

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201691579** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.12.30

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.02.05

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАМОИЛПИРРОЛАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МЕДИКАМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В

(31) 14154167.2; 14169438.0; 14177505.6;
14193926.4

(32) 2014.02.06; 2014.05.22; 2014.07.17;
2014.11.19

(33) EP

(86) PCT/EP2015/052389

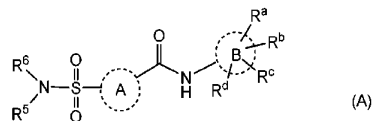
(87) WO 2015/118057 2015.08.13

(71) Заявитель:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСи (IE)**

(72) Изобретатель:
**Вандик Коэн, Аше Гервин Ивонн
Поль, Ласт Стефан Жюльен, Ромбу
Герт, Версхюэрен Вим Гастон,
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар
(BE)**

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

(57) Ингибиторы репликации HBV формулы (A), в том числе их стереохимически изомерные формы, а также их соли, гидраты, сольваты, где R^a-R^d и R⁵-R⁶ имеют значения, определенные в описании изобретения. Настоящее изобретение относится также к способам получения указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению отдельно или в комбинации с другими ингибиторами HBV в терапии HBV.



201691579

A1

A1

201691579

**ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАМОИЛПИРРОЛАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
МЕДИКАМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой оболочечный вирус из семейства гепаднавирусов (*Hepadnaviridae*) с частично двухцепочечной ДНК (dsDNA). Его геном содержит 4 перекрывающиеся рамки считывания: прекодовый/кодовый ген; ген полимеразы; гены L, M и S, которые кодируют 3 белка оболочки; а также ген X.

При инфицировании геном с частично двухцепочечной ДНК (релаксированной кольцевой ДНК; rcDNA) превращается в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (cccDNA) в ядре клетки-хозяина и вирусные мРНК транскрибируются. Сразу после заключения в капсид прегеномная РНК (pgRNA), которая также кодирует кодовый белок и Pol, служит в качестве матрицы для обратной транскрипции, которая восстанавливает частично dsDNA геном (rcDNA) в нуклеокапсиде.

HBV вызывал эпидемии в ряде регионов Азии и Африки, и он является эндемическим в Китае. HBV инфицировал примерно 2 миллиарда людей во всем мире, из которых у примерно 350 миллионов людей развились хронические инфекции. Вирус вызывает заболевание гепатит В и хроническая инфекция связана со значительно возрастающим риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Передача вируса гепатита В происходит в результате контакта с инфицированной кровью или биологическими жидкостями, при этом вирусную ДНК обнаруживали в слюне, слезах и моче хронических носителей с высоким титром ДНК в сыворотке крови.

Эффективная и с хорошей переносимостью вакцина существует, однако варианты направленного лечения в настоящее время ограничены применением интерферона и следующих противовирусных препаратов: тенофовир, ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин.

Кроме того, гетероарилдигидропиримидины (HAPs) идентифицировали как класс ингибиторов HBV в тканевой культуре и животных моделях (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78).

WO2013/006394, опубликованная 10 января 2013 года, относится к подклассу сульфамидов, активных против HBV.

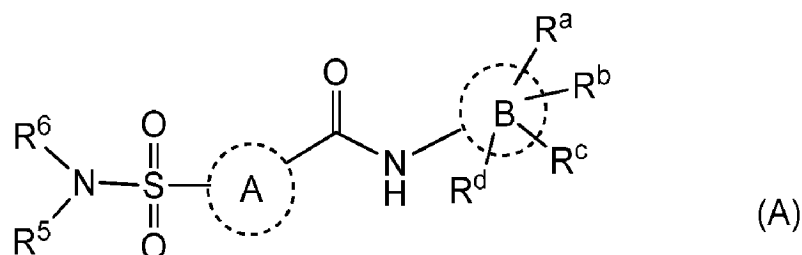
WO2013/096744, опубликованная 26 июня 2013 года, относится к соединениям, активным против HBV.

Среди проблем, с которыми можно столкнуться при использовании противовирусных препаратов прямого действия против HBV, можно выделить токсичность, мутагенность, недостаточность селективности, слабую эффективность, слабую биодоступность, низкую растворимость и сложность синтеза.

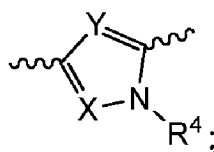
Существует потребность в дополнительных ингибиторах HBV, которые могут преодолевать по меньшей мере один из этих недостатков или которые обладают дополнительными преимуществами, такими как повышенная эффективность или расширенное окно безопасности.

ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (A):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где



представляет собой



представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота;

X представляет собой CR⁷;

Y представляет собой CR⁸;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из

водорода, фтора, брома, хлора, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -метила, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, C_3 - C_4 циклоалкила и $-\text{C}_1$ - C_4 алкила;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил или C_3 - C_4 циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-\text{OH}$, фтора, оксо и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или $-\text{OH}$;

R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, метил, $-\text{CN}$, фтор, бром или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (A) и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (A) для применения в качестве лекарственного препарата, предпочтительно для применения в предупреждении или лечении у млекопитающего HBV-инфекции.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (A) и другого ингибитора HBV.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "гетероарил" означает моноциклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее атомы углерода, атомы водорода и один или несколько гетероатомов, предпочтительно 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы, предпочтительно азота. Как хорошо известно специалистам в данной области, гетероарильные кольца имеют менее ароматический характер, чем их полностью углеродные аналоги. Таким образом, для целей настоящего изобретения гетероарильная группа требует лишь некоторой степени ароматического характера.

Иллюстративные примеры гетероарильных групп в соответствии с настоящим изобретением включают необязательно замещенный пиридинил.

Термины "C_{1-х}алкил" и C₁-C_халкил можно применять взаимозаменяемо.

Термин "C₁₋₃алкил" как группа или часть группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_нH_{2н+1}, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 3. В случае, если C₁₋₃алкил связан с дополнительным радикалом, он относится к формуле C_нH_{2н}. C₁₋₃алкильные группы содержат от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно 1-2 атома углерода. C₁₋₃алкил включает в себя все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода, и таким образом включает в себя такие, как например метил, этил, *n*-пропил и *изо*-пропил.

C₁₋₄алкил как группа или часть группы означает насыщенные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие как группа, определенная для C₁₋₃алкила, а также бутил и т. п.

C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкил как группа или часть группы означает насыщенные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода или от 2 до 6 атомов углерода, такие как группы, определенные для C₁₋₄алкила и пентила, гексила, 2-метилбутила и т. п.

Термин "C₁₋₃алкилокси" как группа или часть группы относится к радикалу формулы -OR^c, где R^c представляет собой C₁₋₃алкил. Неограничивающие примеры подходящих C₁₋₃алкилокси включают в себя метилокси (также метокси), этилокси (также этокси), пропилокси и изопропилокси.

Используемый в настоящем документе термин "3-7-членное насыщенное кольцо" означает насыщенный циклический углеводород (циклоалкил) с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами углерода и является общим для циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

Такое насыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов так, что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в

частности из N и O. Примеры включают в себя оксетан, тетрагидро-2Н-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиолан, 1,1-диоксид и пирролидинил. Предпочтительным является насыщенный циклический углеводород с 3 или 4 атомами углерода и 1 атомом кислорода. Примеры включают в себя оксетан и тетрагидрофуранил.

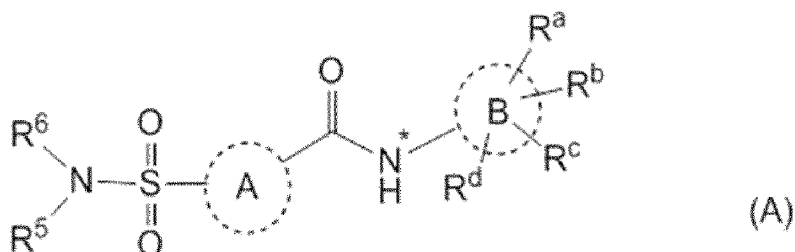
Следует отметить, что в рамках определений, используемых во всем описании, могут существовать различные изомеры разнообразных гетероциклов. Например, пирролил может представлять собой 1Н-пирролил или 2Н-пирролил.

Термины "галогенид" и "галоген" являются общими для фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительными галогенами являются бром, фтор и хлор.

Также следует отметить, что положения радикалов в любом фрагменте молекулы, используемом в определениях, могут находиться в любом месте такого фрагмента при условии, что он является химически стабильным. К примеру, пиридил включает в себя 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил; пентил включает в себя 1-пентил, 2-пентил и 3-пентил.

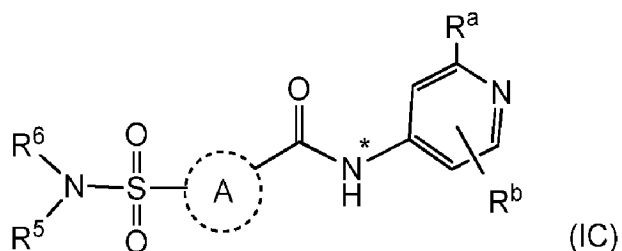


Термин  или гетероарил B представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота. Предпочтительными являются соединения, в которых атом углерода такого 6-членного гетероарила B соединен с атомом азота (*), изображенном ниже в формуле (A).



