьиной, уксусной, янтарной, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, никотиновой, метансульфоновой, этансульфоновой, *p*-толуолсульфоновой, салициловой или нафталинсульфоновой кислотой.

Фармацевтические соли также могут быть получены в результате приведения в контакт соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, например, натриевая соль или калиевая соль, соль щелочноземельного металла, например, кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин,  $C_1$ - $C_7$ -алкиламин, циклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин, и солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

Использованные в настоящей заявке термины и фразы, а также их вариации, в особенности в прилагаемой формуле изобретения, если явным образом не указано иное, следует считать не ограничивающими, а не имеющими ограничительного характера. В качестве примеров вышеупомянутого термин "включающий" следует считать "включающим, без ограничений", "включающим, но не ограниченным" или т.п.; используемый в настоящем документе термин "содержащий" представляет собой синоним терминов "включая", "включающий" или "характеризуется" и является включающим или не имеющим ограничительного характера, и не исключает дополнительные неуказанные элементы или стадии способа; термин "имеющий" следует интерпретировать как "имеющий по меньшей мере"; термин "включает" следует интерпретировать как "включает, без ограничений"; термин "пример" используют для предоставления примеров реализации элемента описания, но не исчерпывающего или ограничивающего их перечня. Кроме того, термин "содержащий" следует интерпретировать как синоним фраз "имеющий по меньшей мере" или "включающий по меньшей мере". В контексте соединения, композиции или устройства термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство включает по меньшей мере указанные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты.

В отношении применения по существу любых вариантов множественного и/или единственного числа для терминов в настоящем документе специалисты в данной области могут изменять множественное число на единственное и/или единственное число на множественное в соответствии с требованиями контекста и/или сферой применения. В настоящем документе различные перестановки единственного/множественного числа могут быть изложены явно для ясности. Употребление единственного числа не исключает множественности.

Следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или более хиральных центров, каждый центр может независимо иметь *R*-конфигурацию, или *S*-конфигурацию, или их смесь, если абсолютная стехиометрия не указана явным образом. Следовательно, предложенные в настоящем документе соединения могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, могут представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереоизомерно чистыми, диастереоизомерно обогащенными или могут представлять собой стереоизомерическую смесь. Кроме того, следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или более двойных связей, создающих геометрические изомеры, которые могут быть обозначены как *E* или *Z*, каждая двойная связь может независимо представлять собой *E* или *Z* или их смесь. Аналогично следует понимать, что в любом описанном соединении также предполагается включение всех таутомерных форм.

Следует понимать, что при наличии незаполненных валентностей в описанных в настоящем документе соединениях эти валентности следует заполнять атомами водорода или его изотопами, например водородом-1 (протием) и водородом-2 (дейтерием).

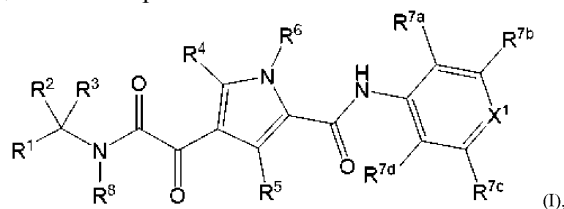
Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть изотопно-мечеными. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные преимущества при лечении благодаря большей метаболической стабильности, такие как, например, больший период полужизни *in vivo* или потребность в меньшей дозе. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения может быть явно описан атом водорода или его присутствие в структуре соединения может подразумеваться. В любом месте соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, без ограничений, водород-1 (про-

тий) и водород-2 (дейтерий). Следовательно, в настоящем документе ссылка на соединение охватывает все потенциальные изотопные формы, если из контекста явным образом не следует иное.

Если предложен диапазон значений, следует понимать, что в варианты осуществления включены верхний и нижний пределы, а также любое промежуточное значение между верхним и нижним пределами.

### Соединения

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где  $R^1$  может представлять собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкенил, незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил, незамещенный или замещенный бициклический гетероарил или незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, причем если  $C_2$  алкенил,  $C_2$  алкинил и моноциклический гетероарил замещены,  $C_2$  алкенил,  $C_2$  алкинил и моноциклический гетероарил могут быть независимо замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $R^2$  и  $R^3$  могут быть независимо выбраны из водорода, незамещенного или замещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероцикла, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и незамещенного  $C_{1-5}$ алкоксиалкила, причем если моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6 гетероцикл замещены, моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6 гетероцикл могут быть независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или гидрокси, и при этом если  $C_{1-4}$ алкил замещен,  $C_{1-4}$ алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фосфата, O-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и O-карбоксии; или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, причем если  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл являются замещенными,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл могут быть независимо замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена и гидрокси;  $R^4$  и  $R^5$  могут независимо представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{2,4}$ алкенил;  $R^6$  может представлять собой водород, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{3,4}$ алкенил; и при условии, что по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  не представляет собой водород; или  $R^5$  может представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{2,4}$ алкенил; и  $R^4$  и  $R^6$  могут соединяться с образованием незамещенного или замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца;  $X^1$  может представлять собой  $CR^A$  или N (азот);  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  и  $R^{7d}$  могут независимо представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, циано или незамещенный  $C_{1-4}$ алкокси;  $R^8$  может представлять собой водород,  $-CH_2OC(=O)-$ (незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2OC(=O)-O-$ (незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2-$ ( $\alpha$ -аминокислота) или  $-CH_2-$ фосфат; а  $R^A$  может представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил или циано.

Различные группы могут быть присоединены к пиррольному кольцу формулы (I). Как описано в настоящем документе, пиррольное кольцо может иметь водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил и/или незамещенный  $C_{2,4}$ алкенил, присоединенный при условии, что по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  не представляет собой водород. К примерам  $C_{1-4}$ алкилов относятся метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R^4$  и  $R^5$  может представлять собой галоген или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, и/или  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и/или  $R^5$  может независимо представлять собой галоген или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, и/или  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В еще других вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^5$  может независимо представлять собой галоген или незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, а  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В еще других вариантах осуществления один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, а один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{3,4}$ алкенил. Если один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил, один или более атомов водорода в  $C_{1-4}$ алкиле могут быть замещены дейтериями. Например, один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  может представлять собой  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CH_2CD_3$ ,  $CD_2CD_3$ ,  $CH_2CH_2CD_3$ ,  $CH(CD_3)_2$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  может представлять собой дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил, а два других



из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  могут представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой водород;  $R^5$  может представлять собой водород; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой галоген;  $R^5$  может представлять собой водород; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В еще других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой водород;  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В еще других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой водород;  $R^5$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{3-4}$ алкенил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой водород;  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^6$  может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой водород.  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^6$  может представлять собой водород. В еще других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой галоген;  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^6$  может представлять собой водород. В еще других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;  $R^5$  может представлять собой водород; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;  $R^5$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В еще других вариантах осуществления, если  $R^4$ ,  $R^5$  и/или  $R^6$  представляют собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил может представлять собой метил. Например, каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  может представлять собой метил. В еще других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой водород; и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой галоген; и каждый из  $R^5$  и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой галоген; и каждый из  $R^4$  и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В еще других вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^5$  может представлять собой водород; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В еще других вариантах осуществления  $R^4$  может представлять собой водород;  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^6$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. В других вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^5$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил; и  $R^6$  может представлять собой дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил, такой как  $CD_3$ .

Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{2-4}$ алкенил; и  $R^4$  и  $R^6$  могут быть объединены с образованием незамещенного или замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца.

Например,  $R^4$  и  $R^6$  могут быть объединены с образованием незамещенного или замещенного



или



незамещенного или замещенного

, где  $N^*$  обозначает атом азота пирролила формулы (I). В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой водород; и  $R^4$  и  $R^6$  могут быть объединены с образованием незамещенного или замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, такого как описанные в данном документе. В других вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой галоген; и  $R^4$  и  $R^6$  могут быть объединены с образованием незамещенного или замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, такого как описанные в данном документе. В еще других вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил; и  $R^4$  и  $R^6$  могут быть объединены с образованием незамещенного или замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, такого как описанные в данном документе. В еще дополнительных других вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой незамещенный  $C_{2-4}$ алкенил; и  $R^4$  и  $R^6$  могут быть объединены с образованием незамещенного или замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, такого как описанные в данном документе.

6-членное ароматическое кольцо, которое содержит  $X^1$ , может представлять собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный пиридин. Если  $X^1$  представляет собой  $CR^A$ , 6-членное кольцо может представлять собой необязательно замещенный фенил. 6-членное ароматическое кольцо может представлять собой необязательно замещенный пиридин, если  $X^1$  представляет собой N (азот). Как описано в настоящем документе, 6-членное ароматическое кольцо, которое содержит  $X^1$ , может быть замещено. При замещении фенил и/или пиридин могут быть замещены 1, 2, 3 или более раз. Замещенное фенильное кольцо может быть замещено в пара-положении. Дополнительно или альтернативно фенильное кольцо может быть замещено в мета-положении. В некоторых вариантах осуществле-

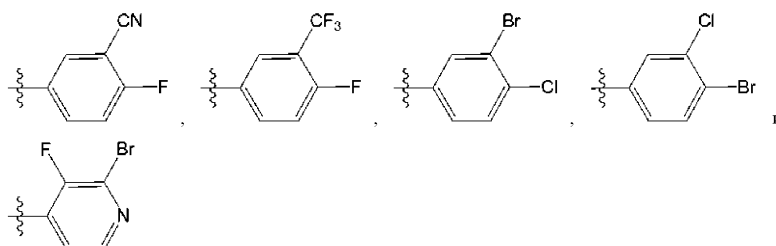
ния фенильное кольцо может быть замещено в орто-положении.

В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  может представлять собой  $\text{CH}$ . В других вариантах осуществления  $X^1$  может представлять собой  $\text{CR}^A$ . Если  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^A$ ,  $\text{R}^A$  может представлять собой неводородную группу. Например, в некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^A$  может представлять собой галоген (такой как F, O или Br). В других вариантах осуществления  $\text{R}^A$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил. Подходящие  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкилы включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHClF}$  и  $\text{CCl}_3$ . В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^A$  может представлять собой пиано. В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^A$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкокси. Пример  $\text{C}_{1-4}$ алкокси включает метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси.

Как описано в настоящем документе,  $\text{R}^{7b}$  и  $\text{R}^{7c}$  могут представлять собой водород. Как и в случае  $\text{R}^A$ ,  $\text{R}^{71b}$  и  $\text{R}^{7c}$  могут представлять собой неводородную группу, такую как галоген, незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, циано и незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7b}$  может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $\text{R}^{71b}$  может представлять собой галоген (например, F, Cl или Br). В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^{71b}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, например, описанный в настоящем документе, включая  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{F}$ . В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^{7b}$  может представлять собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7b}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, такой как алкокси, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой галоген, такой как F, O или Br. В других вариантах осуществления  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, такой как  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHClF}$  и  $-\text{CCl}_3$ . В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси.

Как и в случае с другими положениями на 6-членном ароматическом кольце, которое содержит  $X^1$ ,  $\text{R}^{7a}$  и/или  $\text{R}^{7d}$ , может представлять собой водородную или неводородную группу. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7a}$  может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $\text{R}^{7a}$  может представлять собой галоген, такой как F, O или Br. В других вариантах осуществления  $\text{R}^{7a}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, например  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHClF}$  и  $-\text{CCl}_3$ . В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^{7a}$  может представлять собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7a}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, включая, но не ограничиваясь ими, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7d}$  может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $\text{R}^{7d}$  может представлять собой галоген (например, F, Cl или Br). В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^{7d}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, включая, без ограничений,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHClF}$  и  $-\text{CCl}_3$ . В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^{7d}$  может представлять собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{7d}$  может представлять собой незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкокси. Например,  $\text{R}^{7d}$  может представлять собой, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси или трет-бутокси.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^A$  может представлять собой неводородную группу, как описано в настоящем документе; и  $\text{R}^{7b}$  или  $\text{R}^{7c}$  могут представлять собой неводородную группу, как описано в настоящем документе. В других вариантах осуществления  $\text{R}^A$  может представлять собой неводородную группу, как описано в настоящем документе;  $\text{R}^{7b}$  или  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой неводородную группу, как описано в настоящем документе; и каждый из  $\text{R}^{7a}$  и  $\text{R}^{7d}$  представляет собой водород. В еще одних вариантах осуществления  $\text{R}^A$  может представлять собой неводородную группу, как описано в настоящем документе; одна из групп  $\text{R}^{7b}$  и  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой неводородную группу, как описано в настоящем документе, а другая из  $\text{R}^{7b}$  и  $\text{R}^{7c}$  может представлять собой водород; и каждый из  $\text{R}^{7a}$  и  $\text{R}^{7d}$  представляет собой водород. Ниже приведены примеры 6-членного ароматического кольца, которое содержит  $X^1$




В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  могут быть независимо выбраны из водорода, незамещенного или замещенного  $\text{C}_{1-4}$ алкила, незамещенного  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного  $\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкила и незамещенного  $\text{C}_{1-5}$ алкоксиалкила, причём если моноциклический  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6 гетероциклил замещены, моноцикли-

ческий  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6 гетероцикл могут быть независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или гидрокси, и при этом, если  $C_{1-4}$ алкил замещен,  $C_{1-4}$ алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фосфата, O-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и O-карбоксы. В других вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , образуют незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, причем если  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл являются замещенными,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл независимо замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси.

Заместители для  $R^2$  и  $R^3$  могут быть одинаковыми или разными, или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород. В других вариантах осуществления каждый из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил. Примеры подходящих незамещенных  $C_{1-4}$ алкилов описаны в настоящем документе. Например, каждый из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой метил.

Как описано в настоящем документе,  $R^2$  и  $R^3$  могут быть разными. Например, один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил, незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, незамещенный  $C_{1-4}$ гидроксиалкил и незамещенный  $C_{1-5}$ алкоксиалкил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, такой как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил и трет-бутил. В других вариантах осуществления один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил. Примеры  $C_{1-4}$ галогеналкилов описаны в настоящем документе и включают, без ограничений,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHClF$  и  $-CCl_3$ . В еще других вариантах осуществления один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил. Например, один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный циклопроил, незамещенный циклобутил, незамещенный циклопентил и незамещенный циклогексил; или один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой замещенный циклопроил, замещенный циклобутил, замещенный циклопентил и замещенный циклогексил. При замещении замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил может быть замещен 1, 2 или 3 или более раз заместителем, независимо выбранным из галогена (F, O или Br) и гидрокси. В некоторых вариантах осуществления замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил может быть замещен 1 или 2 галогенами. Например, один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять

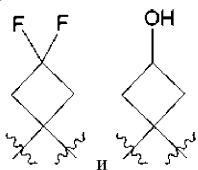
с собой 

В еще других вариантах осуществления один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл. Различные моноциклические 3-6-членные гетероциклы подходят для  $R^2/R^3$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ гидроксиалкил. Например, один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой  $-CH_2OH$ . В других вариантах осуществления один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой водород; а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-5}$ алкоксиалкил. Примеры незамещенных  $C_{1-5}$ алкоксиалкилов включают  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$  и  $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ .

Фрагмент про лекарства может присутствовать в одном из  $R^2$  и  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил (например, метил); а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой замещенный  $C_{1-4}$ алкил, причем  $C_{1-4}$ алкил замещен одним или более заместителями, выбранными из фосфата, O-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и O-карбоксы. Подходящие  $\alpha$ -аминокислоты описаны в настоящем документе и включают, но не ограничиваются ими, аланин, аспаргин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Используемый в настоящем документе термин "O-связанная  $\alpha$ -аминокислота" относится к  $\alpha$ -аминокислоте, которая присоединена к указанному фрагменту через гидрокси от его группы карбоновой кислоты в основной цепи. Когда  $\alpha$ -аминокислота присоединена к O-связанной  $\alpha$ -аминокислоте, водород, который является частью гидрокси-группы из ее группы карбоновой кислоты основной цепи, отсутствует, а  $\alpha$ -аминокислота присоединена посредством кислорода. В некоторых вариантах осуществления O-связанная  $\alpha$ -аминокислота, за-

замещенная на  $C_{1-4}$ алкиле  $R^2$  или  $R^3$ , может представлять собой -О-линкер-L- $\alpha$ -аминокислоту. В других вариантах осуществления -О-связанная  $\alpha$ -аминокислота, замещенная на  $C_{1-4}$ алкиле  $R^2$  или  $R^3$ , может представлять собой -О-связанную D- $\alpha$ -аминокислоту. Примеры -О-связанных  $\alpha$ -аминокислот показаны в настоящем документе в отношении  $R^8$ . В качестве другого примера фрагмента пролекарства, который может присутствовать на замещенном  $C_{1-4}$ алкиле  $R^2$  или  $R^3$ , представляет собой О-карбоксии. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  могут представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил (такой как, метил); а другой из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой О-карбоксиизамещенный  $C_{1-4}$ алкил. Например, О-карбоксиизамещенный  $C_{1-4}$ алкил может иметь структуру  $-(CH_2)_4-OC(=O)$ (незамещенный  $C_{1-4}$ алкил). Как описано в настоящем документе,  $C_{1-4}$ алкил  $R^2$  или  $R^3$  может быть замещен фосфатом. Например, если  $R^2$  или  $R^3$  представляют собой замещенный фосфатом  $C_{1-4}$ алкил,  $R^2$  или  $R^3$  могут представлять собой  $-CH_2-O-P(=O)(O^-)_2$  или  $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ .

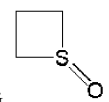
Как описано в настоящем документе,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл независимо замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил.  $C_{3-6}$ циклоалкил может представлять собой незамещенный или замещенный циклопропил, незамещенный или замещенный циклобутил, незамещенный или замещенный циклопентил или незамещенный или замещенный циклогексил. Если  $C_{3-6}$ циклоалкил замещен,  $C_{3-6}$ циклоалкил может быть замещен 1, 2, 3 или более раз. При наличии 2 или более заместителей все заместители могут быть одинаковыми или по меньшей мере разными заместителями. Например, в некоторых вариантах осуществления  $C_{3-6}$ циклоалкил может быть замещен 1 или 2 галогенами (такими как 1 или 2 фторзаместителями). В других вариантах осуществления  $C_{3-6}$ циклоалкил может быть замещен гидрокси. Примеры  $C_{3-6}$ циклоалкилов включают незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, незамещенный циклопентил, незамещенный циклогексил, фторзамещенный циклопропил, фторзамещенный циклобутил, фторзамещенный циклопентил, фторзамещенный циклогексил, гидроксизамещенный циклопропил, гидроксизамещенный циклобутил, гидроксизамещенный цик-



лопентил, гидроксизамещенный циклогексил,

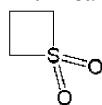
В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл. Например,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный или замещенный моноциклический 3-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный моноциклический 4-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный моноциклический 5-членный гетероцикл или незамещенный или замещенный моноциклический 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный моноциклический кислородсодержащий 3-6-членный гетероцикл. В других вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный моноциклический азотсодержащий 3-6-членный гетероцикл. Подходящие моноциклические 3-6-членные гетероциклы включают, без ограничений, незамещенный или замещенный оксе-

тан, незамещенный или замещенный тизтан, незамещенный или замещенный



незамещенный

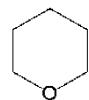
или замещенный



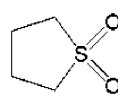
незамещенный или замещенный



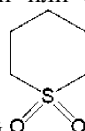
незамещенный или замещенный



незамещенный или замещенный

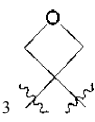


и незамещенный или замещенный



незамещенный

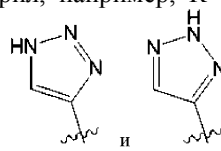
В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены с атомом углерода, к кото-



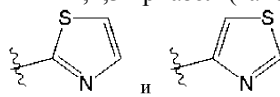
рому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ .

Различные ненасыщенные заместители могут присутствовать при  $R^1$ . Как описано в настоящем документе,  $R^1$  может быть замещен или незамещен. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный  $C_2$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой замещенный  $C_2$  алкинил, который может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный  $C_2$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой замещенный  $C_2$  алкинил.  $C_2$  алкинил может быть замещен один или более раз заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила. Например,  $C_2$  алкинил может быть замещен один раз незамещенным моноциклическим циклоалкилом  $C_{3-6}$ циклоалкилом или  $C_2$  алкинил может быть замещен один раз незамещенным  $C_{1-4}$ галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, такой как  $CF_3$ .

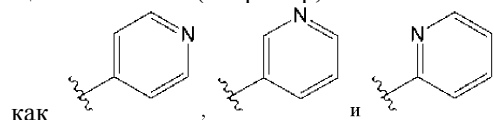
Как описано в настоящем документе, при  $R^1$  может присутствовать несколько циклических фрагментов. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой замещенный моноциклический гетероарил. В настоящем документе описано несколько подходящих моноциклических гетероариллов. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный или замещенный азотсодержащий моноциклический гетероарил, например,  $R^1$  может представлять собой



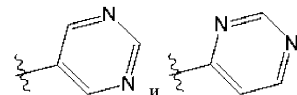
незамещенный или замещенный 1,2,3-триазол (такой как



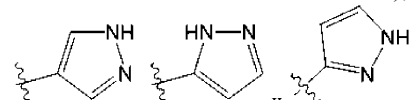
замещенный тиазол (например,



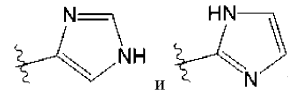
как), незамещенный или замещенный пиридинил (такой



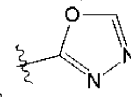
незамещенный или замещенный пиразол (например,



незамещенный или замещенный имидазол (такой как



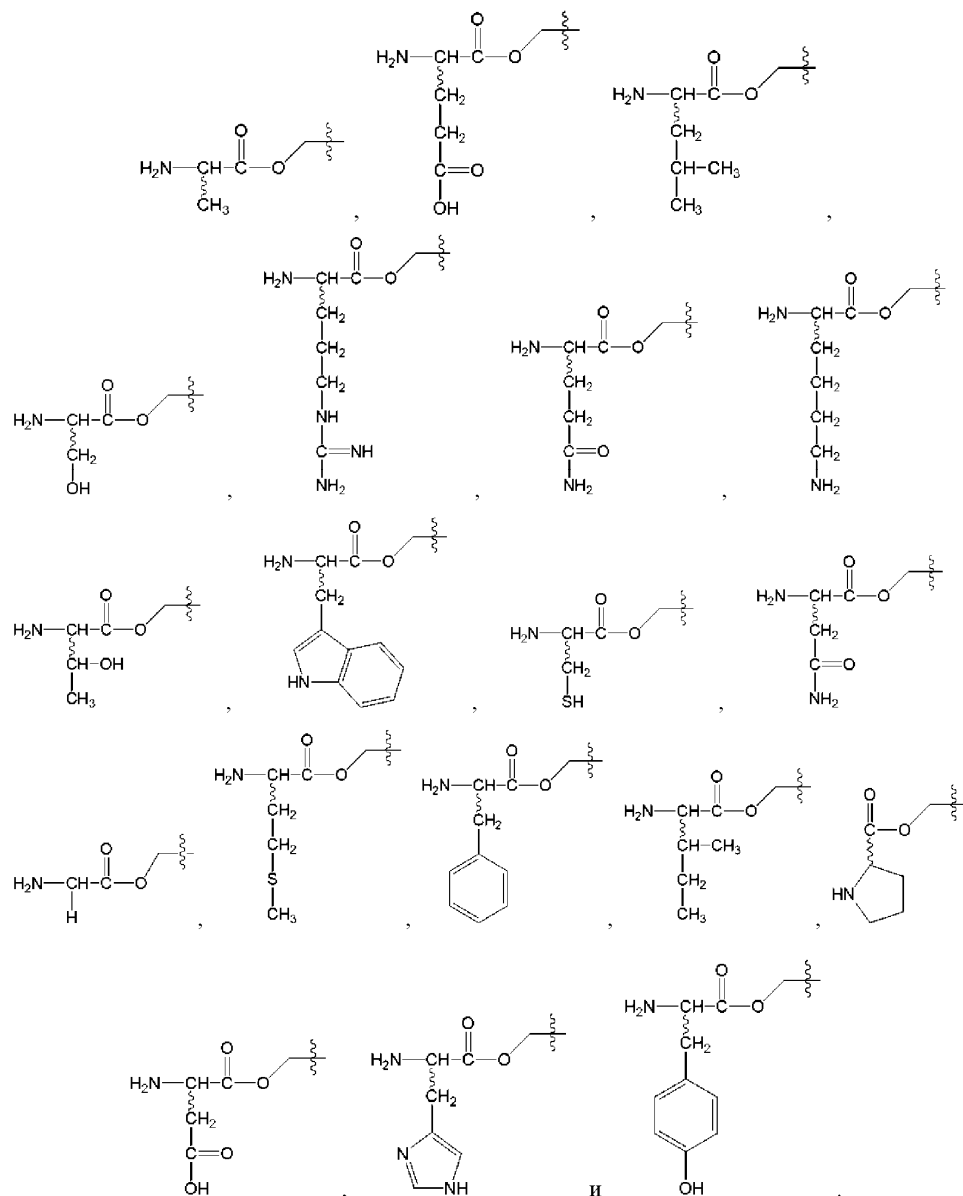
или незамещенный или замещенный оксадиазол (например,



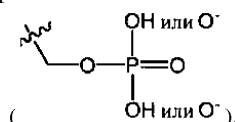
причем каждая из показанных структур может быть незамещенной или замещенной (включая где водород на азоте может быть заменен неводородным заместителем). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный бициклический гетероарил. В других вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой замещенный бициклический гетероарил. Примеры бициклических гетероариллов представлены в настоящем документе и включают бензимидазол. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный моноциклический гетероцикл. В других вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой замещенный моноциклический гетероцикл. В настоящем документе описано несколько примеров подходящих моноциклических гетероциклов. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный или замещенный 2-оксо-1H-пиридинил. При замещении циклических фрагментов  $R^1$  могут присутствовать различные заместители. Примеры заместителей, которые могут присутствовать в моноциклическом гетероариле  $R^1$ , включают следующие заместители: незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, незамещенный циклопропил и незамещенный циклобутил.

Несколько заместителей могут присутствовать при  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  может представлять собой водород. В других вариантах осуществления  $R^8$  может представлять собой

$-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ - (незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкил). Например,  $\text{R}^8$  может представлять собой пивалоилоксиметил (POM). В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^8$  может представлять собой  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-\text{O}$ (незамещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкил), такой как изопропилоксикарбонилоксиметил (POC). В еще других вариантах осуществления  $\text{R}^8$  может представлять собой  $-\text{CH}_2$ -( $\alpha$ -аминокислота). Примеры  $\alpha$ -аминокислот включают, но не ограничиваются ими, аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Если  $\text{R}^8$  включает  $\alpha$ -аминокислоту, фрагмент карбоновой кислоты представляет собой часть, соединенную с  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -( $\alpha$ -аминокислота), и атом водорода карбоновой кислоты отсутствует. В некоторых примерах  $\text{R}^8$  может представлять собой



В некоторых вариантах осуществления  $-\alpha$ -аминокислота  $-\text{CH}_2$  ( $\alpha$ -аминокислота)  $\text{R}^8$  может представлять собой L- $\alpha$ -аминокислоту. В других вариантах осуществления  $-\alpha$ -аминокислота  $-\text{CH}_2$ -( $\alpha$ -аминокислота)  $\text{R}^8$  может представлять собой D- $\alpha$ -аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^8$  может представлять собой  $-\text{CH}_2$ -фосфат



Соединения формулы (I) вместе с их фармацевтически приемлемыми солями могут иметь разные структуры. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^1$  может представлять собой незамещенный или замещенный  $\text{C}_2$  алкенил, незамещенный или замещенный  $\text{C}_2$  алкинил, незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил, незамещенный или замещенный бициклический гетероарил или незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, причем если  $\text{C}_2$  алкенил,  $\text{C}_2$  алкинил, незамещен-

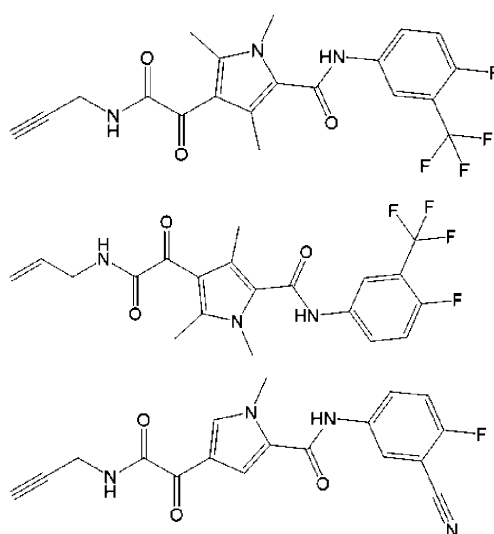
ный  $C_{1-4}$ галогеналкил и моноциклический гетероарил замещены,  $C_2$  алкенил,  $C_2$  алкинил и моноциклический гетероарил независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $R^2$  и  $R^3$  могут быть независимо выбраны из водорода, незамещенного или замещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и незамещенного  $C_{1-5}$ алкоксиалкила, причем если моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6 гетероциклил замещены, моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6 гетероциклил независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или гидрокси, и при этом, если  $C_{1-4}$  алкил замещен,  $C_{1-4}$ алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из фосфата, O-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и O-карбоксии, и при условии, что по меньшей мере один из  $R^2$  и  $R^3$  не представляет собой водород;  $R^4$  и  $R^5$  могут независимо представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{2-4}$ алкенил;  $R^6$  может представлять собой водород, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{3-4}$ алкенил; и при условии, что по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  не представляет собой водород;  $X^1$  может представлять собой  $CR^A$  или N;  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  и  $R^{7d}$  могут независимо представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, циано или незамещенный  $C_{1-4}$ алкокси;  $R^8$  может представлять собой водород,  $-CH_2OC(=O)$ -(незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2OC(=O)-O$ -(незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2$ -( $\alpha$ -аминокислота) или  $-CH_2$ -фосфат; а  $R^A$  может представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил или циано. В данном абзаце, если по меньшей мере один из  $R^2$  и  $R^3$  не представляет собой водород, для  $R^2$  и  $R^3$  предоставлены следующие варианты: (1) каждый из  $R^2$  и  $R^3$  может представлять собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, такой как метил, (2)  $C_{1-4}$ алкил, замещенный фосфатом, O-связанной  $\alpha$ -аминокислотой или O-карбоксии (например,  $-O(C=O)$ -(незамещенный  $C_{1-4}$ алкил), (3) незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил (например,  $CF_3$ ), (4) незамещенный циклопропил и (5) незамещенный  $C_{1-4}$ гидроксиалкил (такой как  $-CH_2OH$ ).

В других вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкенил, незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил, незамещенный или замещенный бициклический гетероарил или незамещенный или замещенный моноциклический гетероциклил, причем если  $C_2$  алкенил,  $C_2$  алкинил, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил и моноциклический гетероарил замещены,  $C_2$  алкенил,  $C_2$  алкинил и моноциклический гетероарил независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероциклил, причем если  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил замещены,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил независимо замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена и гидрокси;  $R^4$  и  $R^5$  могут независимо представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{2-4}$ алкенил;  $R^6$  может представлять собой водород, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{3-4}$ алкенил; и при условии, что по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  не представляет собой водород;  $X^1$  может представлять собой  $CR^A$  или N;  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  и  $R^{7d}$  могут независимо представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, циано или незамещенный  $C_{1-4}$ алкокси;  $R^8$  может представлять собой водород,  $-CH_2OC(=O)$ -(незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2OC(=O)-O$ -(незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2$ -( $\alpha$ -аминокислота) или  $-CH_2$ -фосфат; а  $R^A$  может представлять собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил или циано. Как описано в настоящем документе,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , могут образовывать незамещенный циклобутил, фторзамещенный циклобутил, гидроксизамещенный циклобутил или незамещенный оксетан.

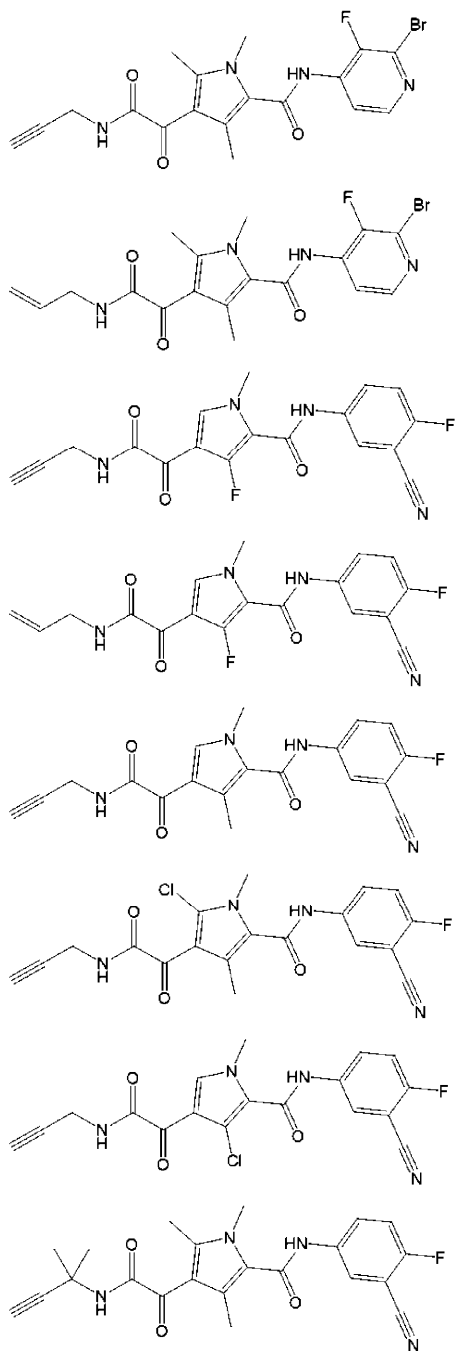
В других вариантах осуществления  $R^1$  может представлять собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкенил, незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил, незамещенный или замещенный бициклический гетероарил или незамещенный или замещенный моноциклический гетероциклил, причем если  $C_2$  алкенил,  $C_2$  алкинил и моноциклический гетероарил замещены,  $C_2$  алкенил,  $C_2$  алкинил и моноциклический гетероарил могут быть независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $R^2$  и  $R^3$  могут быть независимо выбраны из водорода, незамещенного или замещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и незамещенного  $C_{1-5}$ алкоксиалкила, причем если моноциклический  $C_{3-6}$

дциклоалкил и моноциклический 3-6 гетероцикл замещены, моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил и моноциклический 3-6 гетероцикл могут быть независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или гидрокси, и при этом если C<sub>1-4</sub>алкил замещен, C<sub>1-4</sub>алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фосфата, O-связанной α-аминокислоты и O-карбоксии; или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом углерода, к которому присоединены R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, могут образовывать незамещенный или замещенный моноциклический C<sub>3-6</sub>циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, причем если C<sub>3-6</sub>циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл являются замещенными, C<sub>3-6</sub>циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл могут быть независимо замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена и гидрокси; R<sup>5</sup> может представлять собой водород, галоген, незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил или незамещенный C<sub>2-4</sub>алкенил; и R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> могут соединяться с образованием незамещенного или замещенного 5-6-членного гетероциклического кольца; X<sup>1</sup> может представлять собой CR<sup>A</sup> или N (азот); R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> и R<sup>7d</sup> могут независимо представлять собой водород, галоген, незамещенный C<sub>1-4</sub>галогеналкил, циано или незамещенный C<sub>1-4</sub>алкокси; R<sup>8</sup> может представлять собой водород, -CH<sub>2</sub>OC(=O)-(незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил), -CH<sub>2</sub>OC(=O)-O(незамещенный C<sub>1-4</sub>алкил), -CH<sub>2</sub>-(α-аминокислота) или -CH<sub>2</sub>-фосфат; а R<sup>A</sup> может представлять собой водород, галоген, незамещенный C<sub>1-4</sub>галогеналкил или циано.

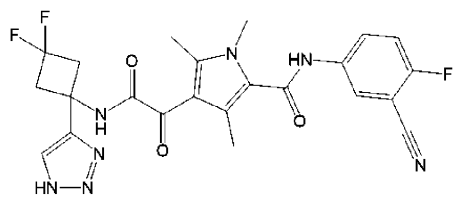
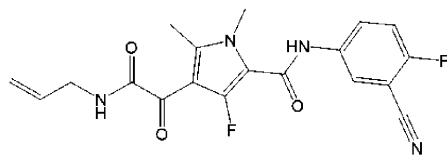
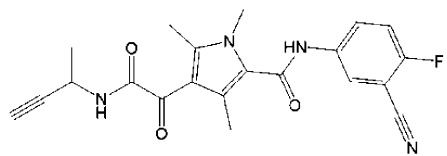
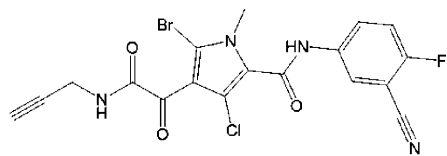
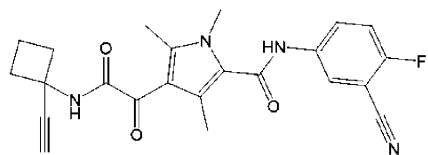
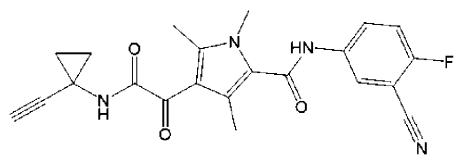
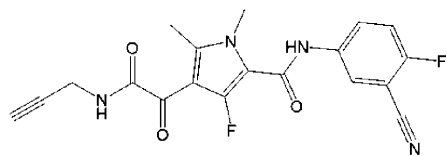
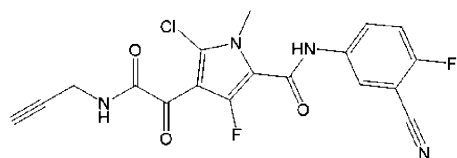
Примеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли включают следующие

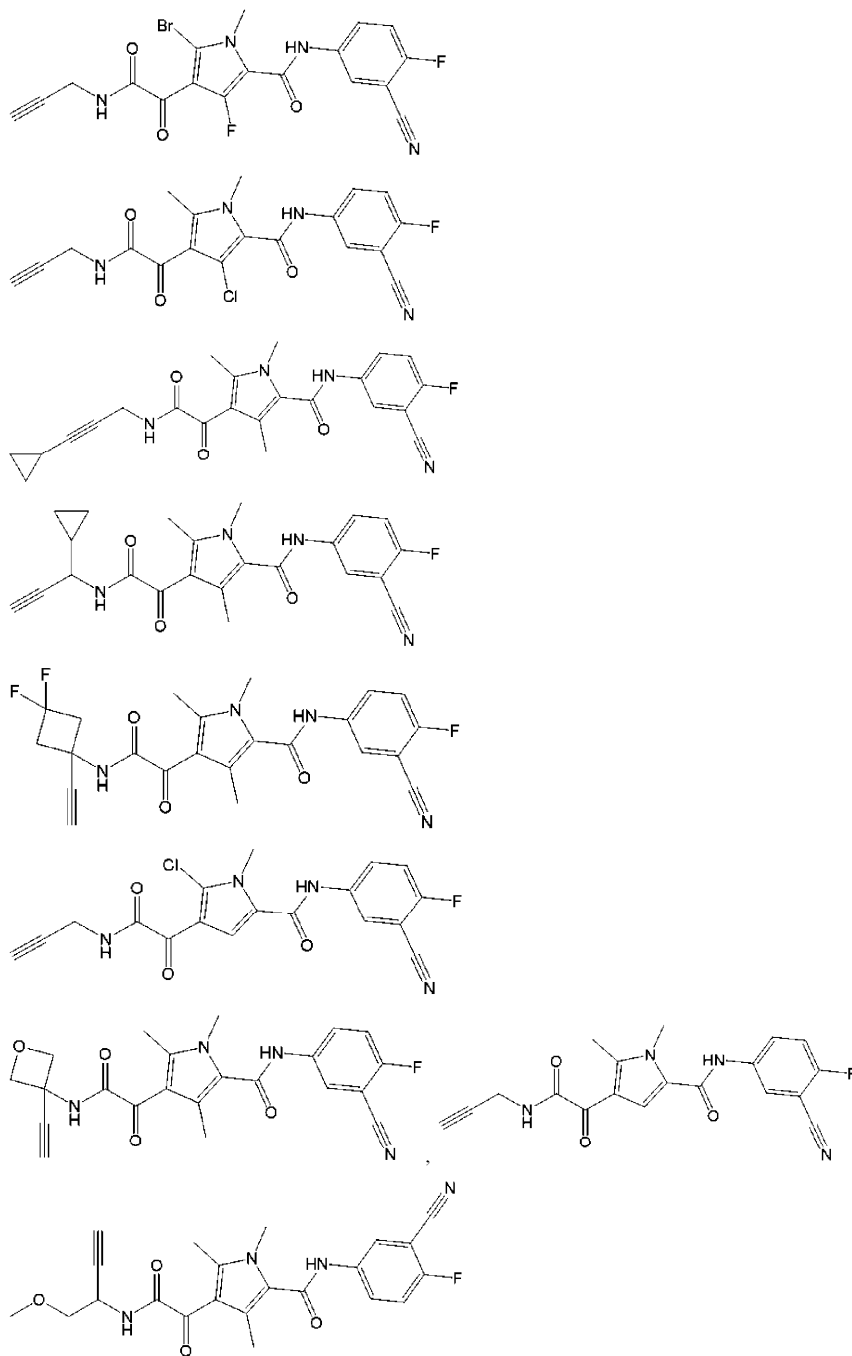




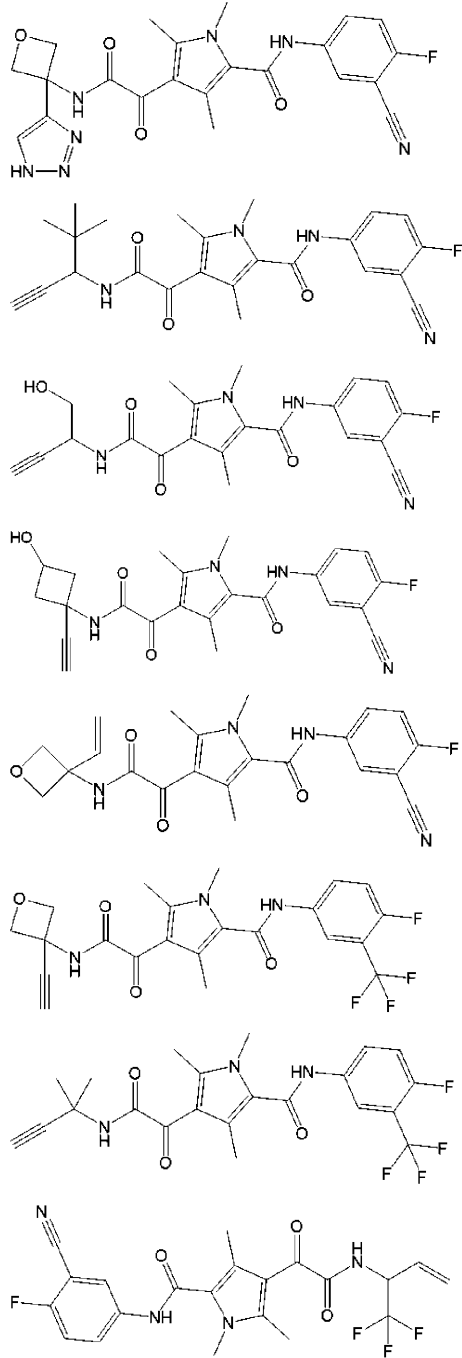


046720

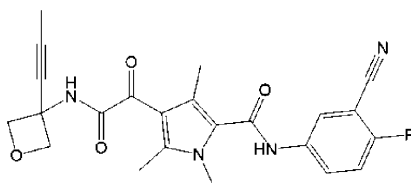
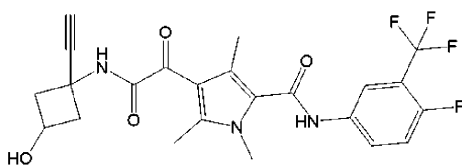
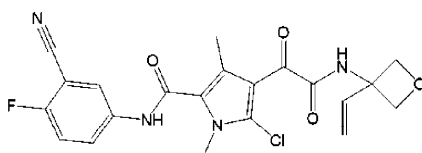
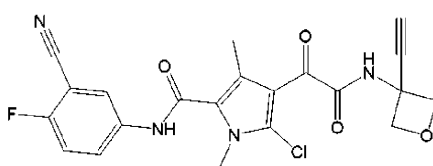
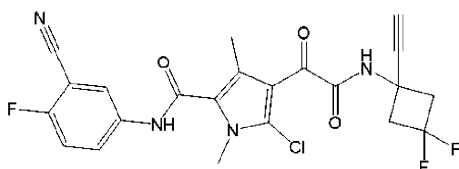
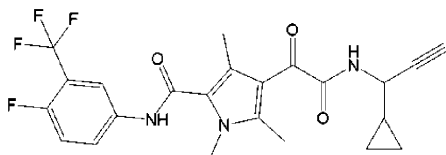
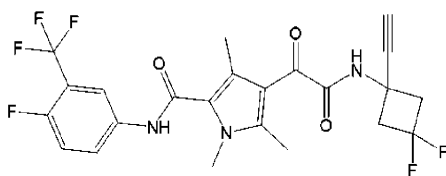




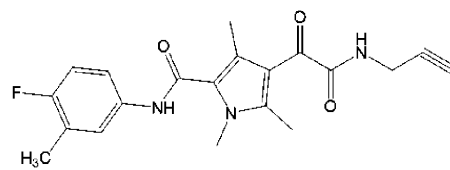
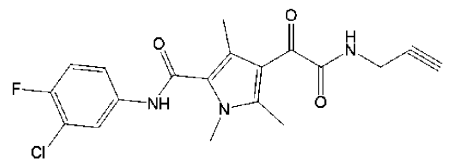
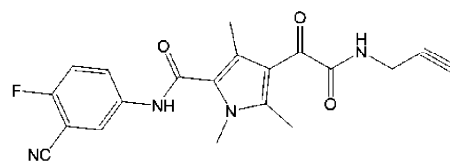
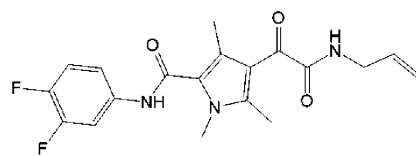
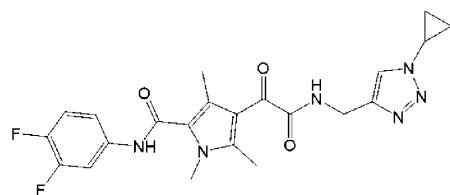
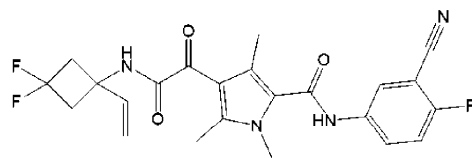
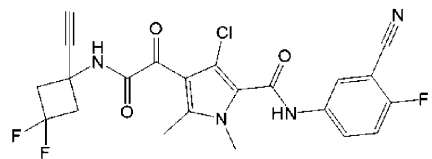
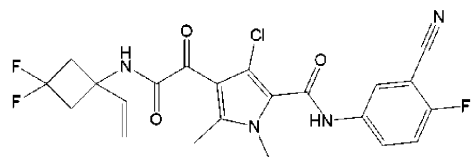
046720



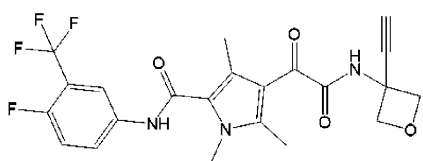
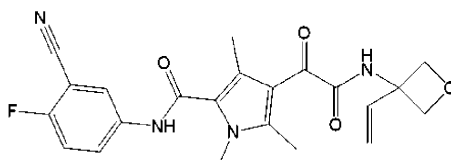
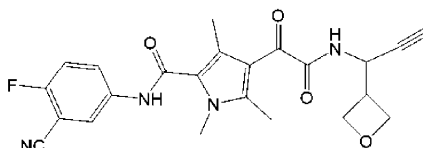
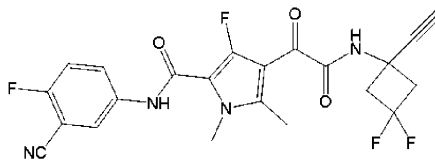
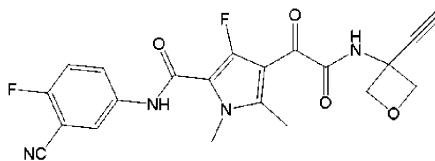
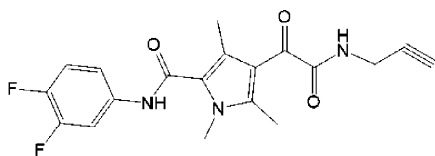
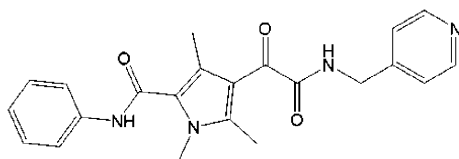
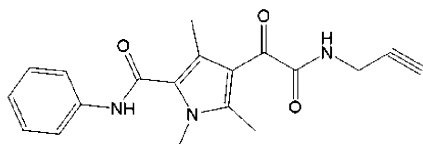
046720



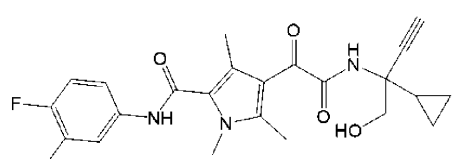
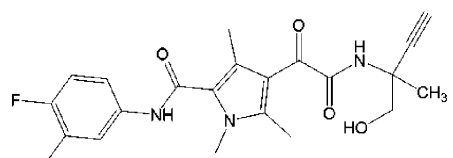
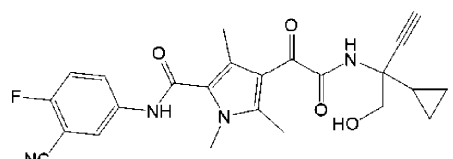
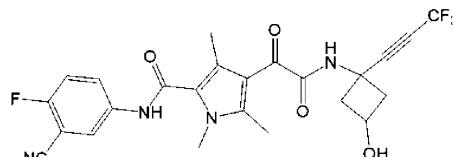
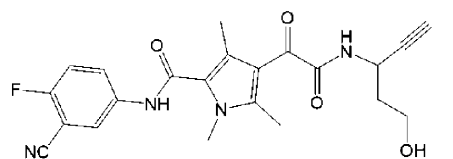
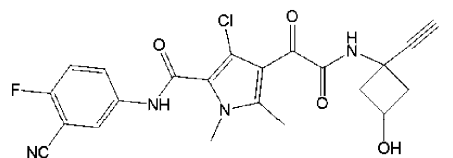
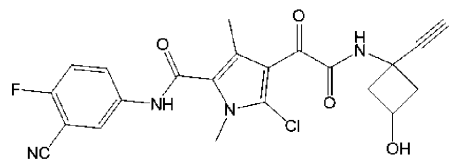
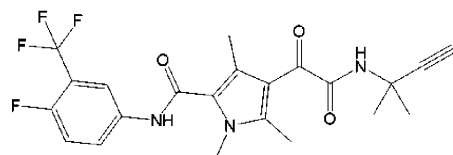
046720



046720

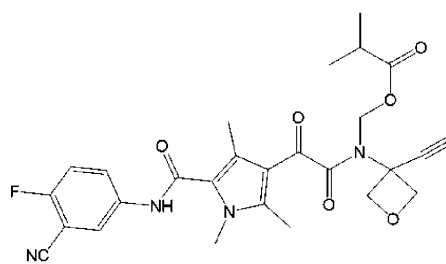
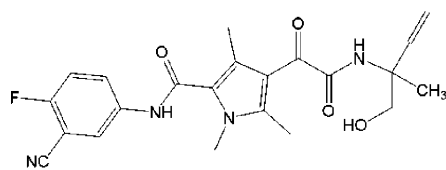
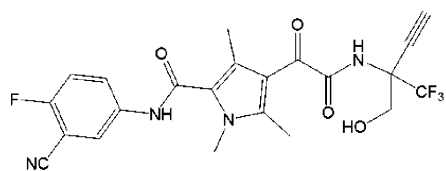
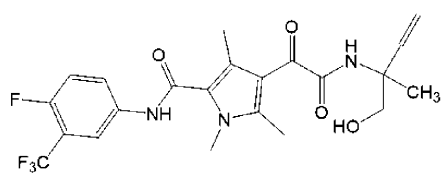
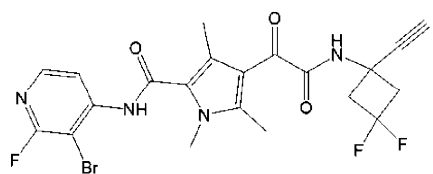
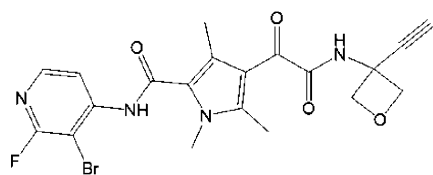
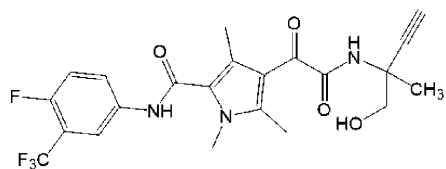


046720

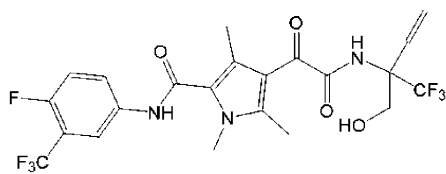
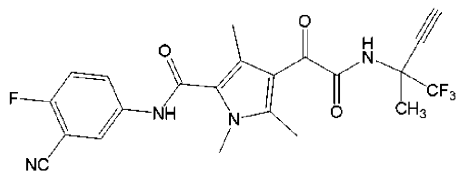
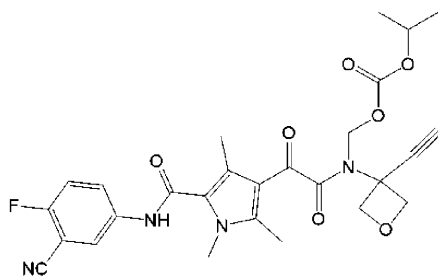
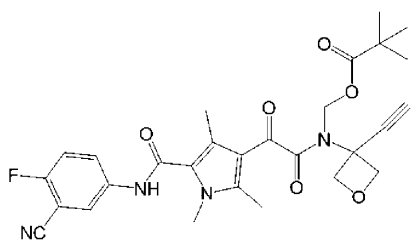
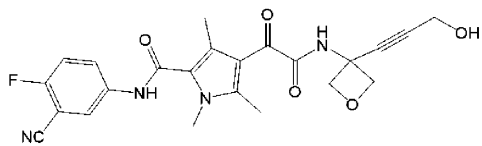
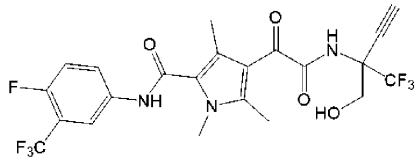
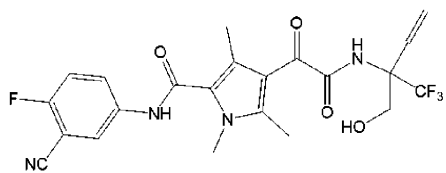




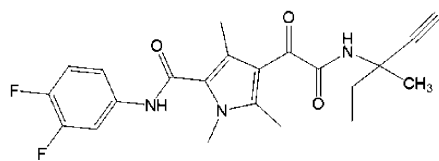
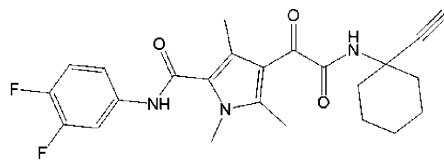
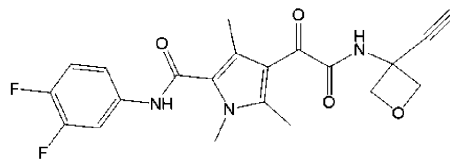
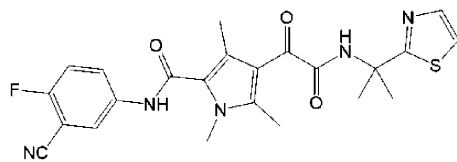
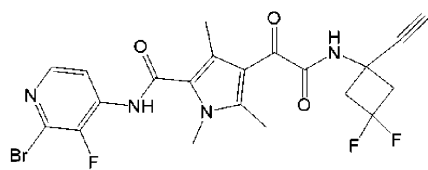
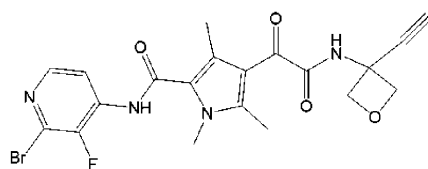
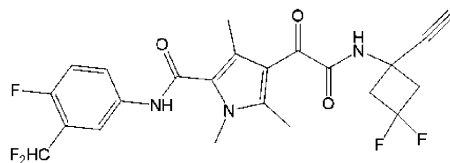
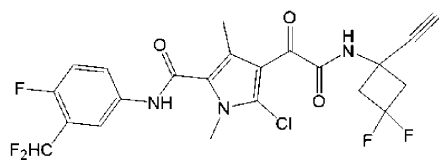
046720



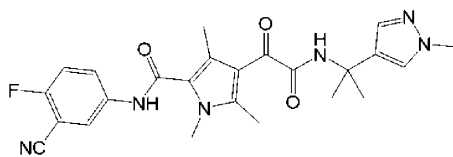
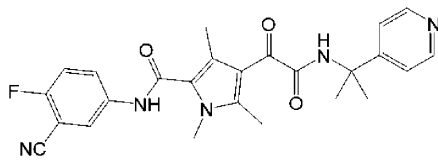
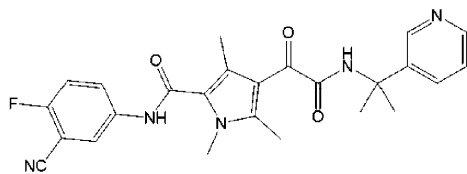
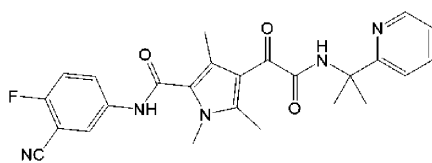
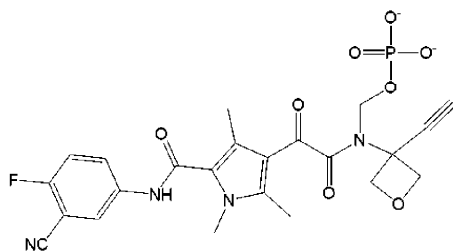
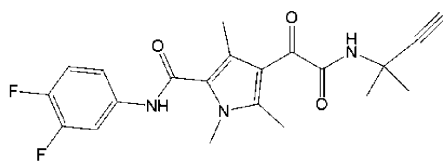
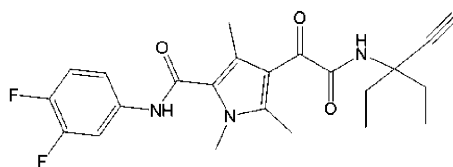
046720



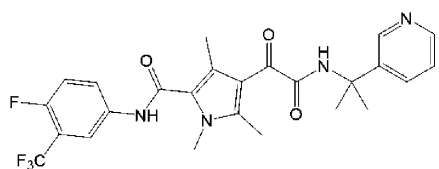
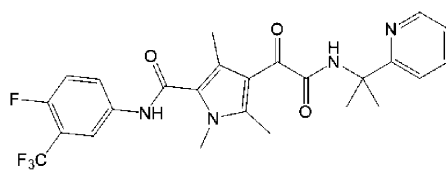
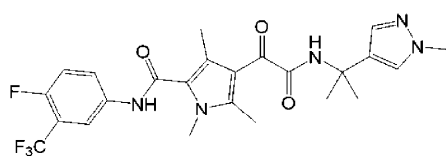
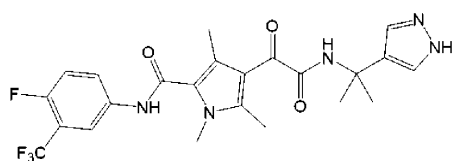
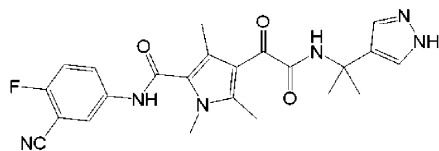
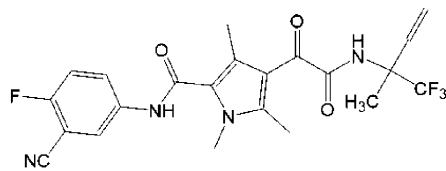
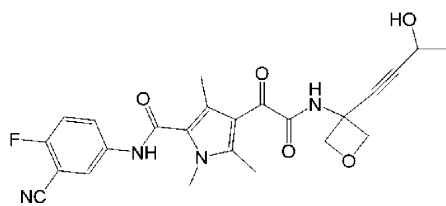
046720