Положения, указанные на гетероариле B (например *орто*, *мета* и/или *пара*) указаны относительно связи, соединяющей гетероарил B

с основной структурой. Примером, касающимся положения мета R^a , является расположение, указанное относительно азота (*), соединенного с основной структурой, как показано в формуле (IC).



Если какая-либо переменная (например галоген или C_{1-4} алкил) встречается в каком-либо компоненте более одного раза, то каждое определение является независимым.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (A) являются такими, в которых противоион является фармацевтически или физиологически приемлемым. Однако соли, имеющие фармацевтически неприемлемый противоион, могут также находить применение, например, в получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения формулы (A). Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые или физиологически переносимые формы солей присоединения, которые могут образовывать соединения по настоящему изобретению, можно беспрепятственно получать с помощью соответствующих кислот, таких как например неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота; серная; серная с образованием гемисульфатов, азотная; фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как например уксусная, аспарагиновая, додецилсерная, гептановая, гексановая, никотиновая, пропановая, гидроксидуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, *p*-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты.

И наоборот, указанные формы солей присоединения кислоты можно превращать в форму свободного основания с помощью обработки соответствующим основанием.

Термин "соли" также содержит гидраты и формы присоединения растворителя, которые способны образовывать соединения по настоящему изобретению. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т. п.

Данные соединения могут также существовать в их таутомерных формах. Например, таутомерными формами амидных ($-C(=O)-NH-$) групп являются иминоспирты ($-C(OH)=N-$). Подразумевается, что таутомерные формы, хотя они явно и не указаны в представленных в настоящем документе структурных формулах, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "стереохимически изомерные формы" соединений по настоящему изобретению, применяемый в настоящем документе выше, определяет все возможные соединения, составленные из одних и тех же атомов, связанных с помощью такой же последовательности связей, однако имеющие разные пространственные структуры, не являющиеся взаимозаменяемыми, которыми могут обладать соединения по настоящему изобретению. Если не упомянуто или не указано иное, химическое обозначение соединения охватывает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, которыми может обладать указанное соединение. Указанная смесь может содержать все диастереомеры и/или энантиомеры с основной молекулярной структурой указанного соединения. Подразумевается, что все стереохимически изомерные формы соединений по настоящему изобретению как в чистом виде, так и в смеси друг с другом предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

Чистые стереоизомерные формы соединений и упомянутых в настоящем документе промежуточных продуктов определяются как изомеры, по сути не содержащие других энантиомерных или диастереомерных форм одной и той же основной молекулярной структуры указанных соединений или промежуточных продуктов. В частности, термин "стереоизомерно чистый" относится к соединениям или промежуточным продуктам, характеризующимся стереоизомерным избытком от по меньшей мере 80% (т. е. минимум

90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) до стереоизомерного избытка 100% (т. е. 100% одного изомера и отсутствие другого), более конкретно, к соединениям или промежуточным продуктам, характеризующимся стереоизомерным избытком от 90% до 100%, еще более конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком от 94% до 100%, и наиболее конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком от 97% до 100%. Термины "энантиомерно чистый" и "диастереомерно чистый" следует понимать подобным образом, но в таком случае в отношении, соответственно, энантиомерного избытка и диастереомерного избытка смеси, представляющей интерес.

Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных продуктов по настоящему изобретению можно получать путем применения известных в данной области техники процедур. Например, энантиомеры можно разделять друг от друга с помощью селективной кристаллизации их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота и камфорсульфоновая кислота. В качестве альтернативы энантиомеры можно разделять с помощью хроматографических методик с использованием хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Предпочтительно, если требуется конкретный стереоизомер, указанное соединение будет синтезировано с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные материалы.

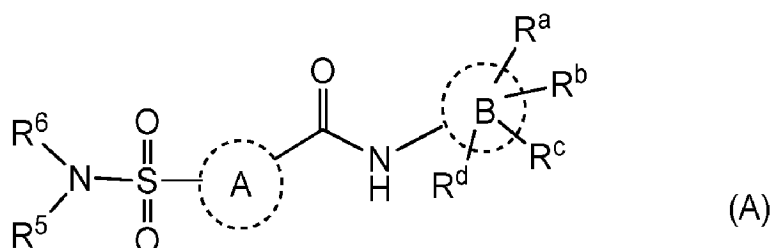
Стереомерные формы формулы (A) можно получать отдельно традиционными способами. Подходящими способами физического разделения, которые можно преимущественно применять, являются, например селективная кристаллизация и хроматография, например колоночная хроматография.