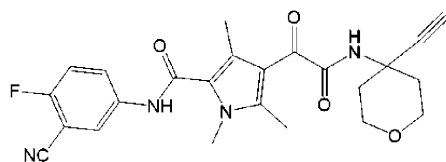
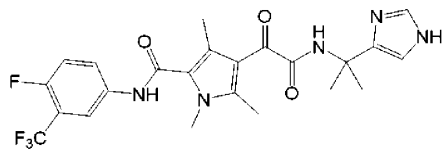
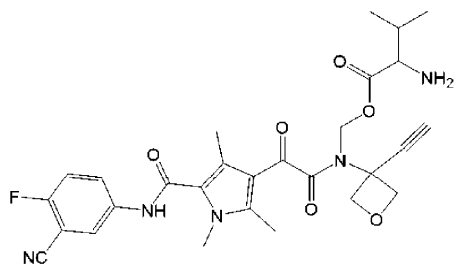
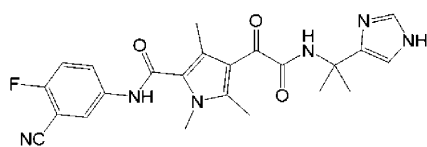
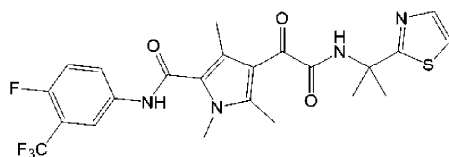
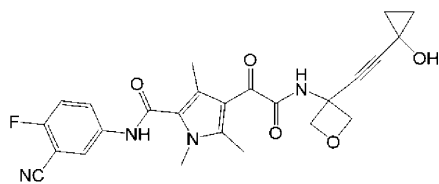
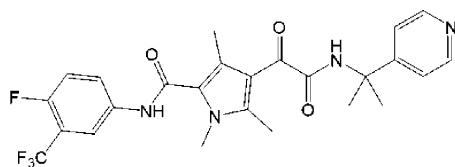
046720



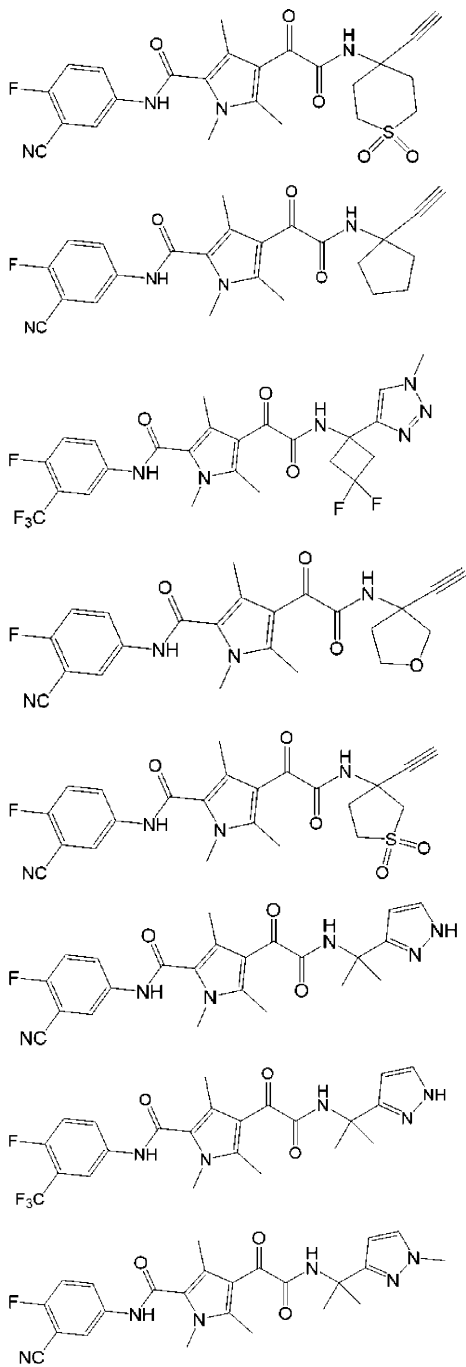
046720



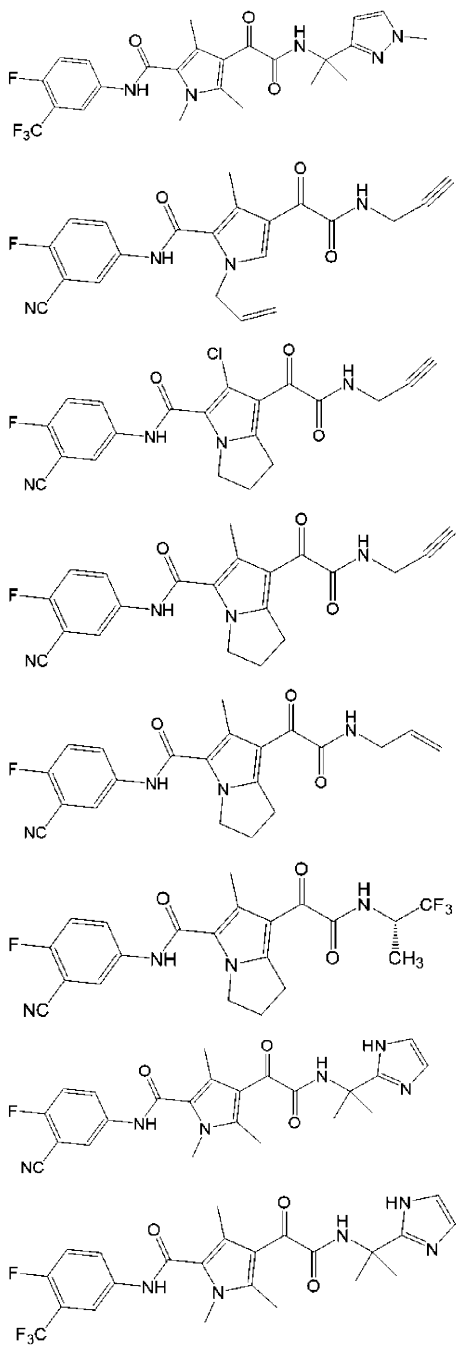
046720



046720

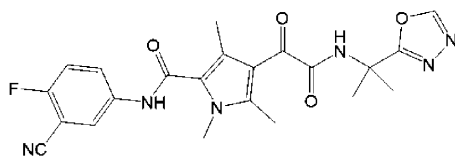
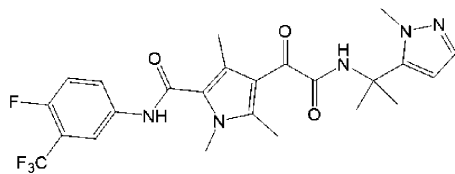
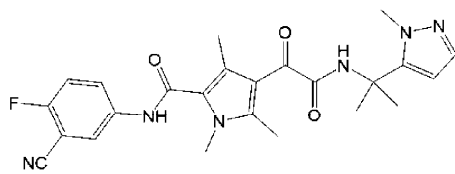
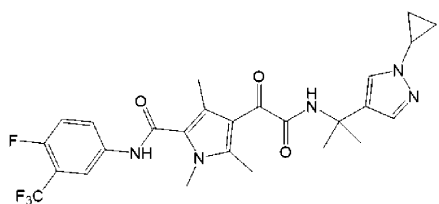
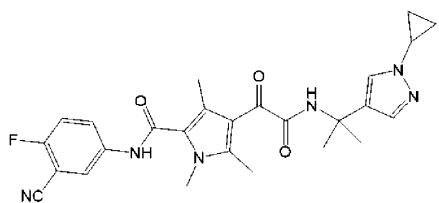
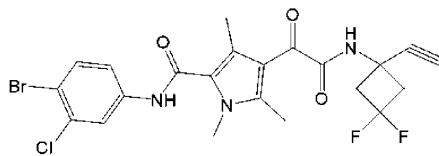
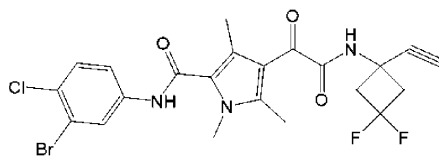


046720

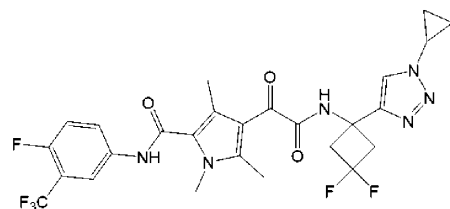
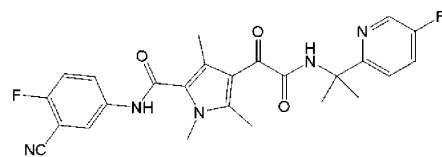
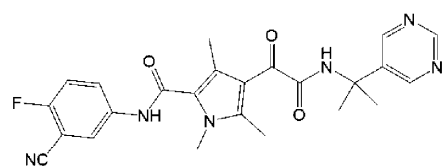
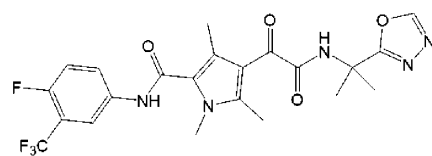
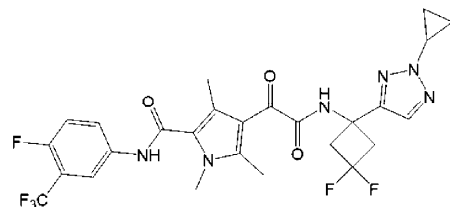
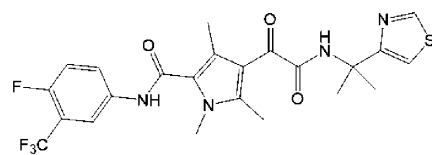
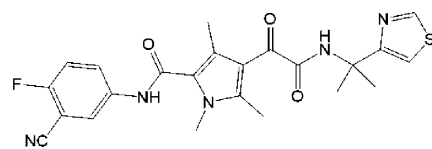




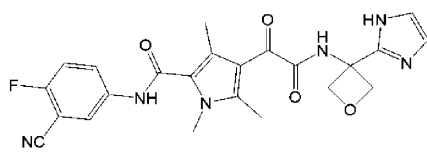
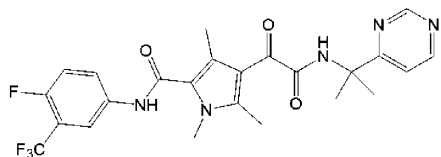
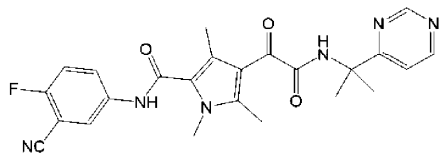
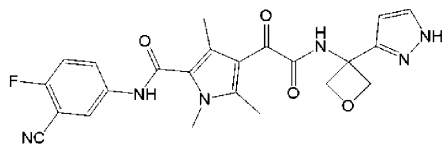
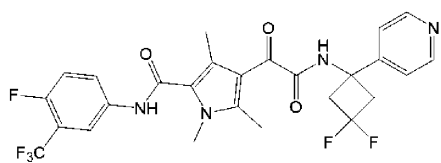
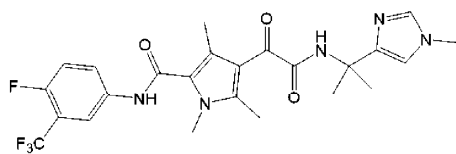
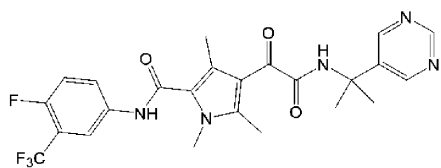
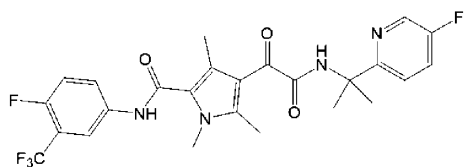
046720

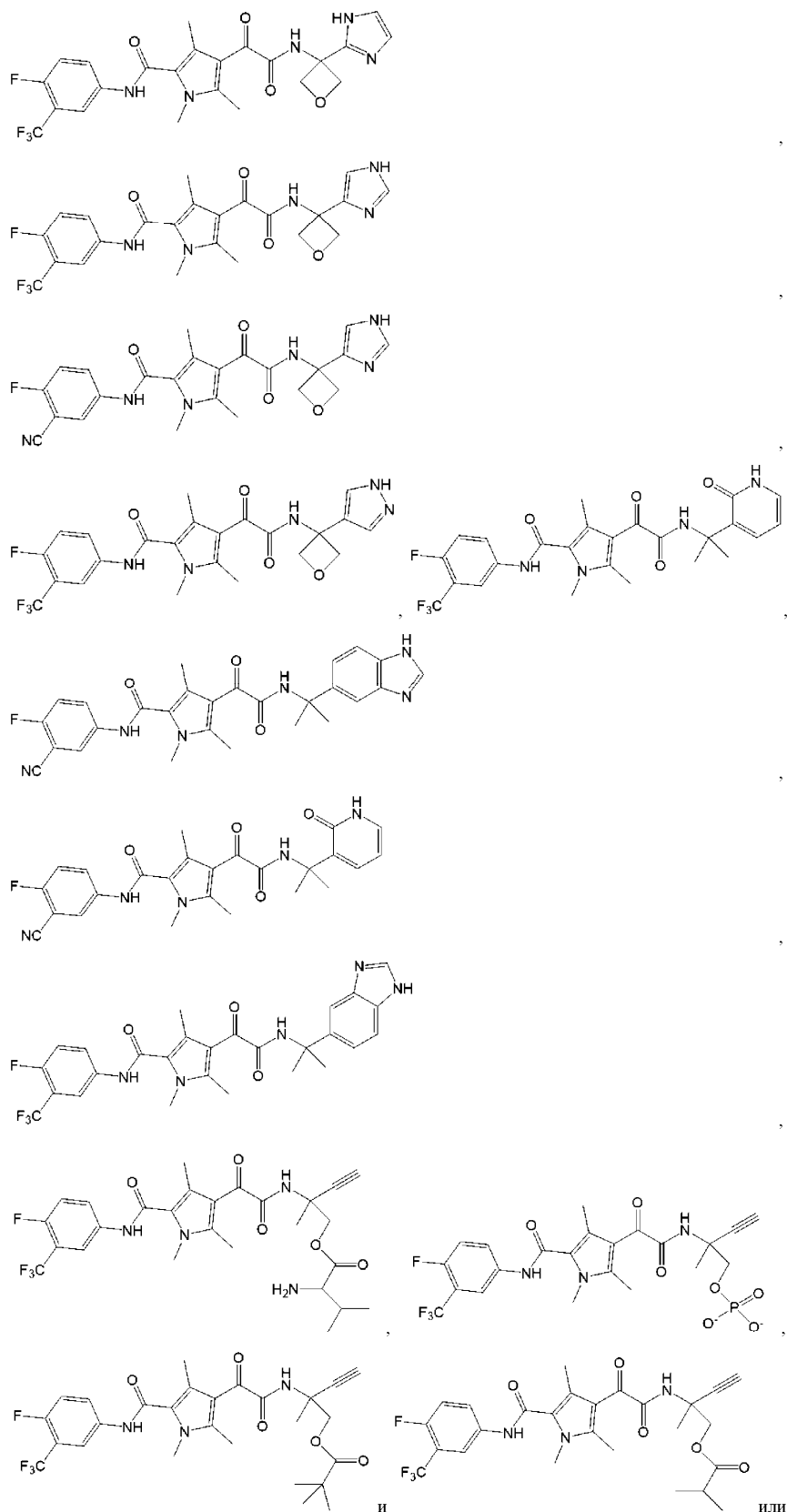


046720



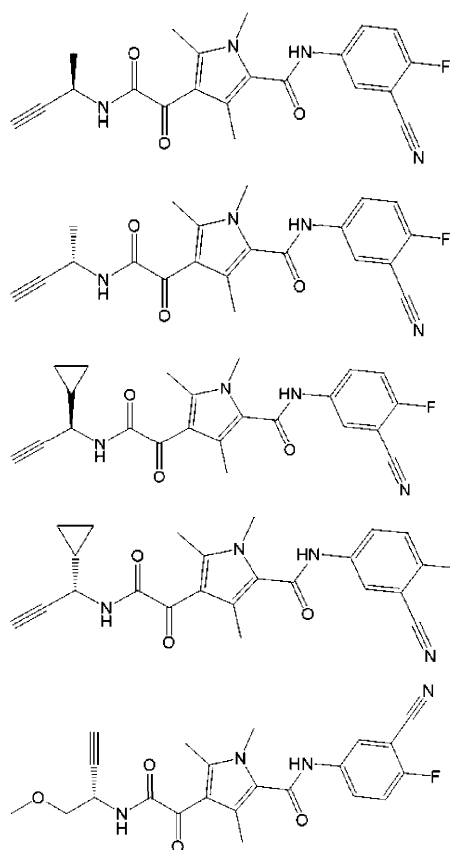
046720



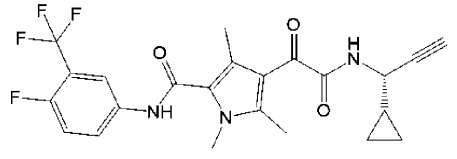
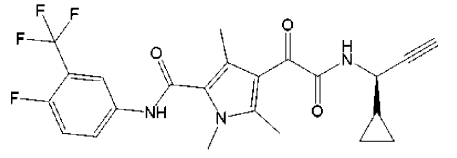
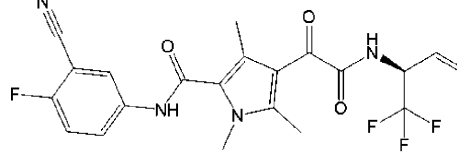
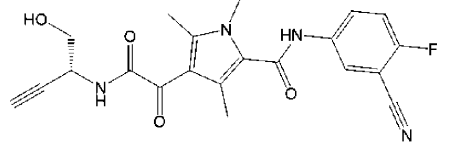
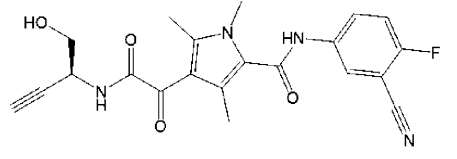
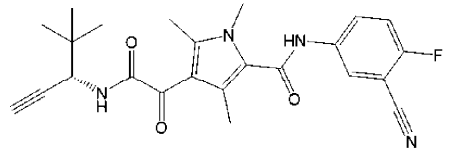
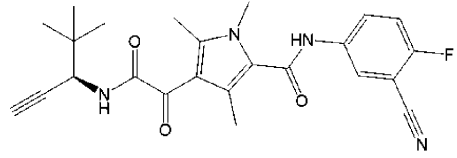
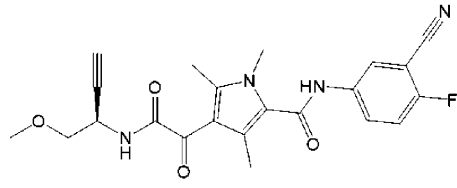


фармацевтически приемлемую соль любого из вышеупомянутых соединений.

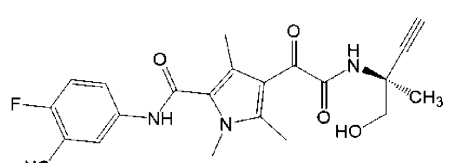
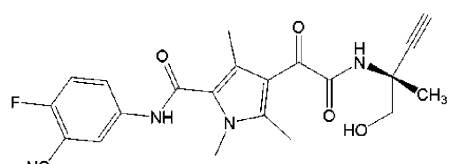
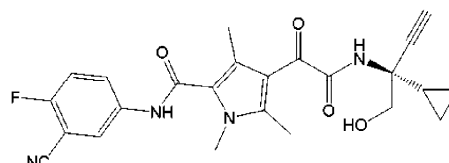
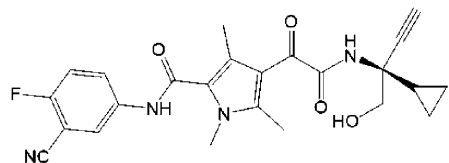
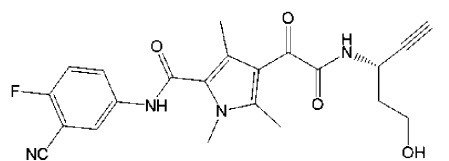
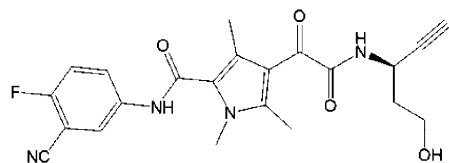
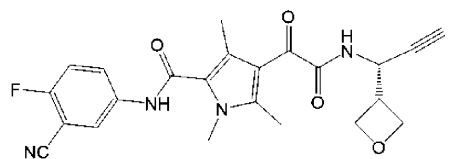
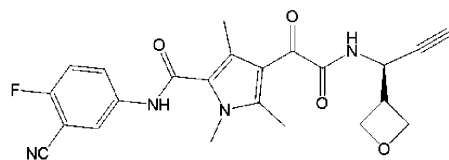
Дополнительные примеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей включают следующие



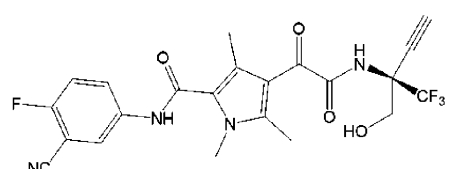
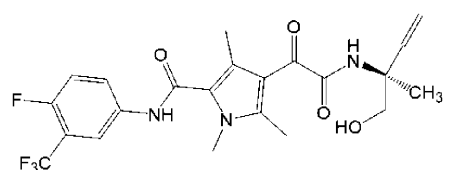
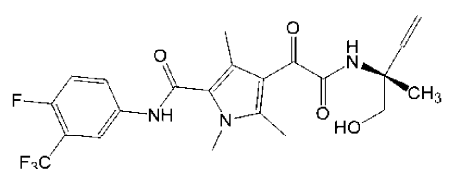
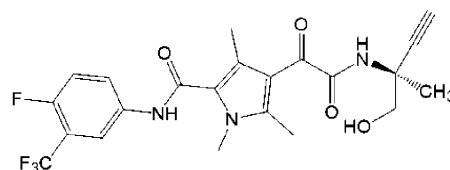
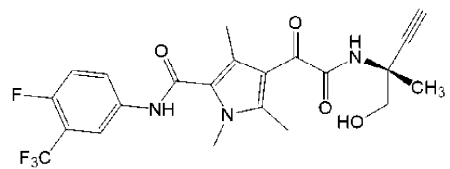
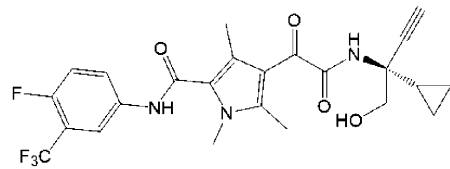
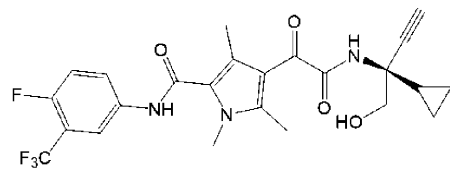
046720



046720

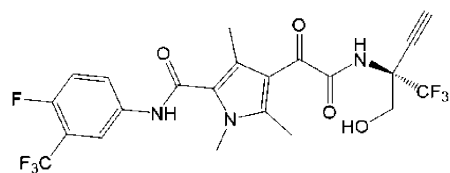
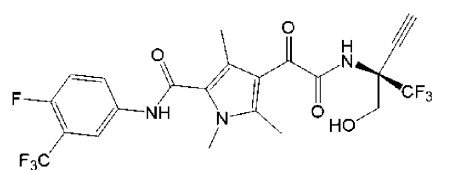
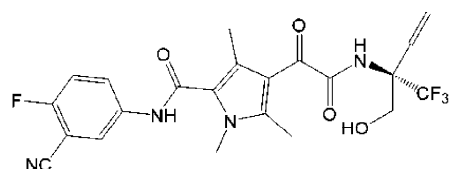
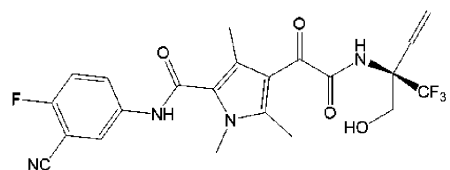
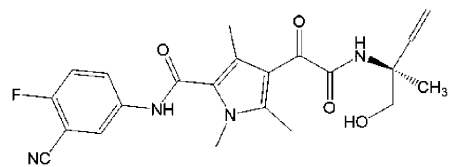
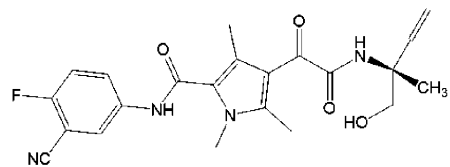
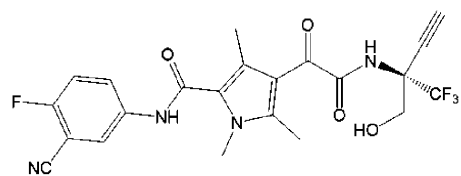


046720

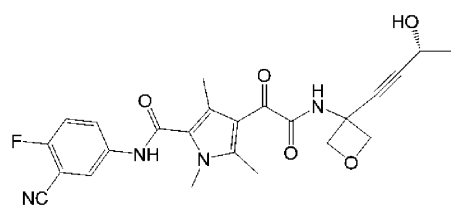
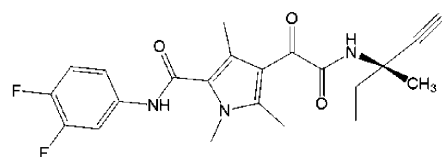
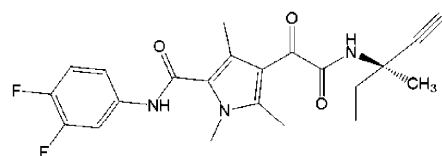
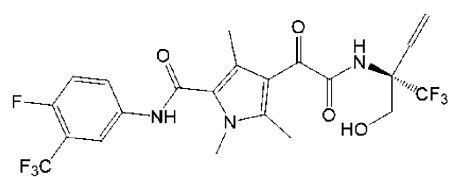
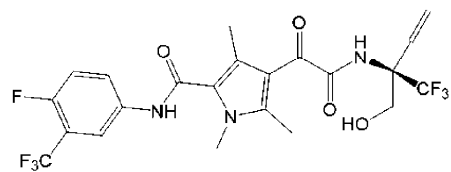
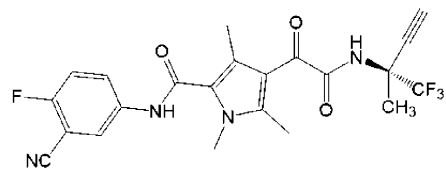
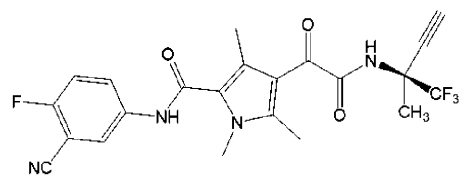


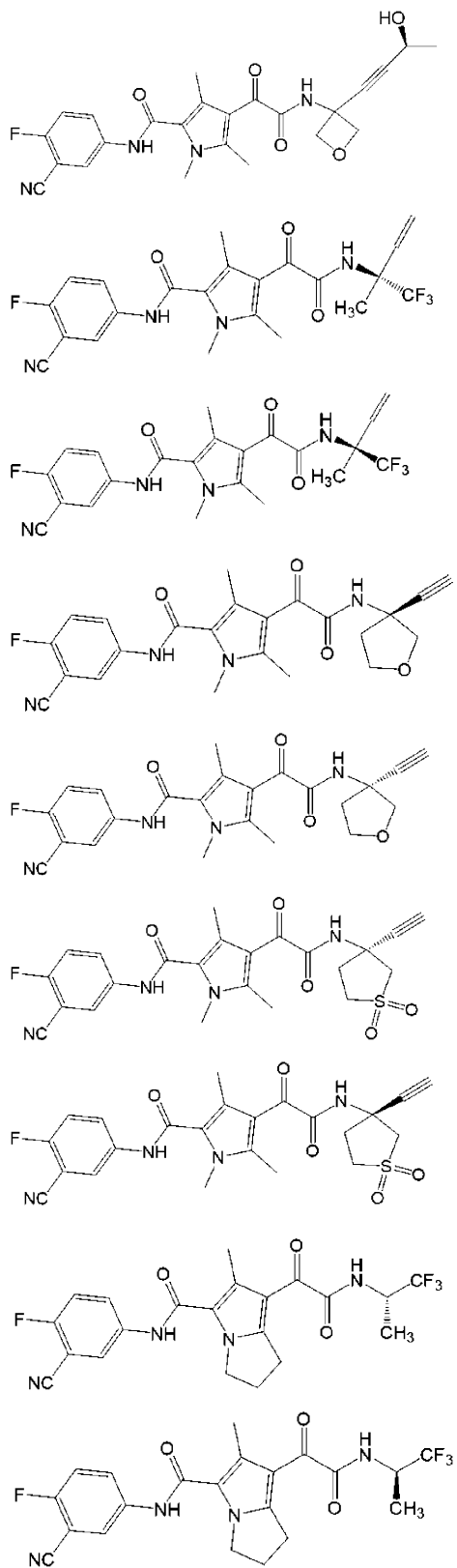


046720



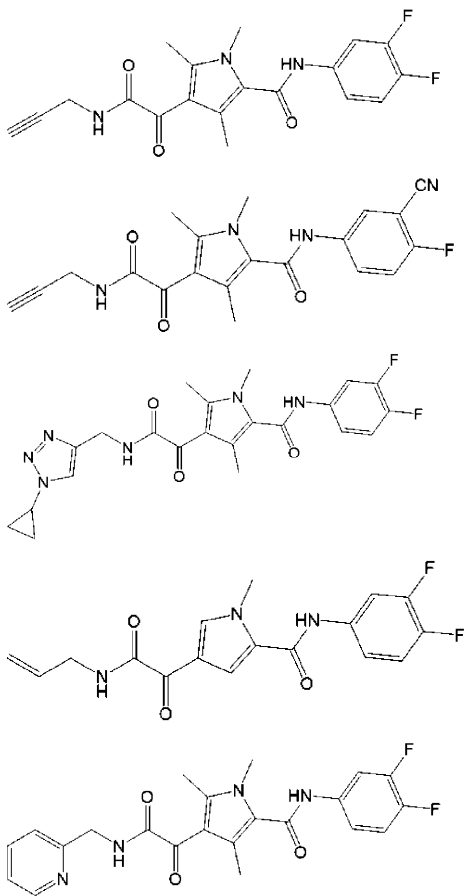
046720

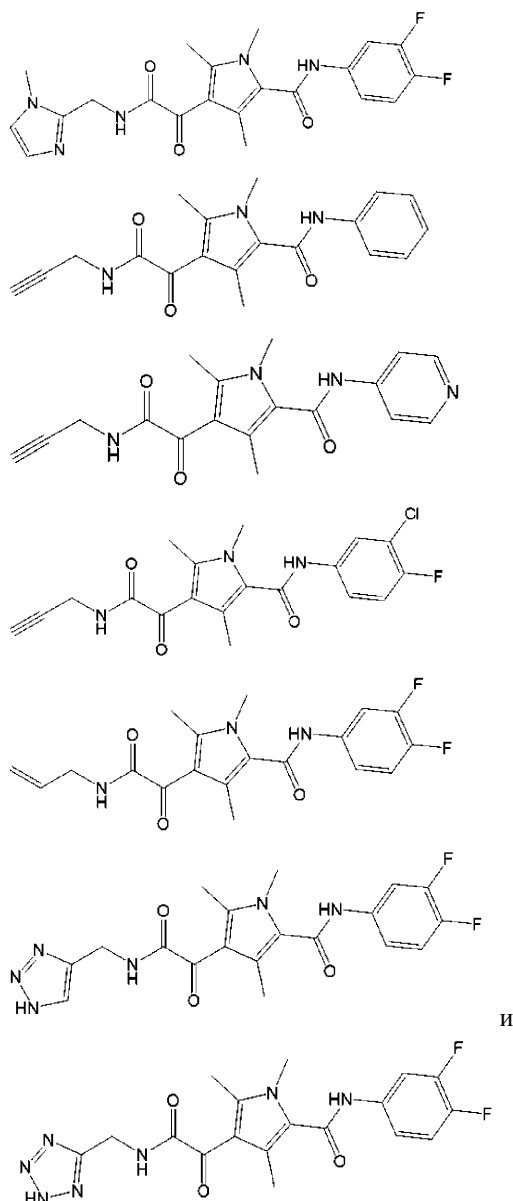




или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеупомянутых соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль не может представлять собой одно или более из следующих соединений



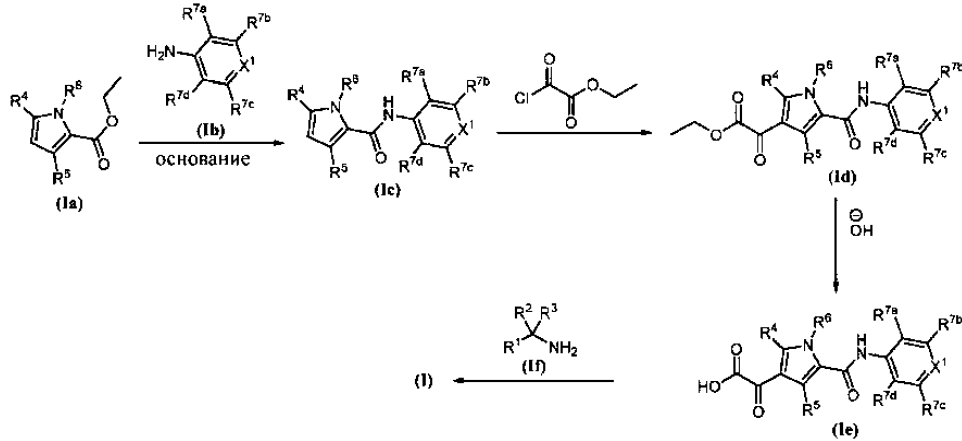


или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль не могут представлять собой соединение, предложенное в WO 2017/156255. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  не может представлять собой дифторзамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  не может представлять собой незамещенный или замещенный тетразол, незамещенный или замещенный 1,2,3-триазол и/или незамещенный или замещенный имидазол. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  не может представлять собой  $CR^A$ , причем  $R^A$  представляет собой галоген (такой как F); и  $R^{7B}$  не может представлять собой галоген (такой как F или Cl). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере  $R^A$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  и  $R^{7d}$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил, например  $CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^5$  может представлять собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой водород.

#### Синтез.

Соединения формулы (I), а также соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами. Общие способы синтеза для получения соединений формулы (I) показаны и описаны в настоящем документе вместе с некоторыми примерами исходных материалов, используемых для синтеза соединений, описанных в настоящем документе. Пути показаны и описаны в настоящем документе только для целей иллюстрации и они не предназначены и не должны интерпретироваться как ограничивающие каким-либо образом объем формулы изобретения. Специалисты в данной области смогут выявить модификации раскрытых путей синтеза и предложить альтернативные пути на основе приведенных в настоящем документе раскрытий; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

Схема 1



Синтез соединений формулы (I) может быть выполнен, как показано на схеме 1. Сложный эфир общей формулы (Ia) может быть связан с амином общей формулы (Ib) в присутствии основания, например, LiHMDS, в подходящем растворителе (таком как ТГФ), с получением амида общей формулы (Ic). Реакция общей формулы (Ic) с этил-2-хлор-2-оксоацетатом в присутствии хлорида алюминия в приемлемом растворителе (например, ДХМ) может приводить к получению кетоэфира общей формулы (Id). Общую формулу (Id) можно затем омылять в щелочных условиях с использованием, например, гидроксида лития в смеси метанола и воды с получением производного кетокислоты общей формулы (Ie). Связывание общей формулы (Ie) с замещенным амином общей формулы (If) можно проводить в присутствии реагента для связывания с пептидом, например HATU или EDCI/HOAT, в присутствии органического аминного основания (такого как  $\text{Et}_3\text{N}$  или DIPEA), в подходящем растворителе (например, ДХМ) с получением соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтические композиции.

Некоторые варианты осуществления описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (например, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе) и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или их комбинацию. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, подходит для применения в медицине и/или в ветеринарии.

Используемый в настоящем документе термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (DMSO) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает захват многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "разбавитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желательным. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема мощного лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Кроме того, это может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Стандартная форма разбавителя в данной области представлена в виде буферизованного водного раствора, такого как, без ограничений, фосфатно-солевой буфер, который имитирует состав крови человека.

Используемый в настоящем документе термин "эксципиент" относится по существу к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для обеспечения, без ограничений, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т. д. композиции. "Разбавитель" представляет собой тип эксципиента.

Надлежащий состав зависит от выбранного способа введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений. В данной области существует множество методик введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное, ректальное, ингаляционное, местное, аэрозольное, доставка посредством инъекции и парентерального введения, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные и интраокулярные инъекции. Фармацевтические композиции можно по существу оптимизировать для конкретного предназначения для них способа введения.

Соединение можно также вводить местным, а не системным способом, например посредством инъекции или имплантации соединения непосредственно в область воздействия, часто в виде депо или составов с замедленным высвобождением. Более того, соединение можно вводить в системе нацеленной доставки лекарственного средства, например в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Ли-

посомы могут быть нацелены на орган и избирательно поглощены им.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно изготавливать способом, который сам по себе известен, например посредством общеупотребительных процессов смешивания, растворения, гранулирования, создания драже, растирания, эмульгирования, инкапсуляции, включения или таблетирования. Многие из соединений, используемых в описанных в настоящем документе фармацевтических композициях, могут быть предусмотрены в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

Способы применения.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения инфекции HBV и/или HDV, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий инфекцией HBV и/или HDV, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения инфекции HBV и/или HDV. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, для лечения инфекции HBV и/или HDV.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения инфекции HBV и/или HDV, который может включать приведение клетки, инфицированной HBV и/или HDV, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения инфекции HBV и/или HDV. Еще другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения инфекции HBV и/или HDV.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации HBV и/или HDV, который может включать приведение клетки, инфицированной HBV и/или HDV, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации HBV и/или HDV. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для ингибирования репликации HBV и/или HDV.

В некоторых вариантах осуществления инфекция HBV может представлять собой острую инфекцию HBV. В некоторых вариантах осуществления инфекция HBV может представлять собой хроническую инфекцию HBV.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения цирроза печени, который развивается вследствие инфекции HBV и/или HDV, который может включать введение субъекту, страдающему от цирроза печени, и/или приведение клетки, инфицированной HBV и/или HDV, у субъекта, страдающего от цирроза печени, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения цирроза печени эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения цирроза печени.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лече-

ния рака печени (такого как гепатоцеллюлярная карцинома), который развивается из-за инфекции HBV и/или HDV, который может включать в себя введение субъекту, страдающему раком печени, и/или приведение клетки, инфицированной HBV и/или HDV, у субъекта, страдающего раком печени, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения рака печени (такого как гепатоцеллюлярная карцинома). Еще другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения рака печени (такого как гепатоцеллюлярная карцинома).

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения печеночной недостаточности, развившейся из-за инфекции HBV и/или HDV, который может включать в себя введение субъекту, страдающему от печеночной недостаточности, и/или приведение клетки, инфицированной HBV и/или HDV, у субъекта, страдающего от печеночной недостаточности, эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения печеночной недостаточности. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения печеночной недостаточности.

Различные индикаторы для определения эффективности способа лечения инфекции HBV и/или HDV также известны специалистам в данной области. Примеры подходящих индикаторов включают, но не ограничиваются ими, снижение вирусной нагрузки, на которое указывает снижение ДНК (или нагрузки) HBV (например, уменьшение  $<10^5$  копий/мл в сыворотке), поверхностного антигена HBV (HBsAg) и е-антигена HBV (HBeAg), снижение вирусной нагрузки в плазме, снижение репликации вируса, сокращение времени до сероконверсии (вирус не определяется в сыворотке крови пациента), увеличение скорости устойчивого вирусного ответа на терапию, улучшение функции печени, и/или снижение заболеваемости или смертности по клиническим исходам.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "лечащий", "лечение", "терапевтический" и "терапия" не обязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любых нежелательных признаков и симптомов заболевания или состояния в любой степени можно рассматривать как лечение и/или терапию. Более того, лечение может включать действия, из-за которых общее самочувствие или внешний вид субъекта могут стать хуже.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. К "животным" относятся холоднокровные и теплокровные позвоночные и беспозвоночные, такие как рыбы, моллюски, рептилии, и в частности млекопитающие. К "млекопитающим" относятся, без ограничений, мыши, крысы, кролики, морские свинки, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, приматы, такие как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и в частности люди. В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой человека.

Термины "эффективное количество" используют для обозначения количества активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего указанный биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для ослабления или облегчения симптомов заболевания или продления жизни субъекта, получающего лечение. Такая реакция может происходить в ткани, системе, животном или человеке и включает в себя ослабление признаков или симптомов подлежащего лечению заболевания. Определение эффективного количества хорошо известно специалистам в данной области в свете представленного в настоящем документе описания. Эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, которое требуется в качестве дозы, будет зависеть от способа введения, вида подвергающегося лечению животного, включая человека, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Дозу можно оптимизировать для достижения желательного эффекта, но эта процедура будет зависеть от таких факторов, как вес тела, режим питания, одновременно принимаемые лекарственные препараты и другие факторы, которые будут очевидны специалистам в данной области.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, представляет собой количество, эффективное



для достижения устойчивого вирусного ответа, например устойчивого вирусного ответа через 12 месяцев после завершения лечения.

Субъекты с клинически диагностированной инфекцией HBV и/или HDV включают в себя "ранее не подвергавшихся лечению" субъектов (например, субъекты, ранее не получавшие лечение против HBV и/или HDV) и субъекты, у которых предыдущее лечение от HBV и/или HDV было неэффективным (субъекты с "неудавшимся лечением"). Субъекты с неудавшимся лечением включают "не отвечающих на лечение" (субъекты, которые не достигли достаточного снижения уровней АЛТ (аланинаминотрансферазы), например, субъект, у которого не удалось достичь снижения более чем  $1 \log_{10}$  по сравнению с исходным уровнем в течение 6 месяцев после начала терапии против HBV и/или HDV) и "рецидивирующие" (субъекты, ранее получавшие лечение против HBV и/или HDV, у которых уровни АЛТ повысились, например, АЛТ > вдвое выше верхнего нормального предела, и в сыворотке обнаруживается ДНК HBV с помощью методов гибридизации). Дополнительные примеры субъектов включают в себя субъектов с инфекцией HBV и/или HDV, которые не имеют симптомов.

В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе, могут быть предложены субъекту с неэффективным лечением, страдающему от HBV и/или HDV. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе, могут быть предложены субъекту, не отвечающему на лечение, страдающему от HBV и/или HDV. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе, может быть предложено пациенту с рецидивом, страдающему от HBV и/или HDV. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь HBeAg-положительный хронический гепатит В. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь HBeAg-отрицательный хронический гепатит В. В некоторых вариантах осуществления у субъекта может быть цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть бессимптомным, например, субъект может быть инфицирован HBV и/или HDV, но у него не проявляются какие-либо симптомы вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления у субъекта может быть ослабленный иммунитет. В некоторых вариантах осуществления субъект может проходить химиотерапию.

Примеры агентов, которые использовались для лечения HBV и/или HDV, включают иммуномодуляторы и нуклеозиды/нуклеотиды. Примеры иммуномодулирующих агентов включают интерфероны (такие как IFN- $\alpha$  и пегилированные интерфероны, которые включают PEG-IFN- $\alpha$ -2a); и примеры нуклеозидов/нуклеотидов включают ламивудин, телбивудин, адефовира дипивоксил, клевудин, энтекавир, тенофовира алафенамид и тенофовира дизопроксил. Однако некоторыми из недостатков, связанных с лечением интерфероном, являются неблагоприятные побочные эффекты, необходимость подкожного введения и высокая стоимость. Потенциальные преимущества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений могут представлять собой менее неблагоприятные побочные эффекты, задержку возникновения неблагоприятного побочного эффекта и/или уменьшение тяжести неблагоприятного побочного эффекта. Недостатком лечения нуклеозидами/нуклеотидами может быть развитие резистентности, включая перекрестную резистентность.

Резистентность может быть причиной неудачи лечения. При применении в настоящем документе термин "резистентность" относится к штамму вируса, проявляющему замедленный, уменьшенный и/или нулевой ответ на противовирусный агент. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе, может быть предложено субъекту, инфицированному штаммом HBV и/или HDV, который невосприимчив к одному или более агентам против HBV и/или HDV. Примеры противовирусных агентов, у которых может развиваться резистентность, включают ламивудин, телбивудин, адефовира дипивоксил, клевудин, энтекавир, алафенамид тенофовира и дизопроксил тенофовира. В некоторых вариантах осуществления развитие резистентных штаммов HBV и/или HDV задерживается при лечении субъекта соединением или его фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе, по сравнению с развитием штаммов HBV и/или HDV, резистентных к другим противовирусным агентам HBV и/или HDV, таким как описанные.

Ранее было показано, что известные соединения, такие как представленные в WO 2017/156255, образуют аддукты с глутатионом в анализах *in vitro*. Образование глутатионных аддуктов может представлять собой сигнал о том, что соединение способно индуцировать повреждение печени. Таким образом, образование глутатионных аддуктов можно использовать в качестве сигнала для прогнозирования безопасности. Неожиданно было обнаружено, что соединения, описанные в настоящем документе, такие как многие соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, не образуют аддуктов с глутатионом в анализах *in vitro*. Кроме того, известные соединения (например, соединения, описанные в WO 2017/156255) продемонстрировали эффективность в клеточном анализе HepG2.2.15 при  $EC_{50} > 1000$  пМ. Многие соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, неожиданно демонстрируют улучшенную эффективность в клеточном анализе HepG2.2.15 при диапазоне  $EC_{50} < 1000$  пМ. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, включая соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, могут быть по меньшей мере в 16 раз более эффективными, чем ранее известные соединения. В некоторых вариантах

осуществления улучшенная эффективность может привести к значительно более низкой требуемой дозе и, следовательно, улучшить суточную дозовую нагрузку, а также привести к улучшенным пределам безопасности.

Комбинированные виды терапии.

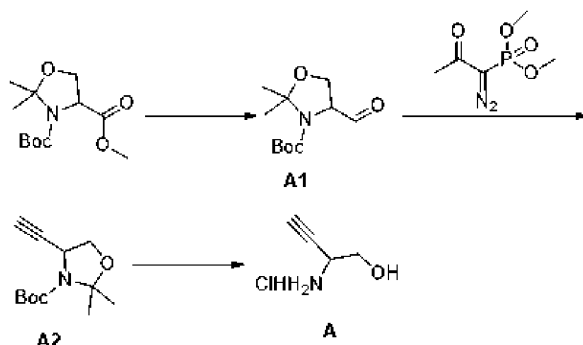
В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, можно применять в комбинации с одним или более дополнительными агентом(-ами) для лечения и/или ингибирования репликации HBV и/или HDV. Дополнительные агенты включают, но не ограничиваются ими, интерферон, аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, специфичный к последовательности олигонуклеотид (такой как антисмысловый олигонуклеотид и мРНК), полимеры нуклеиновых кислот (NAP) (такие как полимеры нуклеиновых кислот, которые снижают уровни HBsAg), ингибитор проникновения и/или низкомолекулярный иммуномодулятор. Примеры дополнительных агентов включают рекомбинантный интерферон альфа 2b, IFN- $\alpha$ , PEG-IFN- $\alpha$ -2a, ламивудин, телбивудин, адефовира дипивоксил, клебудин, энтекавир, тенофовира алафенамид и тенофовира дизопроксил. Примеры NAP включают, но не ограничиваются ими, REP 2139, REP 2165 и те, которые описаны в заявке США № 62/757632, поданной 8 ноября 2018 г., которая тем самым включена посредством ссылки для целей описанных в ней NAP.

В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, можно вводить вместе с одним или более дополнительным(и) агентом(ами) в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с одним или более дополнительным(и) агентом(ами) в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Кроме того, порядок введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, с одним или более дополнительным(и) агентом(ами) может варьироваться.

#### Примеры

В следующих примерах более подробно описаны дополнительные варианты осуществления, причем примеры не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

Пример 1. Соединение А.



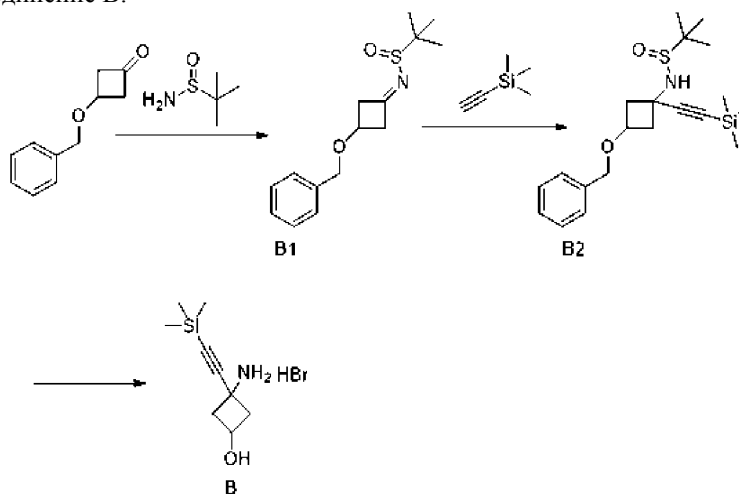
В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере  $N_2$ , вносили 3-трет-бутил-4-метил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3,4-дикарбоксилат (5,00 г, 19,3 ммоль, 1,00 экв.), толуол (50 мл). Медленно добавляли гидрид диизобутилалюминия (38,6 мл, 38,6 ммоль, 2,00 экв., 1М в толуоле) при  $-78^\circ C$ . Скорость добавления регулировали таким образом, чтобы внутренняя температура поддерживалась ниже  $-65^\circ C$ . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при  $-78^\circ C$  и реакционную смесь гасили медленным добавлением холодного  $CH_3OH$  (10 мл). Смесь медленно вливали в ледяную 1М HCl (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (4,20 г, неочищенный) в виде бесцветного масла.

Во флакон объемом 40 мл загружали трет-бутил-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (4,20 г, 18,3 ммоль, 1,00 экв.), диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (4,22 г, 22,0 ммоль, 1,20 экв.),  $K_2CO_3$  (5,06 г, 36,6 ммоль, 2,00 экв.) и метанол (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (к. т.). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и разбавляли этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Смесь промывали соевым раствором (20 мл) и водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем с помощью смеси этилацетат (EA): петролейный эфир (PE) (1:10) с образованием 3,20 г (выход 70%) трет-бутил-4-этинил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата в виде желтого масла.

Раствор трет-бутил-4-этинил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,00 г, 4,44 ммоль), 4М хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл) и этаноле (10 мл) перемешивали в течение ночи при  $60^\circ C$ . Смесь концентрировали при пониженном давлении с образованием гидрохлорида 2-аминобут-3-ин-1-ола (538 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,14 (уш. с, 1H), 3,89 (дд,  $J=11,6, 4,2$  Гц, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,25 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  86 ( $M+H-HCl$ ) $^+$ .

Пример 2. Соединение В.



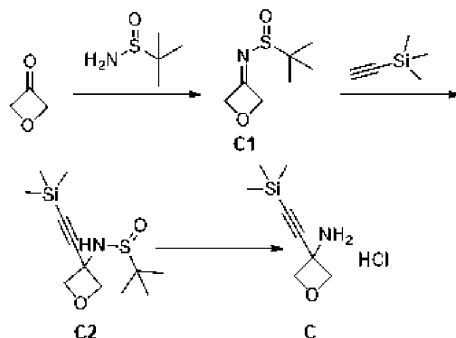
Смесь 3-(бензилокси)циклобутан-1-она (5,00 г, 28,4 ммоль, 1,00 экв.), изопропилата титана (8,80 г, 30,9 ммоль, 1,09 экв.), трет-бутилсульфинамида (3,70 г, 30,5 ммоль, 1,08 экв.) и дихлорметана (50 мл) перемешивали в течение ночи при 45°C. Смесь охлаждали до к. т. Добавляли насыщ. раствор бикарбоната натрия (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат сконцентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, с элюированием EA: PE (1:10) с получением N-[3-(бензилокси)циклобутилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,50 г, выход 57%) в виде светло-желтого масла.

К перемешиваемой смеси триметилсилацетилен (4,70 г, 47,8 ммоль, 2,97 экв.) в диэтиловом эфире (100 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (13,0 мл, 32,5 ммоль, 2,02 экв., 2,5М в гексане) при -78°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. По каплям добавляли N-[3-(бензилокси)циклобутилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,50 г, 16,1 ммоль, 1,00 экв.) в  $Et_2O$  (10 мл) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали, используя ЭА (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (EA: PE=1:3) с получением N-[3-(бензилокси)-1-[2-(триметилсилил)этинил]циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (950 мг, выход 16%) в виде бесцветного масла.

К перемешиваемой смеси N-[3-(бензилокси)-1-[2-(триметилсилил)этинил]циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (300 мг, 0,800 ммоль, 1,00 экв.) в хлорметане (5 мл) добавляли  $BBr_3$  (3,00 мл, 3,00 ммоль, 3,70 экв., 1М в ДХМ) при к. т. Смесь перемешивали в течение 2 ч при к. т. К смеси добавляли воду (0,1 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением гидробромидной соли 3-амино-3-((триметилсилил)этинил)циклобутан-1-ола (130 мг, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,42-4,31 (м, 1H), 2,83 (дат,  $J=9,1, 7,0, 2,5$  Гц, 2H), 2,37 (дат,  $J=11,6, 7,6, 2,2$  Гц, 2H), 0,22 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 184 [ $M+H-HBr$ ] $^+$ .

Пример 3. Соединение С.



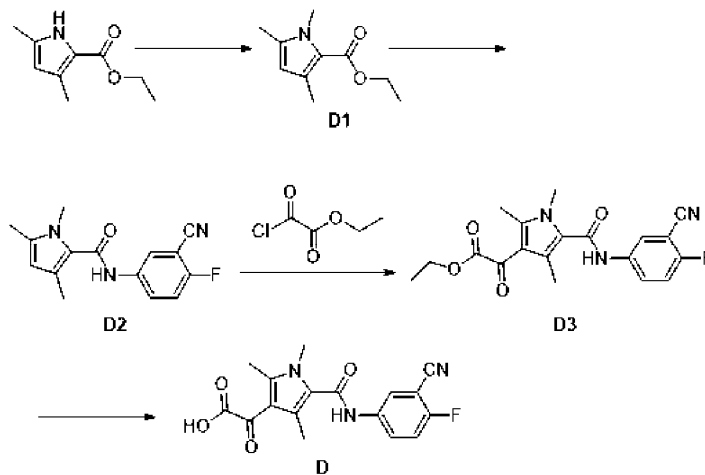
Смесь 3-оксетанона (5,00 г, 69,4 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутансульфинамида (9,20 г, 75,9 ммоль, 1,10 экв.), изопропилата титана (21,6 г, 76,0 ммоль, 1,10 экв.) и дихлорметана (50,00 мл) перемешивали в течение ночи при 45°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили насыщ. раствором бикарбоната натрия (5,0 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат

сконцентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, с элюированием ЕА: РЕ (1:10) с получением 2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамида (5,00 г, выход 39%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 176  $[M+H]^+$ .

К перемешиваемой смеси триметилсилацетилена (8,40 г, 85,5 ммоль, 3,00 экв.) в ТГФ (50,00 мл) по каплям добавляли n-BuLi (30,0 мл, 2,5 М в гексане, 75,0 ммоль, 2,63 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере. Смесь перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь 2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфинамида (5,00 г, 28,5 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$  и затем гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали, используя ЭА ( $3 \times 100$  мл). Органическую фазу промыли водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, с элюированием ЕА: РЕ (1:10) с получением 2-метил-N-[3-[2-(триметилсилил)этинил]оксетан-3-ил]пропан-2-сульфинамида (7,00 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274  $[M+H]^+$ .

Соляную кислоту (7,5 мл, 30,0 ммоль, 2,05 экв., 4М в 1,4-диоксане) добавляли к смеси 2-метил-N-[3-[2-(триметилсилил)этинил]оксетан-3-ил]пропан-2-сульфинамида (4,00 г, 14,6 ммоль, 1,00 экв.) и 1,4-диоксана (50 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к. т. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали с помощью РЕ и высушивали с получением гидрохлорида 3-[2-(триметилсилил)этинил]оксетан-3-амина (2,70 г, выход 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 170  $[M+H-Cl]^+$ .

Пример 4. Соединение D.



В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили этил-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксилат (10,0 г, 59,8 ммоль, 1,00 экв.) и диметилсульфоксид (100 мл). KOH (5,03 г, 89,7 ммоль, 1,50 экв.) добавляли порциями при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. По каплям добавляли метилиодид (10,2 г, 71,8 ммоль, 1,20 экв.) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и разбавляли с помощью ЕА (500 мл). Смесь промывали солевым раствором (200 мл) и водой ( $5 \times 100$  мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксилата (10,1 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 182  $[M+H]^+$ .

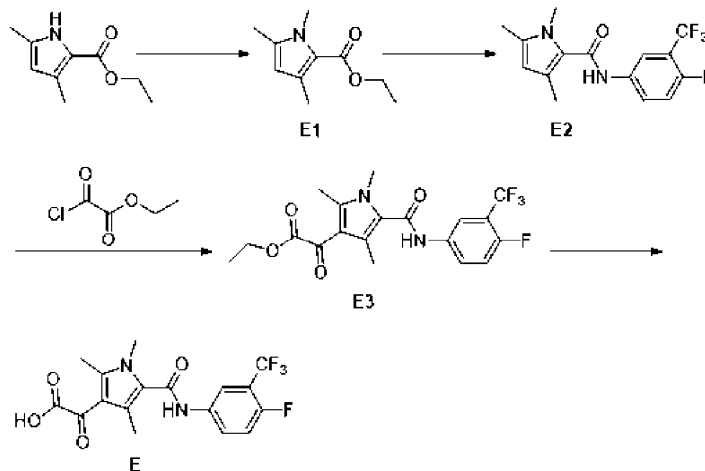
В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл вносили этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат (2,00 г, 11,0 ммоль, 1,00 экв.), 5-амино-2-фторбензонитрил (3,00 г, 22,1 ммоль, 2,00 экв.) и тетрагидрофуран (20 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . К вышеуказанной смеси при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли гексаметилдисилазид лития (33,0 мл, 33,0 ммоль, 3,00 экв., 1М в ТГФ). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЕА ( $3 \times 50$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали растиранием с помощью ЕА: гексан (1:1), и твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамида (2,50 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 272  $[M+H]^+$ .

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл вносили этил-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксилат (2,50 г, 13,8 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (100 мл). К смеси по каплям добавляли этилхлорсалохлоридат (2,82 г, 20,0 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . При  $0^\circ\text{C}$  порциями добавляли хлорид алюминия (4,23 г, 31,7 ммоль, 2,50 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и реакционную смесь гасили смесью вода/лед. Раствор экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 100$  мл). Органические слои объединяли, промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия (100 мл) и водой (100 мл). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали расти-

ранием с помощью ЕА: гексан (1:1), и твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением этил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (2,00 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ . 372  $[M+H]^+$ .

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (2,00 г, 5,39 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (21,6 мг, 10,8 ммоль, 2,00 экв.), метанол (50 мл) и воду (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Метанол удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×20 мл). Значение рН водного слоя доводили до 3 соляной кислотой (1 моль/л). Смесь экстрагировали с помощью ЕА (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта 2-(5-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,2,4-триметил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (1,50 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ . 344  $[M+H]^+$ .

Пример 5. Соединение Е.



В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили этил-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (10,0 г, 59,8 ммоль, 1,00 экв.) и диметилсульфоксид (100 мл). КОН (5,03 г, 89,7 ммоль, 1,50 экв.) добавляли порциями при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли метилйодид (10,2 г, 71,8 ммоль, 1,20 экв.) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и разбавляли с помощью ЕА (500 мл). Смесь промывали солевым раствором (200 мл) и водой (5×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (10,1 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ . 182  $[M+H]^+$ .

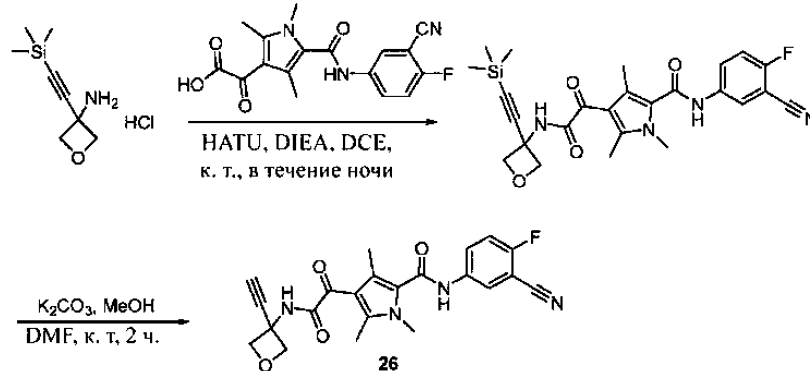
В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и в которой поддерживали инертную атмосферу  $N_2$ , помещали этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат (5,00 г, 27,6 ммоль, 1,00 экв.), 4-фтор-3-(трифторметил)анилин (7,40 г, 41,3 ммоль, 1,50 экв.) и тетрагидрофуран (50,00 мл). К смеси по каплям добавляли LiHMDS (80,0 мл, 80,0 ммоль, 2,90 экв., 1 моль/л в ТГФ) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (100 мл). Раствор экстрагировали с помощью ЕА (3×100 мл). Органические слои объединили, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали растиранием с помощью ЕА: гексан (1:1). Твердые вещества собирали фильтрацией и сушили с получением N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид (9,00 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ . 315  $[M+H]^+$ .

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продули и в которой поддерживали инертную атмосферу  $N_2$ , помещали N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид (3,00 г, 9,55 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (100 мл). К смеси по каплям добавляли раствор этилхлорглюксалата (1,56 г, 11,5 ммоль, 1,20 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. К вышеуказанной смеси порциями при 0°C добавляли хлорид алюминия (1,90 г, 14,3 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и реакционную смесь гасили льдом/водой (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия (100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным натрием, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колонной хроматографии на силикагеле, с элюированием ЕА: РЕ (1:2) с получением этил-2-(5-[[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1,2,4-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоацетата (2,00 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ . 415  $[M+H]^+$ .

В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали этил-2-(5-[[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1,2,4-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоацетат (2,00 г, 4,83 ммоль, 1,00

экв.), LiOH (0,231 г, 9,65 ммоль, 2,00 экв.), метанол (50,00 мл) и воду (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и разбавляли водой (100 мл). Значение pH смеси довели до 3 хлористоводородной кислотой (1 моль/л). Смесь экстрагировали, используя ЭА (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (5-[[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1,2,4-триметилпиррол-3-ил)(оксо)уксусной кислоты (1,85 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z. 387 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 6. Соединение 26.

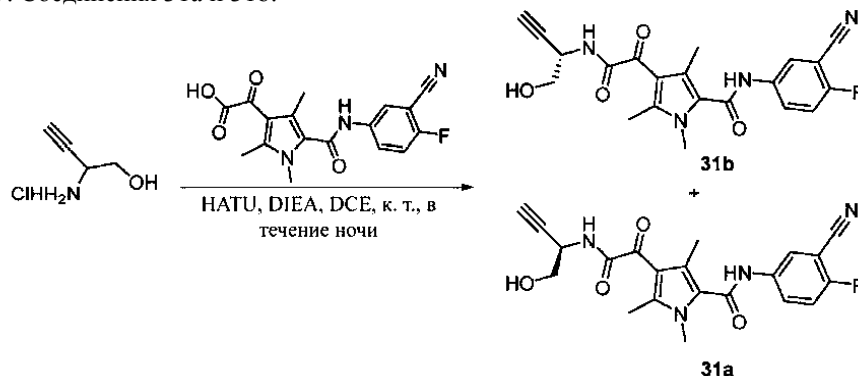


Смесь соединения D (1,00 г, 2,91 ммоль, 1,00 экв.), HATU (3,30 г, 8,68 ммоль, 2,98 экв.), 1,2-дихлорметана (50 мл), N,N-диизопропилэтиламина (1,50 мл, 8,61 ммоль, 2,96 экв.) и соединения C (0,900 г, 4,37 ммоль, 1,50 экв.) перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с помощью EA (50 мл), твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[[3-[2-(триметилсилил)этинил]оксетан-3-ил]карбамоил]карбонил]пиррол-2-карбоксамида (1,30 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z. 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[[3-[2-(триметилсилил)этинил]оксетан-3-ил]карбамоил]карбонил]пиррол-2-карбоксамида (1,30 г, 2,63 ммоль, 1,00 экв.), карбоната калия (1,10 г, 7,89 ммоль, 3,00 экв.), метанола (5 мл) и N,N-диметилформамида (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат сконцентрировали под пониженным давлением. Остаток растирали водой (100 мл), твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[[3-этинил-оксетан-3-ил]карбамоил]карбонил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамида (соединение 26) (784,8 мг, выход 68%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,53 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95 (ддд, J=8,0, 4,7, 2,6 Гц, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,72 (д, J=6,6 Гц, 4H), 3,65 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z. 423 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7. Соединения 31a и 31b.



Во флакон объемом 40 мл загружали соединение A (240 мг, 1,97 ммоль, 1,00 экв.), 1,2-дихлорэтан (10 мл), соединение D (678 мг, 1,97 ммоль, 1,00 экв.), 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (751 мг, 1,97 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (766 мг, 5,92 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и реакционную смесь гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь продуктов (360 мг) разделяли посредством препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAKIG, 20\*250 мм, 5 мкм;

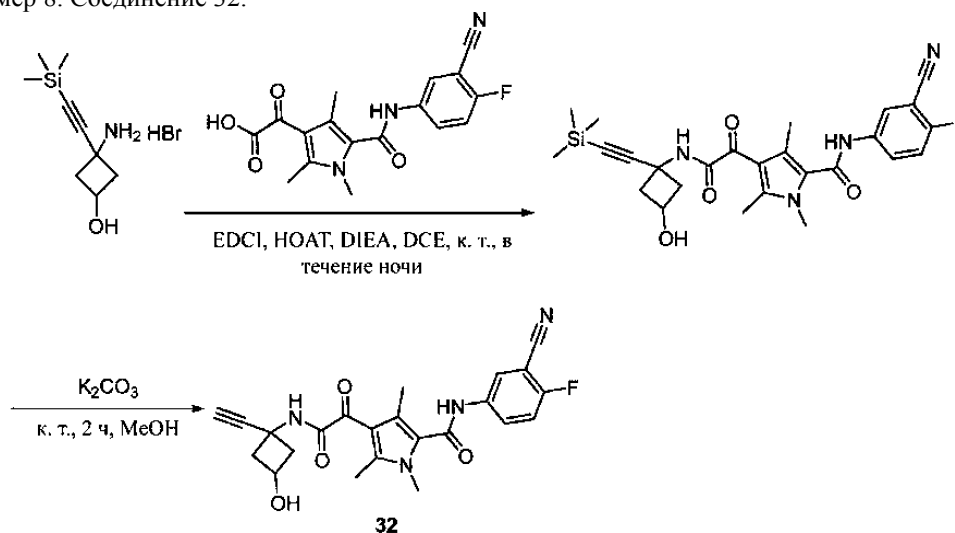
подвижная фаза А: Нех (8 ммоль/л  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ )- ВЭЖХ, подвижная фаза В:  $\text{EtOH}$ -ВЭЖХ; скорость потока: 18 мл/мин; градиент: от 50 В до 50 В в течение 22 мин; 254/220 нм; RT1:12,491; RT2:17,162). Соответствующие фракции идентифицировали по УФ-поглощению (254 нм) для получения чистого первого элюируемого изомера N-(3-циано-4-фторфенил)-4-([(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]карбамоил)карбонил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамида (125,6 мг, 0,306 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z=411$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,52 (с, 1Н), 9,05 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,19 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1Н), 7,92-7,98 (м, 1Н), 7,53 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 5,13 (т, J=5,9 Гц, 1Н), 4,58-4,65 (м, 1Н), 3,66-3,46 (м, 5Н), 3,22 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 2,39 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н).

Второй элюируемый изомер N-(3-циано-4-фторфенил)-4-([(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]карбамоил)карбонил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамида (133,5 мг, 0,326 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z=411$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,52 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 9,07 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,28-8,11 (м, 1Н), 7,92-7,98 (м, 1Н), 7,60-7,45 (м, 1Н), 5,14 (с, 1Н), 4,61 (с, 1Н), 3,57 (с, 5Н), 3,21-3,23 (м, 1Н), 2,39 (д, J=4,0 Гц, 3Н), 2,24 (д, J=4,1 Гц, 3Н).

Пример 8. Соединение 32.



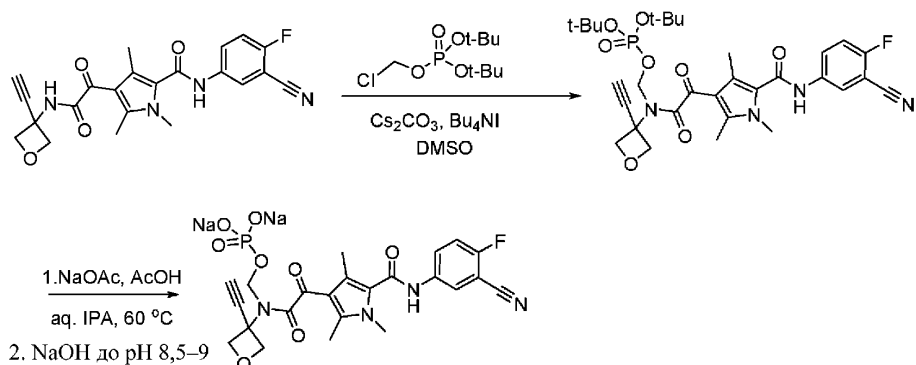
Смесь соединения В (200 мг, 1,10 ммоль, 1,00 экв.), соединения D (250 мг, 0,700 ммоль, 0,67 экв.), гидрохлорида этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (320 мг, 1,70 ммоль, 1,50 экв.), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (220 мг, 1,60 ммоль, 1,50 экв.), N,N-диизопропилэтиламина (220 мг, 1,70 ммоль, 1,56 экв.) и 1,2-дихлорэтана (10 мл) перемешивали в течение ночи при к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA (50 мл) и экстрагировали водой (3×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (EA: PE=2:1) с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-4-([(3-гидрокси-1-[2-(триметилсилил)этинил]циклобутил]карбамоил)карбонил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамида (170 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1Н), 9,29 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1Н), 7,98 (дд, J=9,3, 4,9, 2,7 Гц, 1Н), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1Н), 5,33 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 3,60 (с, 3Н), 2,77 (дд, J=9,5, 6,9, 3,0 Гц, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,22-2,10 (м, 2Н), 0,14 (с, 9Н). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  509 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

Смесь N-(3-циано-4-фторфенил)-4-([(3-гидрокси-1-[2-(триметилсилил)этинил]циклобутил]карбамоил)карбонил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамида (170 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), метанола (5 мл) и карбоната калия (150 мг, 1,10 ммоль, 3,22 экв.) перемешивали в течение 2 ч при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат сконцентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: колонка: препаративная колонка XBridge C<sub>18</sub> OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ТГФ-ВЭЖХ; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25 до 55% в течение 7 мин; 220 нм. В итоге получали N-(3-циано-4-фторфенил)-4-([(1-этинил-3-гидроксициклобутил]карбамоил)карбонил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамида (26,1 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,50 (с, 1Н), 9,26 (с, 1Н), 8,20 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1Н), 8,03-7,91 (м, 1Н), 7,53 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 5,30 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 4,15 (к, J=7,3 Гц, 1Н), 3,60 (с, 3Н), 3,22 (с, 1Н), 2,83-2,71 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,17 (т, J=10,1 Гц, 2Н). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  437 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

## Пример 9. Соединение 54.



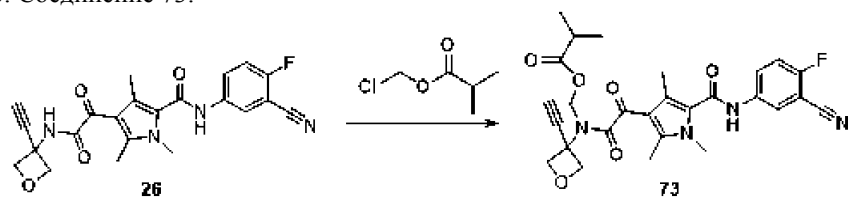
54

Карбонат цезия (9,78 г, 30 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 26 (4,22 г, 10 ммоль), ди-трет-бутилхлорметилфосфата (3,89 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) и йодида тетрабутиламония (738 мг, 2 ммоль, 0,2 экв.) в безводном DMSO (40 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к. т. и затем разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу отделяли и промывали разбавленным соевым раствором (2х). Водные фазы снова экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желто-бежевой пены (9 г). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии в 40-100% этилацетат-гексане с получением промежуточного соединения бис-трет-бутилфосфата (1,72 г, 27%).

К раствору промежуточного соединения бис-трет-бутилфосфата из предыдущей стадии (1,7 г, 2,6 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли 0,2М водн. раствор ацетата натрия (6 мл, 1,2 ммоль, 0,46 экв.) и 0,2М водный раствор уксусной кислоты (2 мл, 0,4 ммоль, 0,15 экв.). Смесь нагревали при 55-60 С в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. смесь подщелачивали (pH 8,5) 2 н. водным раствором NaOH (3,1 мл, 6,2 ммоль). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении до ~8 мл. Некоторый осадок отфильтровывали и утилизировали. Фильтрат разбавляли ацетоном (40 мл) и полученную смесь выдерживали в течение ночи при 4°C. Мелкодисперсное кристаллическое твердое вещество, образованное и собранное фильтрацией, промывали ацетоном и высушивали в вакууме с образованием натрий-(2-(5-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-1,2,4-триметил-1Н-пиррол-3-ил)-N-(3-этинил оксетан-3-ил)-2-оксоацетамидо)метилфосфата (1,15 г, 76%). ЖХМС: (ИЭР m/z): 531 [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O), δ 7,94 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,31 (дд, 1H), 5,16 (д, 2H), 5,0 (д, 2H), 4,82 (д, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

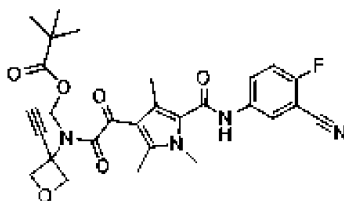
## Пример 10. Соединение 73.



К перемешанному при 0°C раствору соединения 26 (844 мг, 2 ммоль) и хлорметилизобутирата (0,379 мл, 3 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (15 мл) добавляли гидрид натрия (176 мг в виде 60% дисперсии в минеральном масле, 4,4 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и затем разделяли между полунасыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. [[2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2,4-триметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетил]-(3-этинил оксетан-3-ил)амино]метил-2-метилпропанойл (соединение 73, 530 мг, 50,8%) выделяли посредством колоночной хроматографии (5-25% этилацетата в дихлорметане) с последующей кристаллизацией из изопропилацетата. ЖХМС: (ИЭР m/z): 523 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ 10,6 (уш. с, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (дд, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,93 (д, 2H), 4,65 (д, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,48 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,05 (д, 6H).

## Пример 11. Соединение 77.

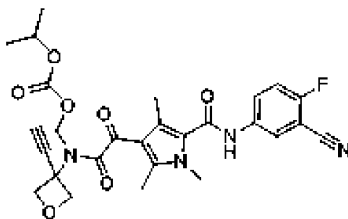




[[2-[5-[(3-Циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2,4-триметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетил]-(3-этиниллоксетан-3-ил)амино]метил-2,2-диметилпропаноат синтезировали, как описано в примере 10, используя пивалоилхлорид вместо хлорметилизобутирата. Соединение 77 (800 мг, 74,6%) выделяли колоночной хроматографией (5-25% этилацетата в дихлорметане) с последующей кристаллизацией из смеси этилацетат: гексан. ЖХМС: (ИЭР m/z): 537 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 10,6 (уш. с, 1H), 8,21 (дд, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,55 (дд, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,93 (д, 2H), 4,66 (д, 2H), 3,73 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,07 (с, 9H).

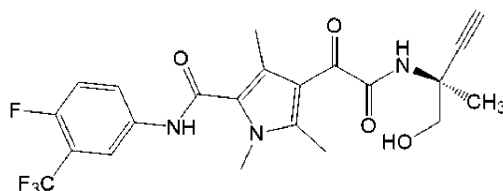
Пример 12. Соединение 78.



[[2-[5-[(3-Циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2,4-триметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетил]-(3-этиниллоксетан-3-ил)амино]метилпропилкарбонат синтезировали, как описано в примере 10, используя хлорметилипропилкарбонат вместо хлорметилизобутирата. Соединение 78 (770 мг, 71,6%) выделяли колоночной хроматографией (5-30% этилацетата в дихлорметане) с последующей кристаллизацией из смеси этилацетат: гексан. ЖХМС: (ИЭР m/z): 539 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 10,6 (уш. с, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,56 (дд, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,92 (д, 2H), 4,71 (м, 1H), 4,65 (д, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,20 (д, 6H).

Пример 13. Соединение 66b.



90% гидроксиацетона (16,59 г) и 4-диметиламинопиридин (1,37 г, 0,05 экв.) объединяли в реакторе и разбавляли дихлорметаном (100 мл). Добавляли трет-бутилдифенилсилилхлорид (63,40 г, 1,03 экв.) и затем промывали дихлорметаном (230 мл). Раствор охлаждали на водяной бане при к. т. и перемешивали при добавлении триэтиламина (36 мл, 1,15 экв.) в течение 1 мин. Через 3 мин твердые вещества начинали осажаться. Через 18 ч смесь концентрировали и добавляли гексан (350 мл) и воду (200 мл). Водную фазу удаляли через делительную воронку. Органическую фазу промывали водой (2×150 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали с получением 1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-она (72,62 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,70 (4H, д), 7,47 (6H, м), 4,20 (2H, с), 2,22 (3H, с), 1,13 (9H, с).

(R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (18,47 г, 1,0 экв.), 1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-он (47,62 г, 1,0 экв.) и толуол (500 мл) объединяли в реакторе в атмосфере Ar. Добавляли тетраизопраноат титана (75,8 г, 1,75 экв.), а затем смесь промывали толуолом (400 мл). Раствор нагревали при 100°C в течение 23 ч. После охлаждения до к. т. добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и смесь перемешивали в течение 2 мин. Полученную взвесь фильтровали через целит и органическую фазу высушивали сульфатом натрия. Раствор концентрировали до коричневой жидкости, которую очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетат/гексаны, с получением продукта сульфанимина в виде красного масла (13,8 г). Продукт растворяли в толуоле (90 мл), а затем помещали в капельную воронку над реакционной колбой. В реакционную колбу помещали триметилсилилацетилен (9,78 г, 3,0 экв.) и толуол (230 мл). Создавали атмосферу Ar и смесь перемешивали и охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном. 2,5M н-бутиллития в гексане (33,1 мл, 2,5 экв.) добавляли при температуре ниже внутренней температуры -61°C. После перемешивания в течение 1 ч 10 мин добавляли раствор сульфанимина в течение 1 ч, и внутренняя температура в течение этого времени оставалась ниже -67°C. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего удаляли охлаждающую баню. Смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды до -20°C, когда реакционную смесь нагревали до температуры 0°C путем погружения в баню с водой комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и перемешивали смесь в течение 2 мин. Затем смесь фильтровали через целит. Органическую фазу высушивали сульфатом натрия и концентрировали с получением коричневого масла (16,8 г), которое очищали посредством нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан-этилацетат с получением (R)-N-((S)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метил-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,00 г) в виде оранжевого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,75 (4H, м), 7,45 (6H, м), 3,90 (1H, с), 3,80 (1H, д), 3,60 (1H, д), 1,50 (3H, с), 1,25 (9H, с), 1,10 (9H, с), 0,20 (9H, с).

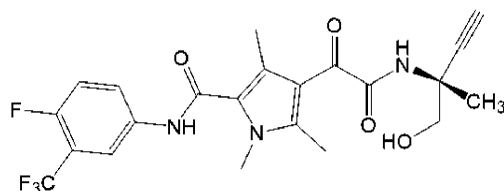
(R)-N-((S)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метил-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (6,00 г, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (70 мл), затем 4M HCl (12 мл) в 1,4-диоксане (4,1 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 ч и затем концентрировали. Добавляли толуол (75 мл) и раствор концентрировали. К концентрату добавляли 2-(5-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (4,50 г, 1,0 экв.), NATU (6,47 г, 1,46 экв.), N,N-диметилформамид (250 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (17,8 мл, 9,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 21ч и затем концентрировали. Добавляли этилацетат (250 мл). Полученный раствор промывали водой (100 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили сульфатом натрия, концентрировали и смешивали с дихлорметаном (60 мл). Взвесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетат-гексан, с получением продукта (7,58 г) в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,90 (1H, м), 7,77 (5H, м), 7,63 (1H, с), 7,43 (6H, м), 7,25 (2H, м), 3,91 (1H, д), 3,85 (1H, д), 3,71 (3H, с), 2,41 (6H, с), 1,71 (3H, с), 1,12 (9H, с), 0,20 (9H, с). ЖХМС: (ИЭР m/z): 778 [M+1].

Исходный материал (7,58 г) растворяли в ТГФ (75 мл) и добавляли 1,0M фторид тетрабутиламмония (24 мл, 2,5 экв.) в ТГФ. Раствор перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали. Концентрат растворяли этилацетатом (100 мл). Полученный раствор промывали водой (3×50 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого масла (7,3 г). Масло очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетат/гексан, с получением желтой пены (4,11 г), которую растворяли в DMF (30 мл). Смесь перемешивали при медленном добавлении воды (30 мл). Кристаллизация белых твердых веществ начиналась через 3 мин. Перемешивание образующейся суспензии продолжали в течение 1ч., а затем охлаждали на ледяной бане в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали, промывали смесью 2:1 вода: DMF (10 мл), а затем водой (20 мл). Осадок на фильтре сушили под вакуумом при 65°C с получением (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамида (3,46 г) в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 10,50 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,22 (1H, м), 7,99 (1H, м), 7,51 (1H, т), 5,20 (1H, т), 3,70 (1H, м), 3,60 (3H, с), 3,58 (1H, м), 3,21 (1H, с), 2,42 (3H, с), 2,30 (3H, с), 1,51 (3H, с). ЖХМС: (ИЭР m/z): 468 [M+1]. α<sub>D</sub><sup>20</sup> 20.6°C (c=1,03, MeOH).

Пример 14. Соединение 66а.



(S)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (4,82 г, 1,0 экв.), 1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-он (12,43 г, 1,0 экв.) и толуол (310 мл) объединяли в реакторе в атмосфере Ar. Добавляли тетраизопропаноат титана (13,57 г, 1,20 экв.), а затем остаток промывали толуолом (400 мл). Полученный раствор нагревали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (13 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Полученную взвесь фильтровали через целит и органическую фазу высушивали сульфатом натрия. Раствор концентрировали с получением коричневой жидкости (16,5 г), которую очищали посредством нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием градиента этилацетат-гексаны с получением продукта сульфанимина (6,07 г) в виде оранжевого масла. Масло растворяли в толуоле (50 мл) и помещали в капельную воронку над реакционной колбой. В реакционную колбу помещали триметилсилилацетилен (4,30 г, 3,0 экв.) и толуол (195 мл) и устанавливали атмосферу аргона. Смесь перемешивали и охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном. 2,5M н-бутиллития в гексане (14,6 мл, 2,5 экв.) добавляли при температуре ниже внутренней температуры -63°C. После перемешивания в течение 1 ч 10 мин раствор нагревали до -20°C в течение 2 мин. Смесь охлаждали до температуры ниже -67°C, добавляя раствор сульфанимина в течение 14 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -73-(-67)°C, а затем удаляли охлаждающую баню. Содержимое медленно нагревали до температуры окружающей среды до -40°C, а затем реакционную смесь нагревали до 0°C при погружении в водяную баню с водой комнатной температуры. Добавляли воду (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин. и затем фильтровали через целит. Органическую фазу высушивали сульфатом натрия и концентрировали с получением оранжевого масла (7,55 г), которое частично очищали с использованием нормально-фазовой хроматографии на силикагеле и градиента этилацетат-гексан с получением оранжевого масла (4,10 г). Масло дополнительно очищали, используя нормально-фазовую хроматографию на силикагеле и градиент этилацетат-дихлорметан с получением (S)-N-((R)-1-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)-2-метил-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,93 г) в виде желтого масла.

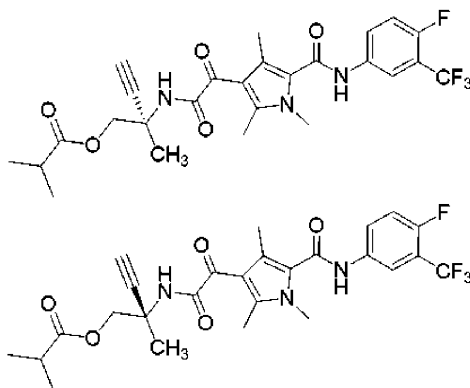
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,75 (4H, м), 7,45 (6H, м), 3,90 (1H, с), 3,80 (1H, д), 3,60 (1H, д), 1,50 (3H, с), 1,25 (9H, с), 1,10 (9H, с), 0,20 (9H, с).

(S)-N-((R)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метил-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,93 г, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (40 мл), затем добавляли 4M хлороводород в 1,4-диоксане (4 мл, 4,3 экв.). Раствор перемешивали в течение 3 ч. и затем концентрировали. К концентрату добавляли 2-(5-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (1,21 г, 0,83 экв.), НАТУ (1,79 г, 1,25 экв.), N,N-диметилформамид (75 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (4,2 мл, 6,42 экв.). Раствор перемешивали в течение 16 ч и затем концентрировали. Добавляли этилацетат (75 мл). Раствор промывали водой (30 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали до красного твердого вещества (5,6 г), которое очищали посредством нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием градиента этилацетат-гексан с получением продукта амида в виде желтой пены (2,57 г).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,90 (1H, м), 7,77 (5H, м), 7,63 (1H, с), 7,43 (6H, м), 7,25 (2H, м), 3,91 (1H, д), 3,85 (1H, д), 3,71 (3H, с), 2,41 (6H, с), 1,71 (3H, с), 1,12 (9H, с), 0,20 (9H, с). ЖХМС: (ИЭР m/z): 778 [M+1].

Исходный материал (2,57 г) растворяли в ТГФ (25 мл) и добавляли 1,0M фторид тетрабутиламмония в ТГФ (8,2 мл, 2,5 экв.). Раствор перемешивали в течение 1,5 ч и затем концентрировали. Концентрат растворяли этилацетатом (30 мл). Раствор промывали водой (3×20 мл), а затем солевым раствором (15 мл). Раствор высушивали сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого масла (2,6 г), которое очищали посредством нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с использованием градиента этилацетат-гексан с получением желтого воска (1,4 г). Воск растворяли дихлорметаном (80 мл), а затем нагревали до растворения всех твердых веществ. Смесь снимали с нагрева и затем перемешивали при медленном охлаждении раствора. Взвесь образовывалась в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали в течение 1 ч на ледяной бане, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ледяным дихлорметаном и затем сушили под вакуумом при 60°C с образованием (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамида (0,90 г) в виде белого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  10,50 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,22 (1H, м), 7,99 (1H, м), 7,51 (1H, т), 5,20 (1H, т), 3,70 (1H, м), 3,60 (3H, с), 3,58 (1H, м), 3,21 (1H, с), 2,42 (3H, с), 2,30 (3H, с), 1,51 (3H, с). ЖХМС: (ИЭР m/z): 468 [M+1].  $\alpha_D^{20}$  -22,4°C (c=0,98, MeOH).

Пример 15. Соединения 165a и 165b.

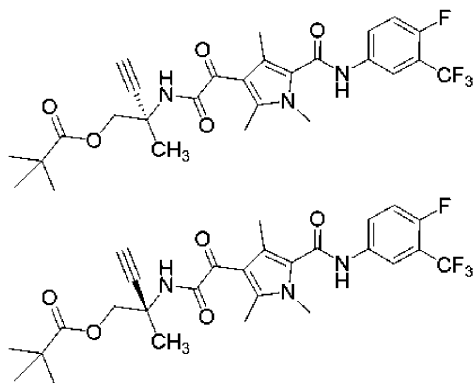


К перемешиваемому раствору (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамида (233,5 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (3 мл) и пиридине (0,2 мл) добавляли изобутирилхлорид (0,126 мл, 1,2 ммоль). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. После погашения реакционной смеси метанолом смесь разделяли между изопропилацетатом и 1M дигидрофосфатом натрия. Органический слой отделяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (от 20 до 50% этилацетата/гексана) с получением соединения 165a (192 мг, 71%) в виде светло-желтой пены. ЖХМС: (ИЭР m/z): 538,4 [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,91 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,17 (уш. с, 1H), 4,46 (дд, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,22 (д, 6H).

(S)-энантиомер синтезировали, как описано для (R)-энантиомера, используя (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамида. ЖХМС: (ИЭР m/z): 538,4 [M+H].

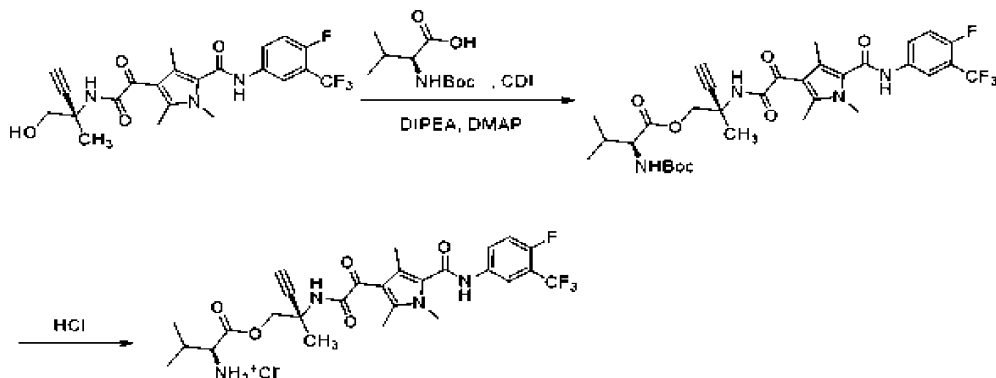
Пример 16. Соединения 166a и 166b.



Соединения 166a и 166b синтезировали из исходного спирта (233 мг, 0,5 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной в примере 15, используя вместо изобутирилхлорида пивалоилхлорид. 166a (237 мг, 86%). ЖХМС: (ИЭР  $m/z$ ): 552,5 [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,91 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,16 (уш. с, 1H), 7,44 (дд, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,45 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,26 (с, 9H). 166b ЖХМС: (ИЭР  $m/z$ ): 552,5 [M+H].

Пример 17. Соединения 167a и 167b.

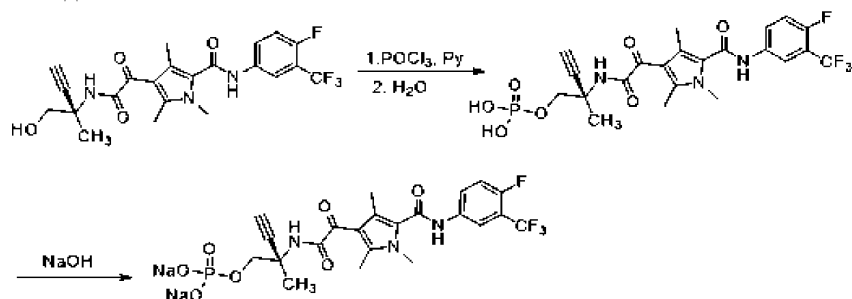


К перемешиваемому раствору Вос-L-валина (214 мг, 0,99 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли карбонилдимидазол (160 мг, 0,99 ммоль). Через 1 ч. раствор имидазолида добавляли к раствору (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамида (307 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (0,343 мл, 1,97 ммоль) и DMAP (16 мг, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакции позволяли протекать в течение 1 ч при к. т. и затем реакционную смесь гасили водой. Раствор переносили в изопропилацетат и 1M дигидрофосфат натрия. Органическую фазу отделяли, промывали бикарбонатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (20-50% этилацетат-гексан) с получением Вос-защищенного промежуточного соединения в виде слегка желтой пены, которую затем растворяли в этилацетате (4 мл). Раствор обрабатывали 4M раствором хлороводорода в диоксане (1,9 мл, 7,6 ммоль). Через 3,5 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с МТВЕ (5 мл). Полученное твердое вещество выделяли фильтрацией. Осадок на фильтре промывали МТВЕ и продукт (370 мг, 93%) сушили в вакууме. ЖХМС: (ИЭР  $m/z$ ): 567,7 [M-HCl+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,58 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,45 (уш. с, 3H), 8,23 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,53 (дд, 1H), 4,53 (дд, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,48 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,03-0,93 (м, 7H).

(R)-энантиомер получали, как описано для (S)-энантиомера, используя (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамида. ЖХМС: (ИЭР  $m/z$ ): 567,7 [M-HCl+H].

Пример 18. Соединения 168a и 168b.



К перемешиваемому при ОС раствору (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (4,82 г, 10,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) и пиридине (2,44 мл, 31 ммоль) добавляли оксихлорид фосфора (2,88 мл, 31 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем реакционную смесь гасили водой (30 мл). Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и раствор промывали водой (3х). Органическую фазу концентрировали досуха и остаток растворяли в изопропанол (100 мл). Медленно добавляли водный раствор (2М) NaOH до pH ~8,5 (9,7 мл). Осадок, образованный после добавления NaOH, выделяли фильтрацией. Осадок на фильтре промывали изопропанолом и сушили в вакууме с получением продукта (5,19 г, 83%). ЖХМС: (ИЭР m/z): 548.1 [M-2Na+3H].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,83 (м, Н), 7,66 (м, 1Н), 7,31 (дд, 1Н), 3,91 (разделенный дд, 2Н), 3,54 (с, 3Н), 2,80 (с, 1Н), 2,40 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 1,61 (с, 3Н). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 4,08 (с).

(R)-энантиомер получали, как описано для (S)-энантиомера, используя (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-(2-((1-гидрокси-2-метилбут-3-ин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид. ЖХМС: (ИЭР m/z): 548.1 [M-2Na+3H].

Пример 19.

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичными процедурами и исходными материалами, как описано в примерах выше.

Название соединения	№ соединения	<sup>1</sup> H ЯМР
N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (с, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 8,21–8,15 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 4,2 Гц, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,53 (т, J = 9,1 Гц, 1Н), 4,00–3,93 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 3,14 (с, 1Н)
4-[2-(аллиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид	7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (с, 1Н), 8,96 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 8,18 (дд, J = 5,9, 2,7 Гц, 1Н), 8,11 (д, J = 4,3 Гц, 1Н), 7,96 (м, 1Н), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1Н), 5,85 (м, 1Н), 5,20–5,06 (м, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 3,83 (д, J = 5,6 Гц, 2Н)

N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	8	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,56–10,50 (м, 1H), 9,09 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,20 (м, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03–7,91 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,96 (м, J = 5,9, 2,5 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,14 (т, J = 2,5 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H)
5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	9	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,67 (с, 1H), 9,21 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,02–7,91 (м, 1H), 7,56 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,01 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,19 (т, J = 2,5 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	10	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,76 (с, 1H), 9,24 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,57 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,17 (т, J = 2,5 Гц, 1H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-(1,1-диметилпроп-2-иниламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	11	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,52 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,57 (с, 6H)
5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	12	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,57 (с, 1H), 9,30 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,21 (т, J = 2,5 Гц, 1H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	13	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,12 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,34 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,09 (д, J = 2,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,65 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинилциклопропил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	14	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,52 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,06 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,21–1,10 (м, 2H), 1,10–1,00 (м, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	15	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,53 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,23 (с, 1H), 2,46–2,37 (м, 7H), 2,28 (с, 3H), 1,97 (м, 2H)
5-бром-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	16	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,93 (с, 1H), 9,31 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,20 (с, 1H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-метилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	17a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,18 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,76–4,64 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-метилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	17b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,18 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,70 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H)
4-[2-(аллиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	18	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,36 (с, 1H), 8,88 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,00–7,87 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,97–5,81 (м, 1H), 5,31–5,09 (м, 2H), 3,82 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,55 (с, 3H)
5-бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,27 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,99–7,90 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,19 (т, J = 2,6 Гц, 1H)
3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	21	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,76 (с, 1H), 9,20 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,56 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 5,6, 2,5 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,18 (т, J = 2,5 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-(3-циклопропилпроп-2-иниламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	22	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,05 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 5,6, 2,0 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,36–1,20 (м, 1H), 0,83–0,65 (м, 2H), 0,64–0,49 (м, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-циклопропилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	23a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,30 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,35 (тд, J = 7,9, 2,4 Гц, 1H), 3,24 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,25–1,15 (м, 1H), 0,69–0,14 (м, 4H)
5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	25	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,58 (с, 1H), 9,28 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,09–7,97 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,18 (т, J = 2,5 Гц, 1H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[(1S)-1-(метоксиметил)проп-2-инил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	28a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,21 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 4,91–4,78 (м, 1H), 3,61–3,54 (м, 5H), 3,36 (м, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[(1R)-1-(метоксиметил)проп-2-инил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	28b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,21 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 4,91–4,78 (м, 1H), 3,61 (м, 3H), 3,54 (м, 2H), 3,36 (м, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фтор-фенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(1H-триазол-4-ил)оксетан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	29	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 15,01 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 8,21 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 4H), 3,59 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-трет-бутилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	30b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,03 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95–8,01 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,26 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,00 (с, 9H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-винилоксетан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	33	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,20 (д, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 17,2, 10,5 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 17,3, 1,1 Гц, 1H), 5,20 (д, J = 10,5, 1,0 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H)
4-[2-[[3-этинилоксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	34	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,20 (д, J = 6,6, 2,6 Гц, 1H), 7,99–7,90 (м, 1H), 7,50 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 3,65 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
4-[2-(1,1-диметилпроп-2-иниламино)-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	35	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,22 (д, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,22 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,57 (с, 6H)



N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	36b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,57 (с, 1H), 9,66 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95–8,01 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,86–5,98 (м, 1H), 5,65 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 5,51 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 5,30 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H)
N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	36a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,57 (с, 1H), 9,66 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95–8,01 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,86–5,98 (м, 1H), 5,65 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 5,51 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 5,30 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H)
4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	37	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,97 (дт, J = 8,1, 3,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,53 (с, 1H), 3,13 (т, J = 12,1 Гц, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-циклопропилпроп-2-инил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	38a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,30 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 6,7, 2,7 Гц, 1H), 7,98–7,90 (м, 1H), 7,50 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 4,33 (тд, J = 7,9, 2,4 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,24 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,18 (дт, J = 8,0, 6,5 Гц, 1H), 0,51 (ддд, J = 12,7, 7,0, 4,8, 3,2 Гц, 2H), 0,45–0,38 (м, 1H), 0,37–0,30 (м, 1H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-циклопропилпроп-2-инил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	38b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,30 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 6,6, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J = 7,6, 3,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 4,33 (тд, J = 7,9, 2,4 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,24 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,18 (дтд, J = 12,7, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 0,56–0,46 (м, 2H), 0,42 (ддд, J = 10,8, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 0,34 (ддд, J = 10,7, 4,9, 2,3 Гц, 1H)
5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксамид	39	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,67 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95 (ддд, J = 9,3, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,12 (т, J = 12,0 Гц, 4H), 2,29 (с, 3H)

5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3-этинилноксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксамид	40	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,70 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 1,4 Гц, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,68 (с, 1H), 2,32 (с, 3H)
5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-[2-оксо-2-[(3-винилноксетан-3-ил)амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	41	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,69 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,31 (дд, J = 17,2, 10,5 Гц, 1H), 5,38–5,17 (м, 2H), 4,77 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 4,60 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,33 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	42a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,58 (с, 1H), 10,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,01–7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,99–5,58 (м, 1H), 3,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1S)-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	42b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,58 (с, 1H), 10,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,01–7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,99–5,58 (м, 1H), 3,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[3-(2-циклопропилэтинил)оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	43	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,24–8,21 (м, 1H), 8,00–7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1H), 4,69 (с, 4H), 3,60 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,42–1,33 (м, 1H), 0,84–0,80 (м, 2H), 0,62–0,59 (м, 2H)
5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-винилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксамид	44	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,68 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 8,04–7,90 (м, 1H), 7,57 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,12 (дд, J = 17,2, 10,4 Гц, 1H), 5,34–5,01 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,00 (дт, J = 18,0, 13,1 Гц, 4H), 2,31 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3-этинилноксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	45	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,77 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 8,05–7,91 (м, 1H), 7,56 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,74 (с, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,66 (с, 1H), 2,48 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[(3-винилноксетан-3-ил)амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	46	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,75 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,29 (дд, J = 17,3, 10,5 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(3,3,3-трифторпроп-1-инил)оксетан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	47	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,59 (с, 1H), 8,22(дд, J = 5,6, 2,8 Гц, 1H), 8,00–7,96 (м, 1H), 7,56 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37–6,31 (м, 1H), 4,80–4,76 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[3-(3-метилбут-1-инил)оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	48	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,00–7,94 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,70 (с, 4H), 3,61 (с, 3H), 2,69–2,59 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,13 (д, J=6,9 Гц, 6H)
4-[2-[(1-этинил-3-гидроксициклобутил)амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	49	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,97 (дт, J = 7,9, 3,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,78 (ддд, J = 9,5, 6,9, 2,8 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (т, J = 10,0 Гц, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(3-проп-1-инилоксетан-3-ил)амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	50	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,21(дд, J = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 7,99–7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,70 (с, 4H), 3,60(с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,86 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-винилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	51	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,75 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,09 (дд, J = 17,2, 10,4 Гц, 1H), 5,23 (дд, J = 17,1, 0,9 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 10,5, 0,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,97 (дк, J = 46,6, 13,5 Гц, 4H), 2,46 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	52	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,74 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,50 (с, 1H), 3,14 (т, J = 12,1 Гц, 4H), 2,47 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-винилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	53	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,09 (дд, J = 17,2, 10,5 Гц, 1H), 5,25 (дд, J = 17,2, 0,9 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 10,4, 0,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,10–2,80 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3-этинил-оксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	55	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,44 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J = 9,3, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,78 С 4,68 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,66 (с, 1H), 2,52 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	56	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,18 С 3,04 (м, 4H), 2,50 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-(оксетан-3-ил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	57	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,96 (тд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 4,63 (ддд, J = 9,5, 7,8, 6,3 Гц, 2H), 4,47 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,37 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-(оксетан-3-ил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	58	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,05-7,87 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,03-4,88 (м, 1H), 4,71-4,55 (м, 2H), 4,47 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,37 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинил-3-гидроксициклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксамид	59	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,68 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,34 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,15 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,84 С 2,72 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 2H)

3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинил-3-гидроксициклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	60	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,75 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,32 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,14 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,25 (с, 1H), 2,83 (с, 2,73 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,21 (с, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-(2-гидроксиэтил)проп-2-инил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	61a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,12 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,03–7,92 (м, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 4,63 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,53 (к, J = 5,9 Гц, 2H), 3,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,82 (к, J = 6,6 Гц, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-(2-гидроксиэтил)проп-2-инил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	61b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,12 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 9,3, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,63 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,53 (к, J = 5,8 Гц, 2H), 3,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,86–1,78 (м, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[3-гидрокси-1-(3,3,3-трифторпроп-1-инил)циклобутил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	62	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 9,2, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,05 (тд, J = 6,9, 3,5 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,37 (с, 5H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-циклопропил-1-(гидроксиметил)проп-2-инил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	63a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,68 (с, 3,58 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,41 (с, 1,31 (м, 1H), 0,70–0,60 (м, 1H), 0,50 (с, 0,41 (м, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-циклопропил-1-(гидроксиметил)проп-2-инил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	63b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,68 (с, 3,58 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,41 (с, 1,31 (м, 1H), 0,70–0,60 (м, 1H), 0,50 (с, 0,41 (м, 3H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-(гидроксиметил)-1-метилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	64a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 8,02–7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57–3,50 (м, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,50 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-(гидроксиметил)-1-метилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	64b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,05–7,90 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 10,6, 6,3 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57–3,52 (м, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,50 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифтомметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-циклопропил-1-(гидроксиметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	65a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,01–7,93 (м, 1H), 7,53 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 3,65–3,55 (м, 4H), 3,21 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,37 (ддд, J = 13,6, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 0,64 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 0,46 (ддд, J = 9,0, 6,4, 3,2 Гц, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифтомметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-циклопропил-1-(гидроксиметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	65b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,01–7,93 (м, 1H), 7,53 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 3,65–3,55 (м, 4H), 3,21 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,37 (ддд, J = 13,6, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 0,64 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 0,46 (ддд, J = 9,0, 6,4, 3,2 Гц, 3H)
N-(3-бром-2-фтор-4-пиридил)-4-[2-[(3-этиниллоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	67	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,97 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,79–4,69 (м, 4H), 3,67 (д, J = 2,7 Гц, 4H), 2,43 (д, J = 5,9 Гц, 6H)
N-(3-бром-2-фтор-4-пиридил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	68	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,97 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 5,5, 2,3 Гц, 1H), 3,67 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 3,54 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,14 (т, J = 12,3 Гц, 4H), 2,42 (дд, J = 7,3, 2,4 Гц, 6H)

N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[ <i>(1R)</i> ]-1-(гидрокси)метил]-1-метилаллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	69a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 6,6, 2,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01–7,91 (м, 1H), 7,52 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 17,5, 10,8 Гц, 1H), 5,22–5,04 (м, 2H), 4,95 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,56–3,51 (м, 1H), 3,46 (дд, J = 10,8, 5,9 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[ <i>(1S)</i> ]-1-(гидрокси)метил]-1-метилаллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	69b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00–7,91 (м, 1H), 7,52 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,22–5,03 (м, 2H), 4,95 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,55–3,42 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилпирозол-4-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	70	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J=2,7, 5,4 Гц, 1H), 7,76–7,61 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,00–6,92 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,34 (д, J=8,3 Гц, 6H), 1,78 (с, 6H), 1,25 (с, 1H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[ <i>(1R)</i> ]-1-(гидрокси)метил]-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	71a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J = 5,2, 2,8 Гц, 1H), 7,75–7,71(м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 4,39–4,34 (м, 1H), 4,15–4,12 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,71–3,68 (с, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,40 (д, J = 7,2 Гц, 6H).
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[ <i>(1S)</i> ]-1-(гидрокси)метил]-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	71b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J = 5,2, 2,4 Гц, 1H), 7,75–7,71 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 4,36 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,16 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,37–3,68(м,1H),2,74 (с, 1H), 2,40 (д, J = 7,2 Гц, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[ <i>(1R)</i> ]-1-(гидрокси)метил]-1-метилаллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	72a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,25–8,19 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,8, 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,02 (дд, J = 17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,22–5,06 (м, 2H), 4,95 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,57–3,43 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[ <i>(1S)</i> ]-1-(гидрокси)метил]-1-метилаллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	72b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,25–8,11 (м, 2H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,02 (дд, J = 17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,23–5,05 (м, 2H), 4,95 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,65–3,41 (м, 5H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-1-(гидрокси)метил]-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	74a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,04 (дд, J = 5,4, 2,7 Гц, 1H), 7,79–7,73 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (дд, J = 12,0, 3,6 Гц, 1H), 6,03 (дд, J = 17,4, 10,8 Гц, 1H), 5,62 С 5,55 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 4,23 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,96 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,43 (д, J = 6,6 Гц, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-1-(гидрокси)метил]-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	74b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J = 5,2, 2,8 Гц, 1H), 7,76–7,72 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (дд, J = 15,6, 7,2 Гц, 1H), 6,00 (дд, J = 17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,59 С 5,53 (м, 2H), 4,46 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,21 (дд, J = 12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,41 (д, J = 8,8 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-1-(гидрокси)метил]-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	75a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J = 6,0, 2,4 Гц, 1H), 7,76–7,72 (м, 1H), 7,51 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,71 (с, 1H), 2,41 (д, J = 3,6 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-1-(гидрокси)метил]-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	75b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J = 6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,76–7,72 (м, 1H), 7,50 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 7,21 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,71 (с, 1H), 2,40 (д, J = 4,8 Гц, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[3-(3-гидрокси)проп-1-инил]оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	76	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,26 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,74 (с, 4H), 4,14 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-1-метил-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	79a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J = 5,6, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,24 (с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,90 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-1-метил-1-(трифторметил)проп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	79b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,2, 4,7, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,24 (с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,90 (с, 3H)



N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-(гидроксиметил)-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	80a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J = 6,0, 2,4 Гц, 1H), 7,76–7,72 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,60 С 5,54 (м, 2H), 4,23 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,43 (д, J = 3,6 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1S)-1-(гидроксиметил)-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид	80b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,98 (дд, J = 6,0, 2,8 Гц, 1H), 7,76–7,73 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 17,2, 10,8 Гц, 1H), 5,60 С 5,54 (м, 2H), 4,23 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,42 (д, J = 4,8 Гц, 6H)
5-хлор-N-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксамид	81	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,59 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,20–8,01 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48–7,07 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,54 (с, 1H), 3,15 (т, J = 11,9 Гц, 4H), 2,31 (с, 3H)
N-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	82	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,08 (дд, J = 6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,88–7,79 (м, 1H), 7,41–7,09 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,53 (с, 1H), 3,20–3,05 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-4-[2-[(3-этинилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	83	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,56 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,05 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,73 (к, J = 6,6 Гц, 4H), 3,66 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)
N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	84	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,05 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,12 (т, J = 12,2 Гц, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-тиазол-2-ил-этил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	85	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-пиридил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	91	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,51 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J = 2,6, 4,9, 9,2 Гц, 1H), 7,78 (дт, J = 1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,57–7,48 (м, 2H), 7,25 (дд, J = 5,3, 7,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,71–1,59 (м, 6H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(3-пиридил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	92	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=2,8, 4,8, 9,2 Гц, 1H), 7,86–7,71 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,67 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(4-пиридил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	93	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,50 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,58–8,42 (м, 2H), 8,20 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 8,02–7,89 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,44–7,30 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-[(3R)-3-гидроксIBUT-1-инил]оксетан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	94a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,14 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 7,93–7,89 (м, 1H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,85–4,84 (м, 4H), 4,54 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H).
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-[(3S)-3-гидроксIBUT-1-инил]оксетан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	94b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,14 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 7,93–7,89 (м, 1H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,85–4,84 (м, 4H), 4,54 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H).
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-1-метил-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	95a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 17,5, 10,9 Гц, 1H), 5,80 С 5,28 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,70 (с, 3H).
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(S)-1-метил-1-(трифторметил)аллил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	95b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J = 9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 17,5, 10,9 Гц, 1H), 5,80 С 5,28 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,70 (с, 3H).
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-пирозол-4-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	96	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,57 (уш. с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=2,8, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,53 (уш. т, J=9,1 Гц, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,35–2,32 (м, 2H), 2,32–2,32 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,65 (с, 6H)

N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1Н-пиразол-4-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	97	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,57 (уш. с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,4, 6,4 Гц, 1H), 8,01–7,90 (м, 1H), 7,63–7,41 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,66 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилпиразол-4-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	98	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,47 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,6, 6,6 Гц, 1H), 7,98–7,92 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=0,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,36–2,33 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-пиридил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	99	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,48 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,51 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,21 (уш. д, J=3,9 Гц, 1H), 7,99–7,92 (м, 1H), 7,79 (уш. д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,25 (уш. д, J=1,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,67 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(3-пиридил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	100	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,48 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=2,6, 6,6 Гц, 1H), 7,95 (уш. дд, J=4,1, 7,6 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=1,9, 8,0 Гц, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,68 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(4-пиридил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	101	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,57–8,45 (м, 2H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,6 Гц, 1H), 7,96 (тд, J=3,7, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,45–7,34 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,64 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[3-[2-(1-гидроксициклопропил)этинил]оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	102	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J = 5,6, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,2, 4,7, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,86 (с, 4H), 3,69 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,01 (т, J = 2,8 Гц, 2H), 0,97 (т, J = 2,8 Гц, 2H).

N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-тиазол-2-ил-этил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	103	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,2, 6,4 Гц, 1H), 8,02–7,89 (м, 1H), 7,68 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)
[[2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2,4-триметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетил]-(3-этинилкетан-3-ил)амино]метил-(2S)-2-амино-3-метилбутаноат	105	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,60 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 7,99 С 7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,51 С 5,38 (м, 2H), 4,91 (дд, J = 6,9, 5,2 Гц, 2H), 4,64 (дд, J = 6,3, 2,7 Гц, 2H), 3,65 (дд, J = 50,3 Гц, 4H), 3,09 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,80 (дд, J = 12,4, 6,1 Гц, 1H), 0,83 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,74 (д, J = 6,8 Гц, 2H).
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(4-этинилтетрагидропиран-4-ил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	107	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,22 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=2,8, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,81–3,71 (м, 2H), 3,64 (уш. с, 1H), 3,60 (с, 4H), 3,43 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,10 (уш. д, J=14,4 Гц, 2H), 1,96–1,83 (м, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинилциклопентил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	109	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,8, 4,8, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,22–2,12 (м, 2H), 2,06–1,94 (м, 2H), 1,77–1,63 (м, 4H)
4-[2-[[3,3-дифтор-1-(1-метилтриазол-4-ил)циклобутил]амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	110	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 8,04–7,86 (м, 2H), 7,53 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,30–3,19 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1-(1H-имидазол-2-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	131	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72–7,65 (м, 1H), 7,63–7,57 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,13 (уш. т, J=11,9 Гц, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,28–2,22 (м, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-[2-[[1-(1H-имидазол-2-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	132	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,64 – 10,35 (м, 1H), 7,88 (дд, J=2,7, 6,1 Гц, 1H), 7,76 (тд, J=3,5, 8,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,22 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,36 (д, J=8,1 Гц, 6H), 1,89 (с, 6H)

N-(3-бром-4-хлорфенил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	133	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72–7,65 (м, 1H), 7,63–7,57 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,13 (уш. т, J=11,9 Гц, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,28–2,22 (м, 3H)
N-(4-бром-3-хлорфенил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	134	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35–7,29 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,22 (уш. т, J=11,4 Гц, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,40 (д, J=11,9 Гц, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	135	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,8, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,7, 4,9, 9,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,69–3,62 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,63 (с, 6H), 1,01–0,95 (м, 2H), 0,95–0,88 (м, 2H)
4-[2-[[1-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	136	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,47 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,68–3,61 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,44–3,20 (м, 58H), 2,34 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,63 (с, 6H), 1,00–0,95 (м, 2H), 0,94–0,88 (м, 2H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-метилпиразол-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	137	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,04 (дд, J=2,6, 5,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,71 (ддд, J=2,9, 4,3, 9,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,14–7,14 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,82 (с, 6H), 1,59 (с, 10H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-метилпиразол-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	138	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J=2,6, 6,0 Гц, 1H), 7,78–7,67 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (т, J=9,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,40–2,29 (м, 6H), 1,83 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	139	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,37 (с, 1H), 8,05 (дд, J=2,8, 5,5 Гц, 1H), 7,76–7,70 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,21 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,88 (с, 6H)

N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-тиазол-4-ил-этил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	140	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,50 (с, 1H), 9,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=2,8, 4,9, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,71 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-тиазол-4-ил-этил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	141	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,48 (с, 1H), 9,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 7,95 (тд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,57–7,42 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,36–2,33 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)
4-[2-[[1-(2-циклопропилтриазол-4-ил)-3,3-дифторциклобутил]амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	142	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J=2,6, 6,0 Гц, 1H), 7,77–7,69 (м, 1H), 7,63–7,54 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,22 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,97 (тт, J=3,8, 7,5 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,44–3,23 (м, 4H), 2,38 (д, J=8,9 Гц, 6H), 1,38–1,29 (м, 2H), 1,16–1,06 (м, 2H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	143	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,29 (с, 1H), 7,82 (дд, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 7,66 (тд, J=3,5, 8,9 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,13 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,29 (д, J=13,4 Гц, 6H), 1,81 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-пиримидин-5-ил-этил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	144	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,21 (дд, J=2,8, 5,7 Гц, 1H), 7,97 (уш. дд, J=3,4, 8,8 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1-(5-фтор-2-пиридил)-1-метил-этил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	145	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,51 (уш. с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,7, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=3,0, 8,8 Гц, 1H), 7,61–7,48 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,66 (с, 6H)

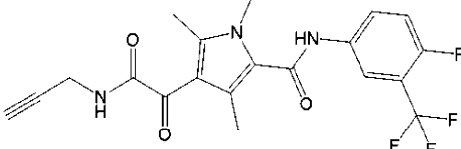
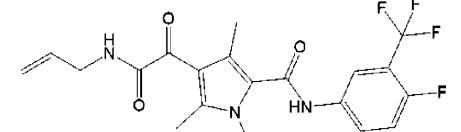
4-[2-[[1-(1-циклопропилтриазол-4-ил)-3,3-дифторциклобутил]амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	146	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,90 (дд, J=2,5, 5,9 Гц, 1H), 7,80 (уш. дд, J=3,6, 9,0 Гц, 1H), 7,73–7,62 (м, 3H), 7,22 (т, J=9,4 Гц, 1H), 3,80–3,67 (м, 4H), 3,44–3,21 (м, 4H), 2,36 (д, J=15,4 Гц, 6H), 1,31–1,12 (м, 4H)
4-[2-[[1-(5-фтор-2-пиридил)-1-метил-этил]амино]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	147	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,3, 6,4 Гц, 1H), 8,02–7,88 (м, 1H), 7,72 (дт, J=3,0, 8,8 Гц, 1H), 7,61–7,45 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,65 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-пиримидин-5-ил-этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	148	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,50 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,21 (дд, J=2,4, 6,5 Гц, 1H), 8,02–7,89 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,70 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилимидазол-4-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	149	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,64–10,26 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,21 (уш. д, J=3,8 Гц, 1H), 7,95 (уш. д, J=3,4 Гц, 1H), 7,50 (уш. т, J=9,6 Гц, 1H), 7,30–6,82 (м, 1H), 3,88 (уш. с, 2H), 3,57–3,46 (м, 3H), 2,35–2,27 (м, 3H), 1,82–1,71 (м, 2H), 1,29–1,13 (м, 5H)
4-[2-[[3,3-дифтор-1-(4-пиридил)циклобутил]амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	150	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,69–8,62 (м, 2H), 7,87 (дд, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 7,75–7,68 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,40–7,36 (м, 2H), 7,22 (т, J=9,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,28 (дд, J=10,3, 12,8 Гц, 4H), 2,34 (д, J=12,6 Гц, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(1H-пирозол-4-ил)оксетан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	151	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,79 (уш. с, 1H); 10,54 (с, 1H); 9,67 (с, 1H); 8,21 (дд, J=2,6; 5,8 Гц, 1H); 7,96 (дт, J=2,7; 4,5 Гц, 1H); 7,67 (уш. с, 2H); 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H); 4,90 (д, J=6,5 Гц, 2H); 4,75 (д, J=6,5 Гц, 2H); 3,59 (с, 3H); 2,37 (с, 3H); 2,22 (с, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-пиримидин-4-ил-этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	152	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,23–9,08 (м, 2H), 8,77 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=2,7, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,63–7,48 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)

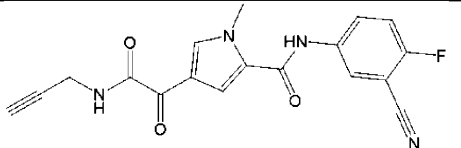
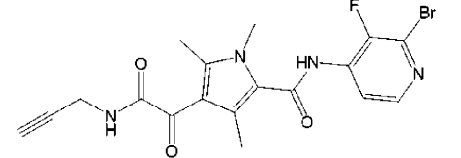
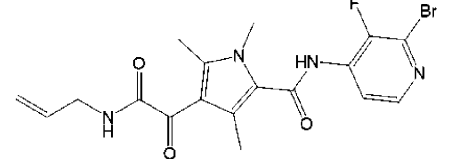
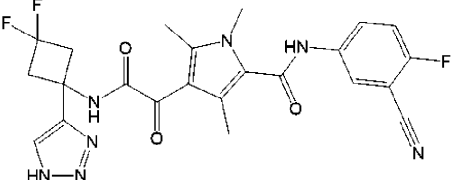
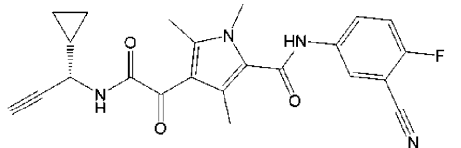
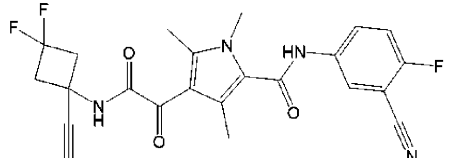
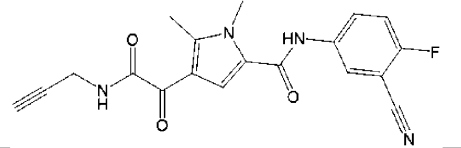
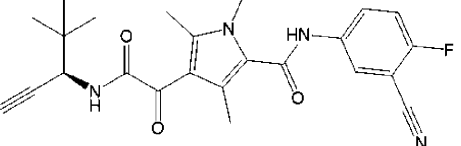
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-пиримидин-4-ил-этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	153	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,19 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (дд, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 7,72 (тд, J=3,5, 8,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (дд, J=1,2, 5,4 Гц, 1H), 7,20 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,38 (д, J=5,9 Гц, 6H), 1,81 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[3-(1H-имидазол-2-ил)оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	154	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,09–7,96 (м, 2H), 7,81–7,68 (м, 1H), 7,54 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 5,28 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,06 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,40 (д, J=9,6 Гц, 6H), 1,26 (с, 1H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-[2-[[3-(1H-имидазол-2-ил)оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	155	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,99 (с, 1H), 7,88 (дд, J=2,3, 6,1 Гц, 1H), 7,76 (уш. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55–7,41 (м, 1H), 7,25–7,17 (м, 2H), 7,06 (с, 2H), 5,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,05 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,40 (д, J=5,1 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-[2-[[3-(1H-имидазол-4-ил)оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	156	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,09 (дд, J=2,6, 6,3 Гц, 1H), 7,93–7,84 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,11–5,00 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,34–2,21 (м, 3H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[3-(1H-имидазол-4-ил)оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	157	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,09 (дд, J=2,6, 6,3 Гц, 1H), 7,93–7,84 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,11–5,00 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,34–2,21 (м, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(1H-пирозол-4-ил)оксетан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	158	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,40 (с, 1H), 8,13 (дд, J=2,8, 5,6 Гц, 1H), 7,92 (ддд, J=2,8, 4,7, 9,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,11–4,96 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,32 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-оксо-1H-пиридин-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	159	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,79 (уш. с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 8,02–7,89 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,63–7,43 (м, 2H), 4,91 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,75 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,37–3,28 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,23 (с, 3H)
4-[2-[[1-(1H-бензимидазол-5-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксо-ацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	160	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,55 (уш. д, J=1,6 Гц, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,4, 6,5 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=2,0, 7,0 Гц, 1H), 7,30 (уш. д, J=5,0 Гц, 1H), 6,19 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)
N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-оксо-1H-пиридин-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	161	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,57–12,27 (м, 1H), 10,52 (уш. с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,4, 5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03–7,90 (м, 1H), 7,67–7,46 (м, 3H), 7,30 (уш. д, J=8,8 Гц, 1H), 3,61–3,53 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,29–2,23 (м, 3H), 1,71 (с, 6H)
4-[2-[[1-(1H-бензимидазол-5-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксо-ацетил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	162	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,68–11,42 (м, 1H), 10,51 (уш. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,8, 4,8, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=2,0, 7,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,8, 6,3 Гц, 1H), 6,19 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)



Пример 20. Дополнительные соединения.

Описанные выше способы синтеза являются иллюстративными и могут использоваться в качестве отправной точки для получения большого количества дополнительных соединений. Примеры соединений формулы (I), которые могут быть получены различными способами, включая схемы синтеза, показанные и описанные в настоящем документе, представлены ниже. Специалисты в данной области техники смогут выявить модификации раскрытых способов синтеза и предложить пути на основе приведенных в настоящем документе раскрытий; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

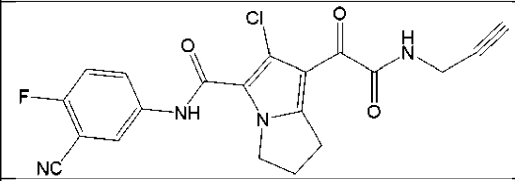
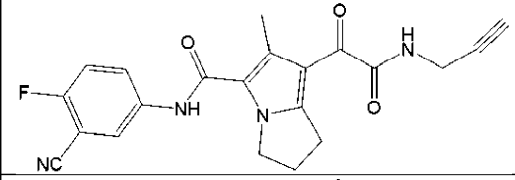
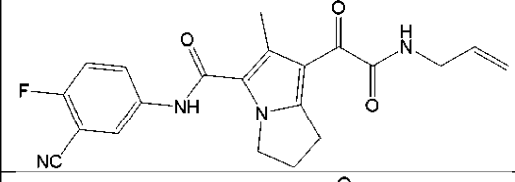
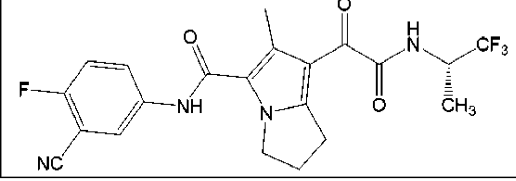
Структура	Название	№ соединения
	<p>N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид</p>	1
	<p>4-[2-(аллиламино)-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид</p>	2

	N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	3
	N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	4
	4-[2-(аллиламино)-2-оксоацетил]-N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	5
	N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[3,3-дифтор-1-(1H-триазол-4-ил)циклобутил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	19
	N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(S)-1-циклопропилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	23b
	N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	24
	N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	27
	N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-1-трет-бутилпроп-2-инил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	30a

	4-[2-[(1-этинил-3-гидроксициклобутил)амино]-2-оксоацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	49
	3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-винилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	51
	3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид	52
	N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-винилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	53
	N-(3,4-дифторфенил)-4-[2-[(3-этинил-окстан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	86
	N-(3,4-дифторфенил)-4-[2-[(1-этинилциклогексил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	87
	N-(3,4-дифторфенил)-4-[2-[(1-этил-1-метилпроп-2-инил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	88

	4-[2-(1,1-диэтилпроп-2-иниламино)-2-оксоацетил]-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	89
	N-(3,4-дифторфенил)-4-[2-(1,1-диметилпроп-2-иниламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	90
	N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1-(1H-имидазол-4-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	104
	N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-[2-[[1-(1H-имидазол-4-ил)-1-метил-этил]амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	106
	N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(4-этинил-1,1-диоксотиаин-4-ил)амино]-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксамид	108
	N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3R]-3-этинилтетрагидрофуран-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	111
	N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3S]-3-этинилтетрагидрофуран-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	112

	N-(3-циано-4-(фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3(S)-3-этинил-1,1-диоксотолан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	113a
	N-(3-циано-4-(фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3(R)-3-этинил-1,1-диоксотолан-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид	113b
	N-(3-циано-4-(фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-пиразол-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	114
	N-[4-(фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-пиразол-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	115
	N-(3-циано-4-(фторфенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-пиразол-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	116
	N-[4-(фтор-3-(трифторметил)фенил)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-пиразол-3-ил)этил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид	117
	1-аллил-N-(3-циано-4-(фторфенил)-3-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]пиррол-2-карбоксамид	118

	2-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]-6,7-дигидро-5Н-пирролин-3-карбоксамид	119
	N-(3-циано-4-фторфенил)-2-метил-1-[2-оксо-2-(проп-2-иниламино)ацетил]-6,7-дигидро-5Н-пирролин-3-карбоксамид	120
	1-[2-(аллиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-2-метил-6,7-дигидро-5Н-пирролин-3-карбоксамид	121
	N-(3-циано-4-фторфенил)-2-метил-1-[2-оксо-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]-6,7-дигидро-5Н-пирролин-3-карбоксамид	122

(включая фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленных соединений).

Пример А.

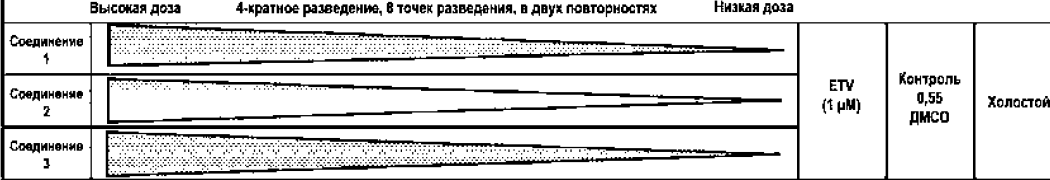
Анализ противовирусной эффективности в отношении ДНК HBV с использованием клеток HepG2.2.15.

В следующей процедуре анализа описан анализ противовирусной активности HBV. В этом анализе используются клетки HepG2.2.15, которые были трансфицированы геномом HBV, и внеклеточное количественное определение ДНК HBV в качестве конечной точки. Жизнеспособность клеток параллельно оценивают путем измерения содержания внутриклеточного АТФ с использованием реагента CellTiter-Glo® от компании Promega.

В день 0 клетки HepG2.2.15 высевали в 96-луночные планшеты с плотностью  $6,0 \times 10^4$  клеток/лунока (0,1 мл/лунока). Клетки инкубировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>.

На 1 день тестируемые образцы разводили и добавляли в лунки для культивирования клеток (8 концентраций, 4-кратное разведение, в двух повторностях). GLS4, тенофовир и сорафениб использовали в качестве эталонных соединений. В планшет добавляли 100 мкл культуральной среды, содержащей соединения, и конечный общий объем на лунку составлял 200 мкл. Конечная концентрация ДМСО в культуральной среде составляла 0,5%. Ниже приведена карта планшетов для обработки соединениями. Клетки культивировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 3 дней.

**Карта планшетов при обработке соединениями**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
<b>A</b>	Высокая доза			4-кратное разведение, 8 точек разведения, в двух повторностях						Низкая доза														
<b>B</b>																								
<b>C</b>													Соединение 1											
<b>D</b>													Соединение 2											
<b>E</b>																								
<b>F</b>													Соединение 3											
<b>G</b>																								
<b>H</b>	Высокая доза			4-кратное разведение, 8 точек разведения, в двух повторностях						Низкая доза														
										ETV (1 μM)    Контроль 0,5% ДМСО    Холостой														

На 4 день в планшеты вносили свежую культуральную среду с соединениями.

На 7 день оценивали жизнеспособность клеток с использованием CellTiter-Glo® и собирали супернатанты клеточной культуры для определения ДНК HBV посредством количественной ПЦР. Количественное определение ДНК HBV при помощи количественной ПЦР.

Внеклеточную ДНК выделяли с помощью набора QIAamp 96 DNA Blood Kit в соответствии с инструкциями производителя. Затем количественно определяли ДНК HBV при помощи количественной ПЦР со специфическими к HBV праймерами и зондами, как указано в табл. 1, с применением универсального мастер-микса FastStart компании Roche на приборе ABI-7900 HT. Программа ПЦР-цикла состояла из 95°C в течение 10 мин, затем 40 циклов при 95°C в течение 15 сек. и 60°C в течение 1 мин.

Таблица 1  
Праймеры и зонд ДНК HBV

Элементы	Название	Последовательность (5' 3')
Праймер HBV	HBV — прямой	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA
	HBV — обратный	GACAAACGGGCAACATACCTT
Зонд HBV	Зонд HBV	FAM-CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC-TAMRA

Стандарт ДНК получали путем разведения плазмиды рAAV2 HBV1.3 в концентрациях в диапазоне от 10 до  $1 \times 10^7$  копий/мкл и использовали для построения стандартной кривой, откладывая значения Ct в зависимости от концентрации стандарта плазмидной ДНК HBV. Количество ДНК HBV в каждом образце определяли посредством интерполяции по стандартной кривой.

Жизнеспособность клеток.

После сбора супернатантов жизнеспособность клеток определяли с помощью CellTiter-Glo® в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, в планшеты для культивирования клеток добавляли 50 мкл свежей среды для культивирования клеток с последующим добавлением в каждую лунку 50 мкл CellTiter-Glo. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Люминесцентный сигнал измеряли на планшетном спектрофотометре BioTek Synergy 2.

Анализ данных.

Жизнеспособность клеток рассчитывали следующим образом: % жизнеспособности клеток = (значение люминесценции тестируемого образца - среднее значение люминесценции холостого образца)/(среднее значение люминесценции контроля 0,5% ДМСО - среднее значение люминесценции холостого образца)  $\times 100\%$ . Ингибирование ДНК HBV рассчитывали следующим образом:  $100 - (\text{число копий ДНК HBV в исследуемом образце} - \text{число копий ДНК HBV ETV}) / \text{число копий ДНК HBV контроля} 0,5\% \text{ ДМСО} - \text{число копий ДНК HBV ETV}) \times 100\%$ . Значения  $CC_{50}$ ,  $EC_{50}$  и  $EC_{90}$  определяли с помощью кривых доза-ответ, построенных в GraphPad Prism, с применением "log (агониста) против ответа - переменный наклон".

Соединения формулы (I) и (II) являются активными по отношению к HBV, как показано в табл. 2, где "A" указывает  $EC_{50} < 1$  нМ, "B" указывает  $EC_{50} \geq 1$  нМ и  $< 10$  нМ, "C" указывает  $EC_{50} \geq 10$  нМ и  $< 100$  нМ, "D" указывает  $EC_{50} \geq 100$  нМ и  $< 1000$  нМ и "E" указывает  $EC_{50} > 1000$  нМ.

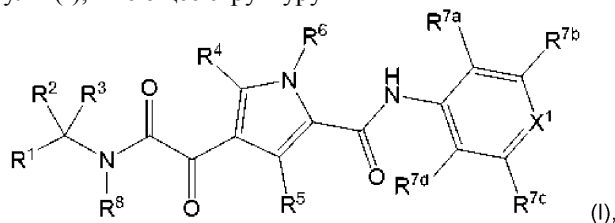
Таблица 2  
Активность соединений

№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>	№	EC <sub>50</sub>
1	B	33	B	71b	B	104	B
2	B	34	A	72a	B	105	B
3	E	35	A	72b	B	106	B
4	B	36a	A	74a	B	107	B
5	C	36b	A	75b	C	108	B
6	D	37	A	76a	B	109	B
7	D	38a	A	76b	B	131	B
8	C	38b	A	76	C	132	B
9	B	39	A	79a	B	133	B
10	C	40	A	79b	B	134	B
11	A	41	B	80a	B	135	B
12	D	49	A	80b	B	136	B
13	B	50	A	81	B	137	B
14	A	51	A	82	B	138	B
15	A	52	A	83	B	139	B
16	C	53	B	84	B	140	B
17a	B	55	A	85	B	141	B
17b	B	56	A	86	B	142	B
18	B	57	A	87	B	143	B
19	A	58	B	88	B	144	B
20	C	61a	B	89	B	145	B
21	B	61b	B	90	B	146	B
22	B	62	D	91	B	147	B
23a	A	63a	B	92	B	148	B
23b	A	63b	B	93	B	149	D
24	A	64a	B	94a	C	150	A
25	D	64b	B	94b	B	151	B
26	A	65a	A	95a	B	152	B
27	C	65b	B	95b	B	153	A
28a	B	66a	A	96	B	155	B
28b	B	66b	B	97	A	156	A
29	B	67	C	98	A	157	B
30a	A	68	A	99	B	158	A
30b	A	69a	B	100	A	159	B
31a	B	69b	B	101	B	160	B
31b	B	70	B	102	B	161	B
32	B	71a	B	103	B	162	B

Хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области будет понятно, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего описания. Следовательно, следует четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, лишь иллюстративны, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего описания, а, напротив, охватывают все модификации и альтернативы в рамках истинного объема и сущности изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль; где

$R^1$  представляет собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкенил или незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, причем если  $C_2$  алкенил и  $C_2$  алкинил замещены,  $C_2$  алкенил и  $C_2$  алкинил независимо замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и незамещенного  $C_{1-5}$ алкоксиалкила, причем если моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6-членный гетероциклил замещены, моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6-членный гетероциклил независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена или гидрокси, причем если  $C_{1-4}$ алкил замещен,  $C_{1-4}$ алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фосфата, O-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и O-карбоксы, и при условии, что по меньшей мере один из  $R^2$  и  $R^3$  не представляет собой водород; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , образуют незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероциклил, причем если  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил являются замещенными,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил независимо замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

где указанный моноциклический 3-6-членный гетероциклил  $R^2$  и  $R^3$  включает 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)<sub>2</sub>;

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{2-4}$ алкенил;

$R^6$  представляет собой водород, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{3-4}$ алкенил; и

при условии, что по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  не представляет собой водород;

$X^1$  представляет собой  $CR^A$  или N;

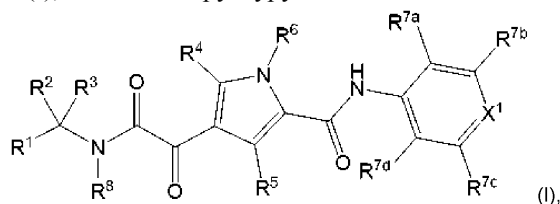
каждый из  $R^{7a}$ ,  $R^{7c}$  и  $R^{7d}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой циано или незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил;

$R^8$  представляет собой  $-CH_2OC(=O)-$ (незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2OC(=O)-O-$ (незамещенный  $C_{1-4}$ алкил),  $-CH_2-$ ( $\alpha$ -аминокислота) или  $-CH_2-$ фосфат; и

$R^A$  представляет собой галоген.

2. Соединение формулы (I), имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль; где

$R^1$  представляет собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкенил или незамещенный или заме-



щенный  $C_2$  алкинил, причем если  $C_2$  алкенил и  $C_2$  алкинил замещены,  $C_2$  алкенил и  $C_2$  алкинил независимо замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и незамещенного  $C_{1-5}$ алкоксиалкила, причем если моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6-членный гетероциклил замещены, моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6-членный гетероциклил независимо замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена или гидрокси, причем если  $C_{1-4}$ алкил замещен,  $C_{1-4}$ алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фосфата, O-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и O-карбоксии, и

при условии, что по меньшей мере один из  $R^2$  и  $R^3$  не представляет собой водород; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , образуют незамещенный или замещенный моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил или незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероциклил, причем если  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил являются замещенными,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил независимо замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

где указанный моноциклический 3-6-членный гетероциклил  $R^2$  и  $R^3$  включает 1 или 2 гетероатома выбранных из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)<sub>2</sub>;

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой водород, галоген, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{2-4}$ алкенил;

$R^6$  представляет собой водород, незамещенный  $C_{1-4}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-4}$ алкил или незамещенный  $C_{3-4}$ алкенил; и

при условии, что по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  не представляет собой водород;

$X^1$  представляет собой  $CR^A$  или N;

каждый из  $R^{7a}$ ,  $R^{7c}$  и  $R^{7d}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой циано или незамещенный  $C_{1-4}$ галогеналкил;

$R^8$  представляет собой водород; и

$R^A$  представляет собой галоген.

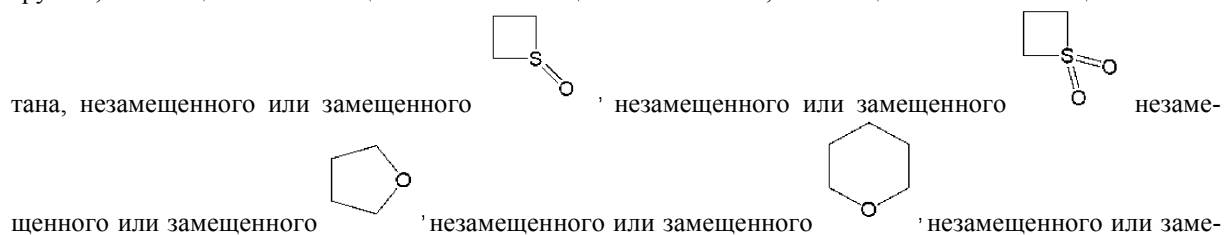
3. Соединение по п.1 или 2, в котором  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и незамещенного  $C_{1-5}$ алкоксиалкила, причем если моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6-членный гетероциклил замещены, моноциклический  $C_{3-6}$ циклоалкил и моноциклический 3-6-членный гетероциклил независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена или гидрокси.

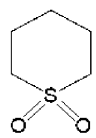
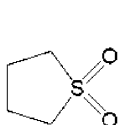
4. Соединение по п.1, в котором  $R^2$  и  $R^3$  взяты вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , с образованием незамещенного или замещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила или незамещенного или замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, причем если  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил являются замещенными,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил независимо замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси.

5. Соединение по п.4, в котором  $R^2$  и  $R^3$  взяты вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , с образованием незамещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила.

6. Соединение по п.4, в котором  $R^2$  и  $R^3$  взяты вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , с образованием замещенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила.

7. Соединение по п.5 или 6, в котором моноциклический 3-6-членный гетероциклил выбран из группы, состоящей из незамещенного или замещенного оксетана, незамещенного или замещенного тие-





щенного и незамещенного или замещенного

8. Соединение по любому из пп.1-7, в котором  $R^4$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;  $R^5$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил; и  $R^6$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил.

9. Соединение по п.8, в котором каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой метил.

10. Соединение по любому из пп.1-9, в котором  $X^1$  представляет собой  $CR^A$ .

11. Соединение по п.10, в котором  $R^A$  представляет собой галоген.

12. Соединение по любому из пп.1-11, в котором  $R^{7b}$  представляет собой циано.

13. Соединение по любому из пп.1-11, в котором  $R^{7b}$  представляет собой  $CF_3$ .

14. Соединение по любому из пп.1-13, в котором  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_2$  алкинил.

15. Соединение по любому из пп.1-13, в котором  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_2$  алкинил.

16. Соединение по любому из пп.1 или 3-15, в котором  $R^8$  представляет собой  $-CH_2OC(=O)-$  (незамещенный  $C_{1-4}$ алкил).

17. Соединение по любому из пп.1 или 3-15, в котором  $R^8$  представляет собой  $-CH_2OC(=O)-$  О(незамещенный  $C_{1-4}$ алкил).

18. Соединение по любому из пп.1 или 3-15, в котором  $R^8$  представляет собой  $-CH_2-(\alpha-$ аминокислоту).

19. Соединение по любому из пп.1 или 3-15, в котором  $R^8$  представляет собой  $-CH_2-$ фосфат.

20. Соединение по п.1, в котором

$R^1$  представляет собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, причем если  $C_2$  алкинил замещён,  $C_2$  алкинил замещён одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^2$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного  $C_{1-4}$ алкила и незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, причем если  $C_{1-4}$ алкил замещён,  $C_{1-4}$ алкил замещён одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фосфата, О-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и О-карбоксии;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил; и

$X^1$  представляет собой  $CR^A$ .

21. Соединение по п.1, в котором

$R^1$  представляет собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, причем если  $C_2$  алкинил замещён,  $C_2$  алкинил замещён одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , образуют незамещенный или замещенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, причем если 3-6-членный гетероцикл является замещенным, 3-6-членный гетероцикл независимо замещён 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил; и

$X^1$  представляет собой  $CR^A$ .

22. Соединение по п.2, в котором

$R^1$  представляет собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, причем если  $C_2$  алкинил замещён,  $C_2$  алкинил замещён одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного  $C_{1-4}$ алкила, незамещенного  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещенного моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^2$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного  $C_{1-4}$ алкила и незамещенного  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, причем если  $C_{1-4}$ алкил замещён,  $C_{1-4}$ алкил замещён одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фосфата, О-связанной  $\alpha$ -аминокислоты и О-карбоксии;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$ алкил; и

$X^1$  представляет собой  $CR^A$ .

23. Соединение по п.2, в котором

$R^1$  представляет собой незамещенный или замещенный  $C_2$  алкинил, причем если  $C_2$  алкинил заме-

щён,  $C_2$  алкинил замещён одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещённого  $C_{1-4}$ алкила, незамещённого  $C_{1-4}$ галогеналкила, незамещённого  $C_{1-4}$ гидроксиалкила, незамещённого моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила и гидроксизамещённого моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , образуют незамещённый или замещённый моноциклический 3-6-членный гетероцикл, причем если 3-6-членный гетероцикл является замещённым, 3-6-членный гетероцикл независимо замещён 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой незамещённый  $C_{1-4}$ алкил;

$R^6$  представляет собой незамещённый  $C_{1-4}$ алкил; и

$X^1$  представляет собой  $CR^A$ .

24. Соединение по п.21 или 23, в котором  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому присоединены  $R^2$  и  $R^3$ , образуют незамещённый или замещённый оксетан.

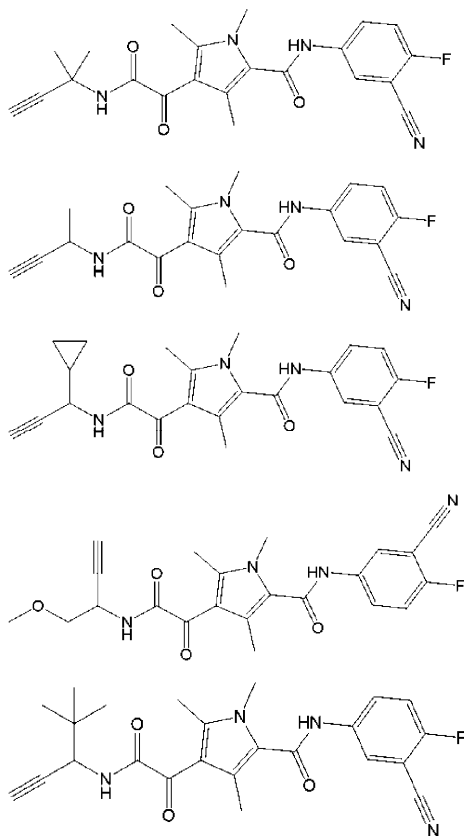
25. Соединение по любому из пп.20-24, в котором  $R^{7b}$  представляет собой циано;  $R^A$  представляет собой фтор; и  $R^8$  представляет собой  $-CH_2-$ фосфат.

26. Соединение по любому из пп.20-24, в котором  $R^{7b}$  представляет собой  $-CF_3$ ;  $R^A$  представляет собой фтор; и  $R^8$  представляет собой  $-CH_2-$ фосфат.

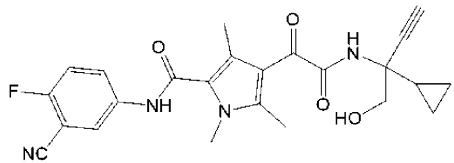
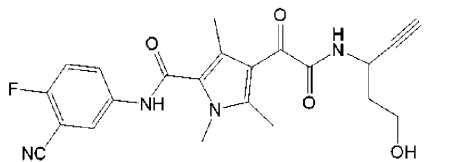
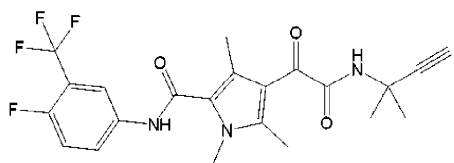
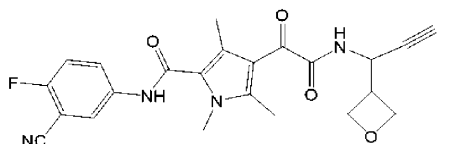
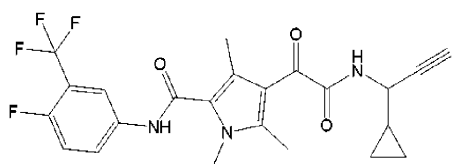
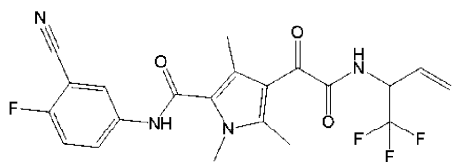
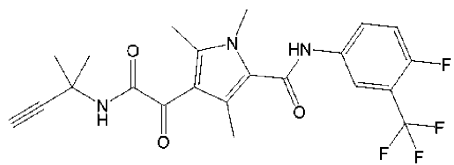
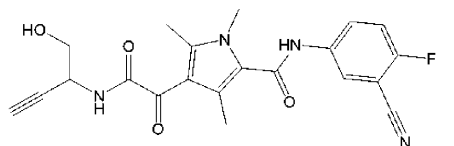
27. Соединение по любому из пп.22-24, в котором  $R^{7b}$  представляет собой циано;  $R^A$  представляет собой фтор; и  $R^8$  представляет собой водород.

28. Соединение по любому из пп.22-24, в котором  $R^{7b}$  представляет собой  $-CF_3$ ;  $R^A$  представляет собой фтор; и  $R^8$  представляет собой водород.

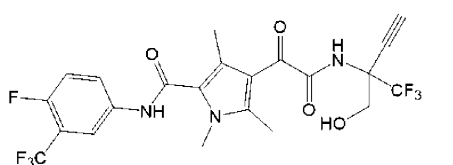
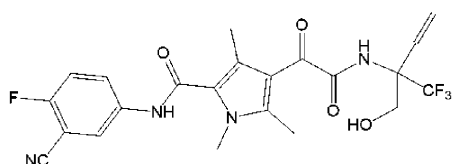
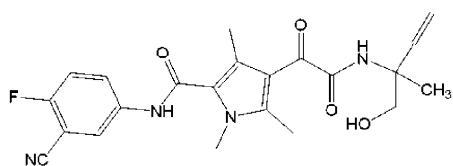
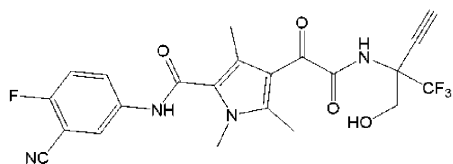
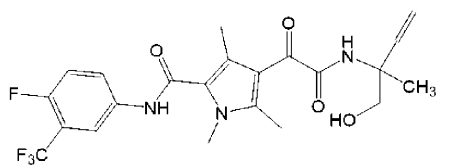
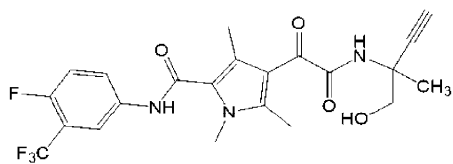
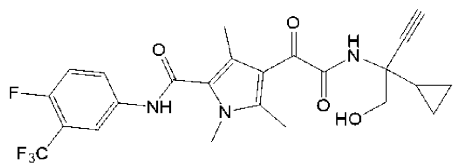
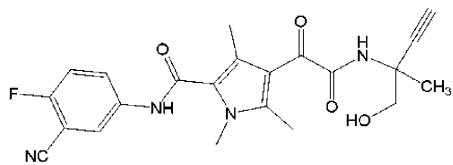
29. Соединение по п.2, выбранное из группы, состоящей из



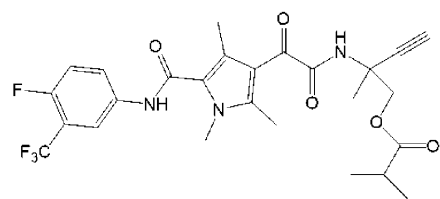
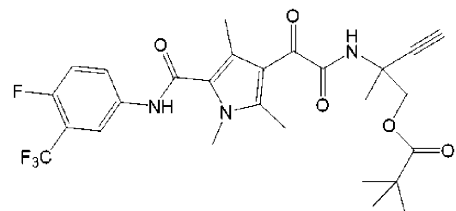
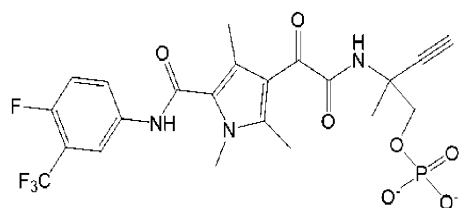
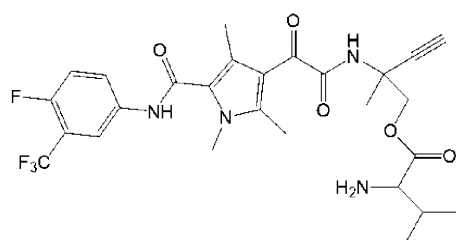
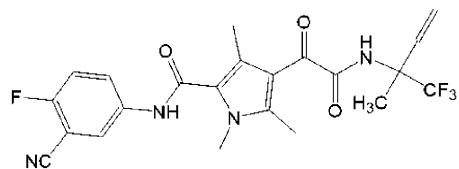
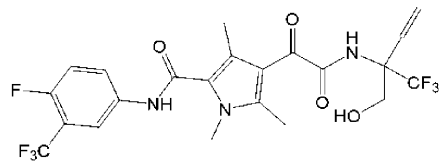
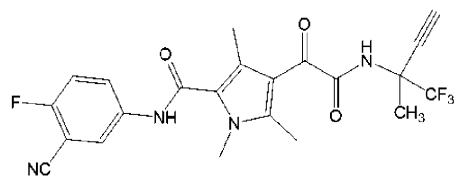
046720



046720

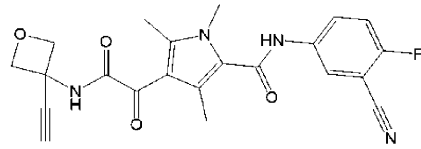
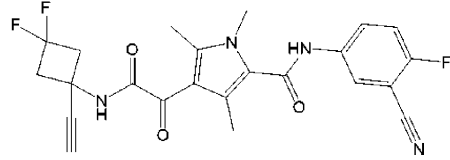
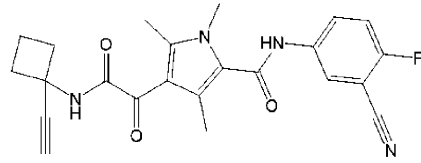
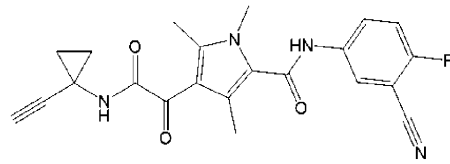


046720

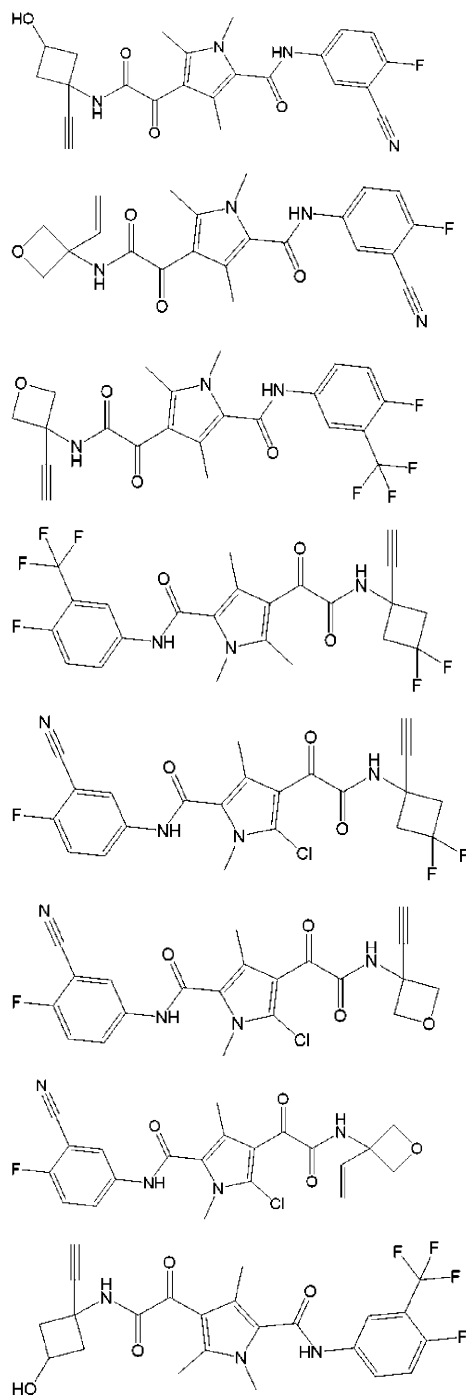


и/или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений.  
30. Соединение по п.2, выбранное из группы, состоящей из

046720

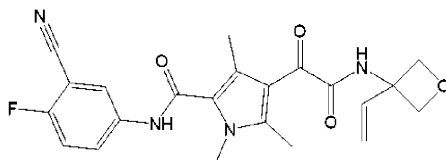
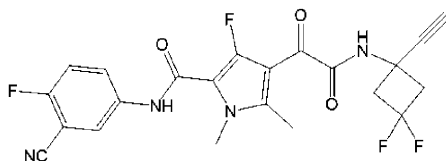
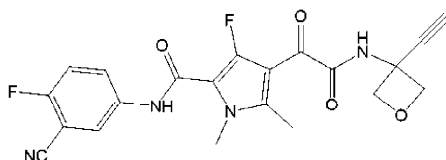
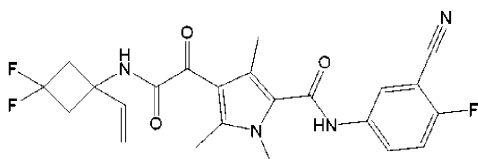
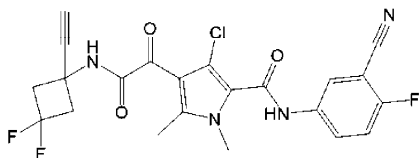
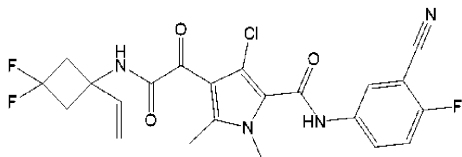
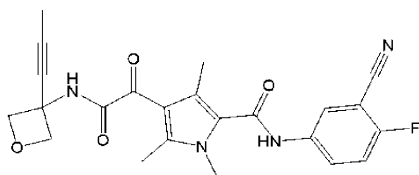


046720

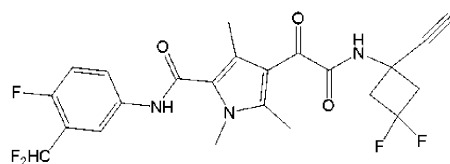
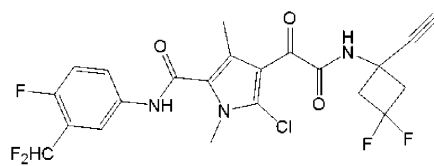
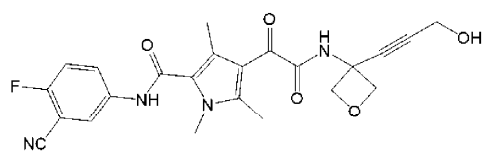
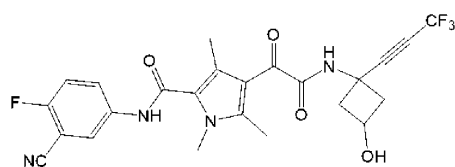
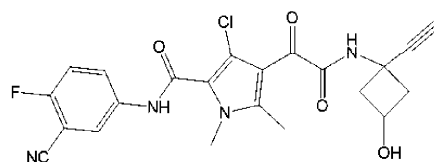
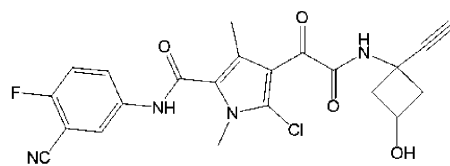
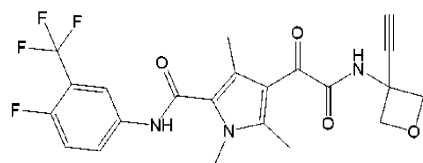


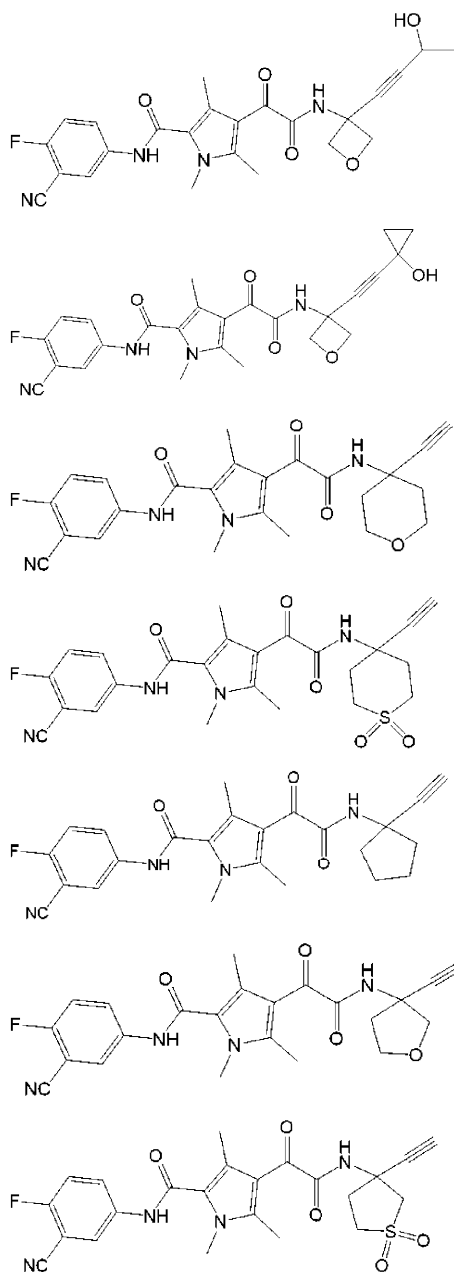


046720



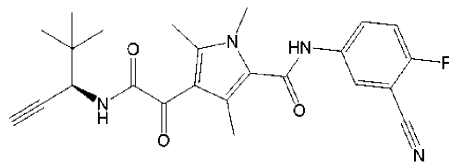
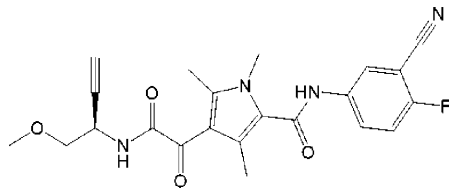
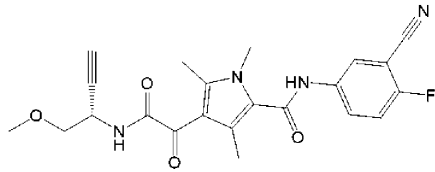
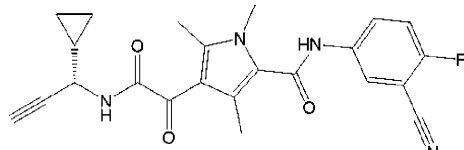
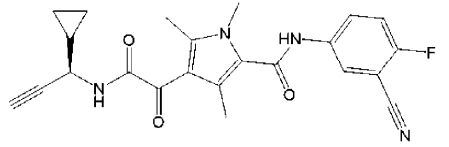
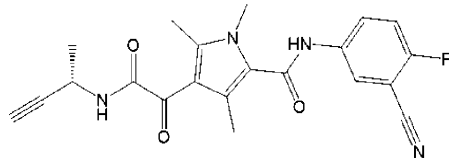
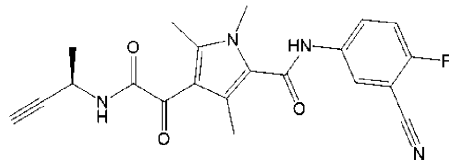
046720



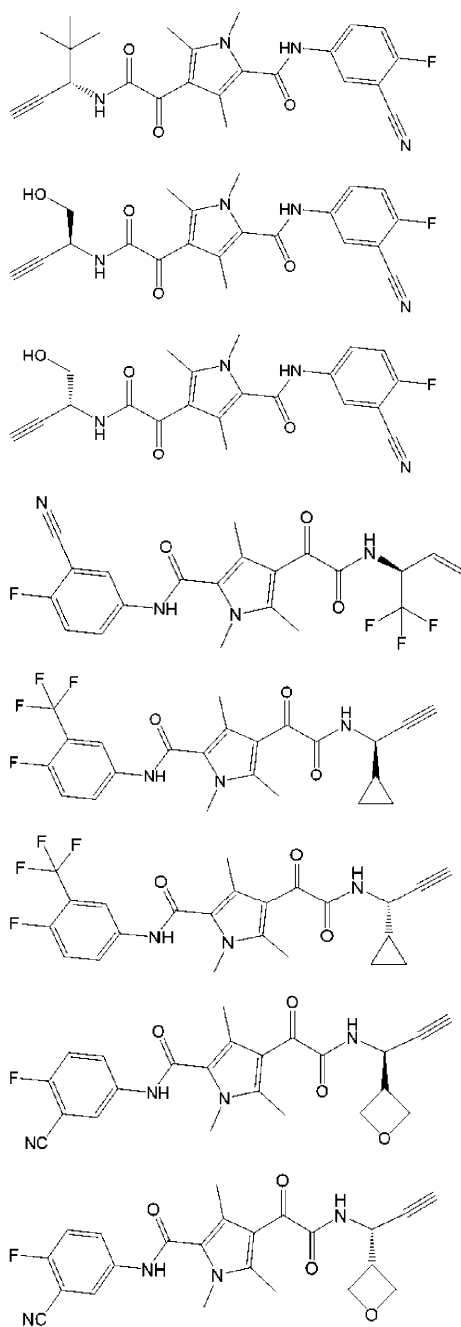


или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.  
31. Соединение по п.2, выбранное из группы, состоящей из

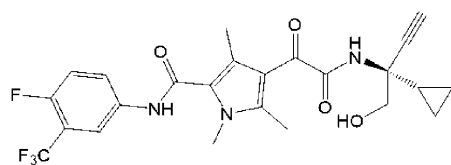
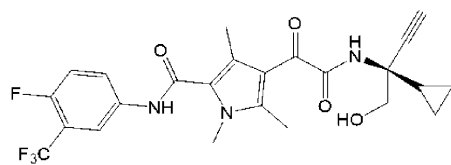
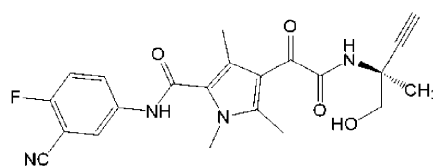
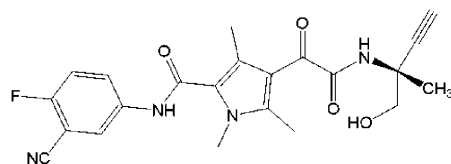
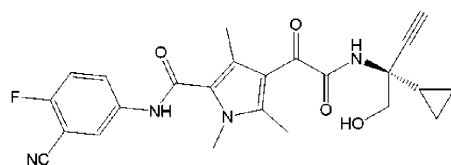
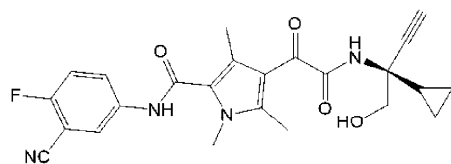
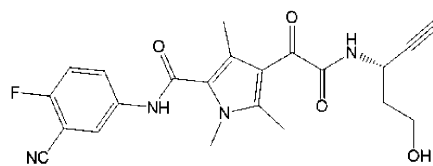
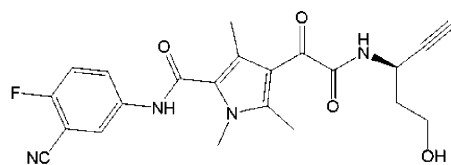
046720



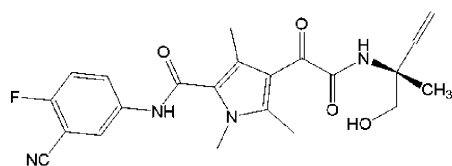
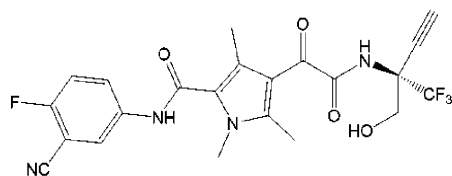
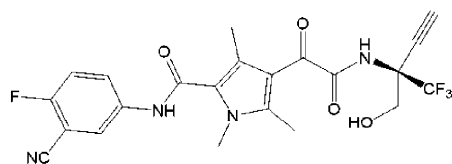
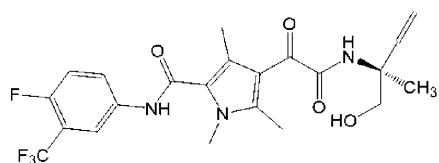
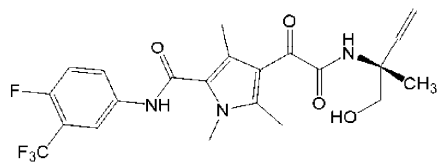
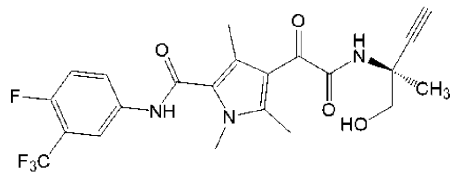
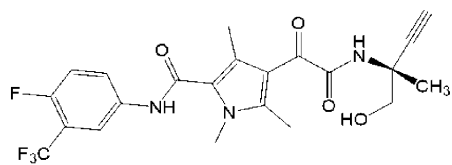
046720



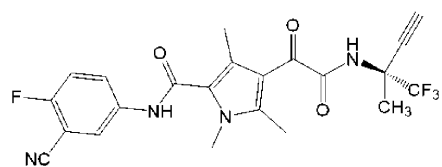
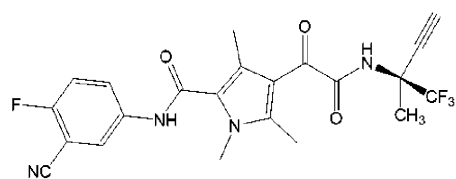
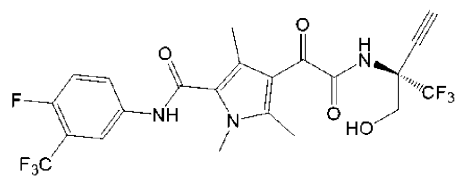
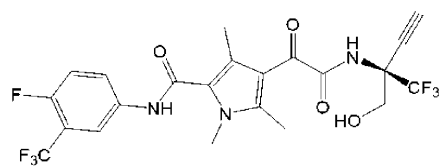
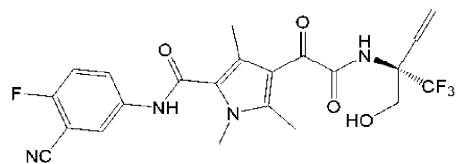
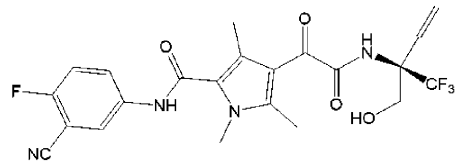
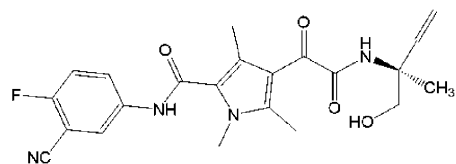
046720



046720

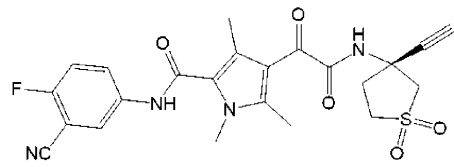
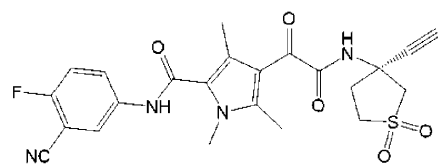
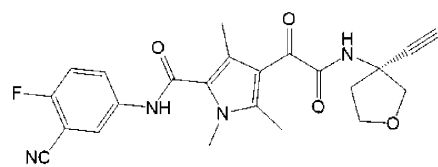
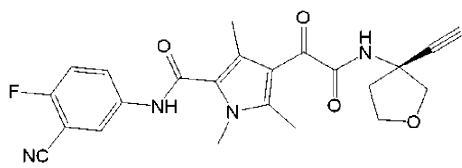
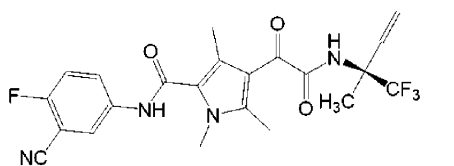
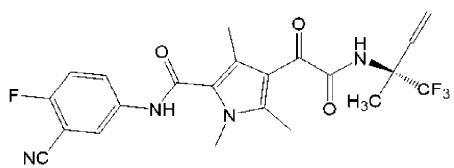
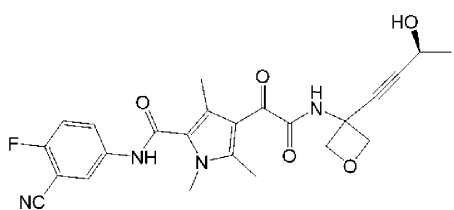
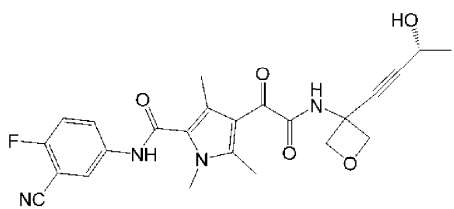
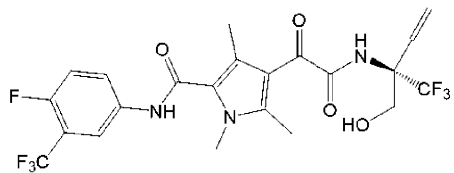
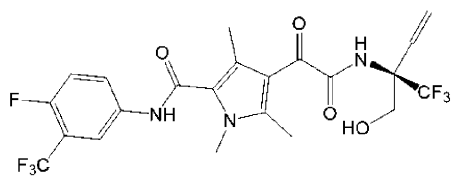


046720

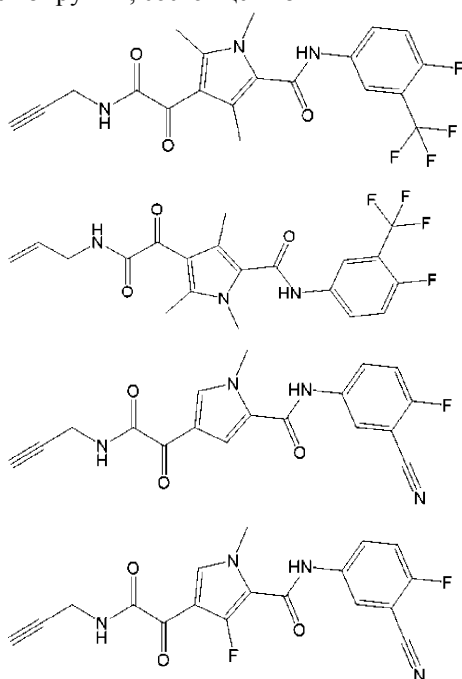




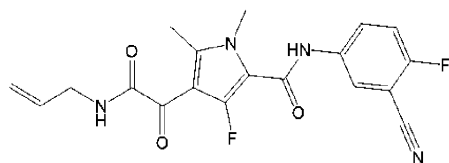
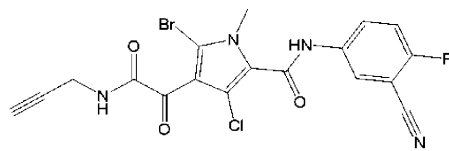
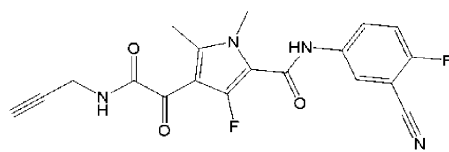
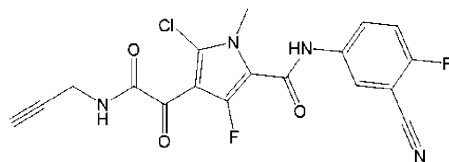
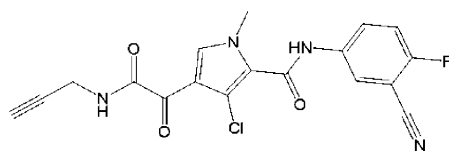
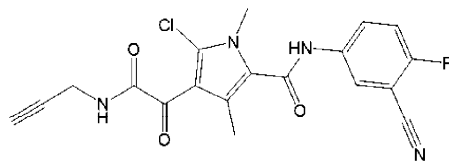
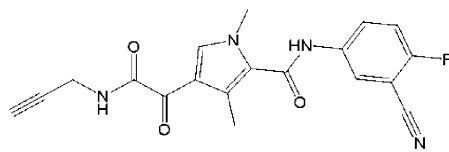
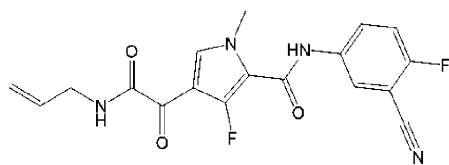
046720

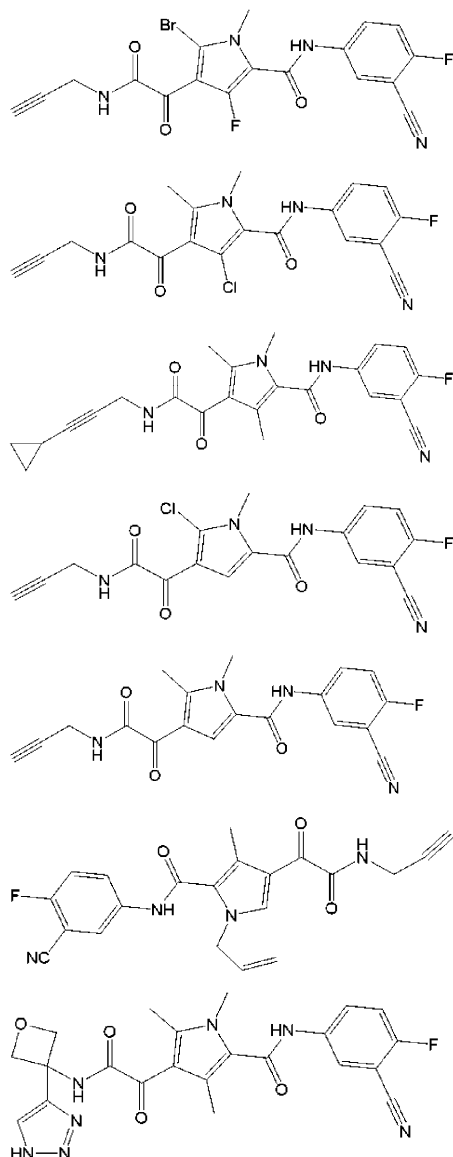


и/или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.  
32. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



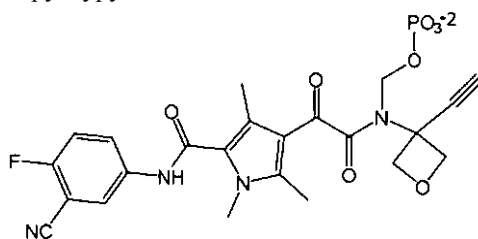
046720





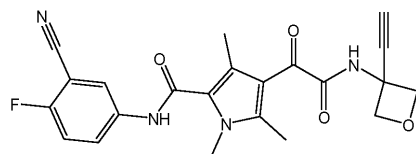
и/или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

33. Соединение, имеющее структуру



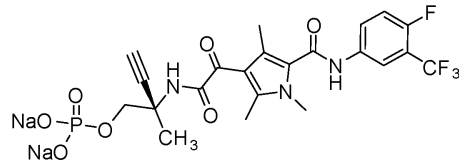
или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение, имеющее структуру

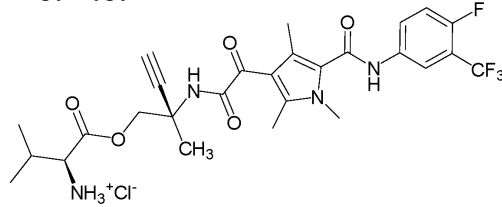


или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение, имеющее структуру

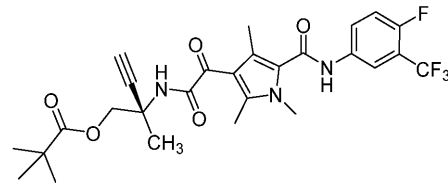


36. Соединение, имеющее структуру



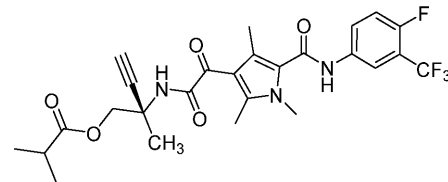
или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение, имеющее структуру



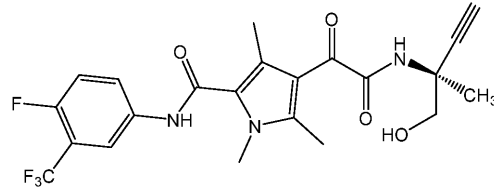
или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли и вспомогательное вещество.

41. Способ лечения гепатита В у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту, страдающему гепатитом В, эффективного количества соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ лечения гепатита D у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту, страдающему гепатитом D, эффективного количества соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

43. Способ по любому из пп.41-42, дополнительно включающий введение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из интерферона, аналога нуклеозида, аналога нуклеотида, специфичного для последовательности олигонуклеотида, полимера нуклеиновой кислоты, ингибитора проникновения и низкомолекулярного иммуномодулятора.

44. Способ по п.43, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из рекомбинантного интерферона альфа 2b, IFN- $\alpha$ , PEG-IFN- $\alpha$ -2a, ламивудина, телбивудина, адефовира дипивоксила, клевудина, энтекавира, алафенамида тенофовира и дизопроксила тенофовира.