Подразумевается, что настоящее изобретение также включает в себя все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях по

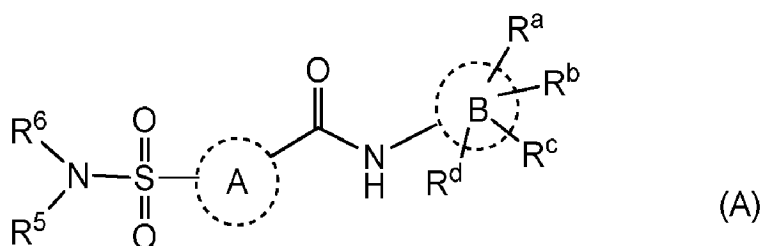
настоящему изобретению. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают в себя C-13 и C-14.

Подробное описание настоящего изобретения

Во всех дальнейших случаях использования в настоящем документе подразумевается, что термин "соединения формулы (A)", или "соединения по настоящему соединению" или подобный



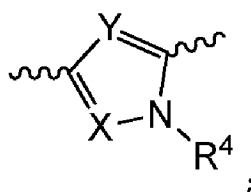
термин включает в себя соединения общей формулы (A), формулы (I), формулы (IA), формулы (IB), формулы (IC), формулы (ID), формулы (IE), соли, стереоизомерные формы и рацемические смеси или любые их подгруппы.



Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (A): или их стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой





представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота;

X представляет собой CR⁷;

Y представляет собой CR⁸;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, -CHF₂, -CF₂-метила, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄циклоалкила и -C₁-C₄алкила;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₃алкил или C₃-C₄циклоалкил;

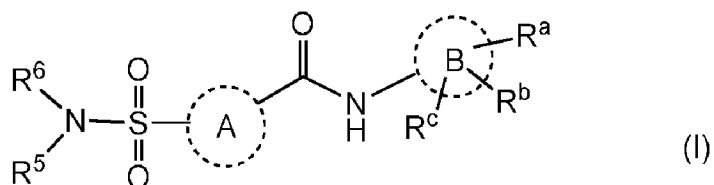
R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₂-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, фтора, оксо и C₁-C₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или -ОН;

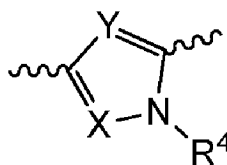
R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, метил, -CN, фтор, бром или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой ;



представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота;

X представляет собой CR^7 ;

Y представляет собой CR^8 ;

R^a , R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$ -метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, C_3 - C_4 циклоалкила и $-C_1$ - C_4 алкила;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил или C_3 - C_4 циклоалкил;

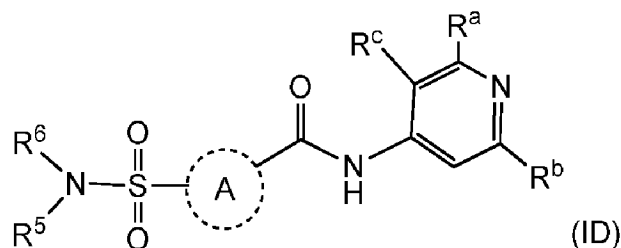
R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-OH$, фтора, оксо и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или $-OH$;

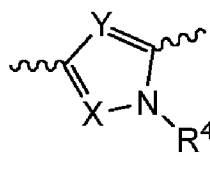
R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, метил, $-CN$, фтор, бром или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (ID):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой ;

X представляет собой CR⁷;

Y представляет собой CR⁸;

R^a независимо выбран из группы, состоящей из фтора, брома, хлора, -CHF₂, -CF₂-метила, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄циклоалкила и -C₁-C₄алкила;

R^b и R^c независимо представляют собой водород или фтор;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₃алкил или C₃-C₄циклоалкил;

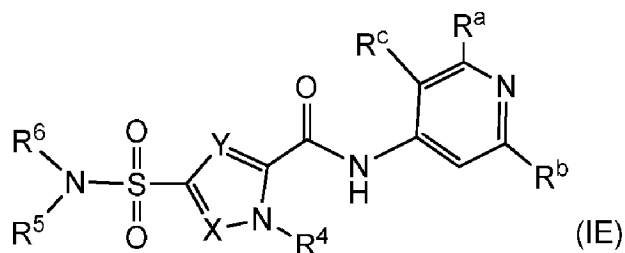
R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₂-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C₁-C₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или -OH;

R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, метил, -CN, фтор или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (IE):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:

X представляет собой CR⁷;

Y представляет собой CR⁸;

R^a выбран из группы, состоящей из фтора, брома, хлора, -CHF₂, -CF₂-метила, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄циклоалкила и -C₁-C₄алкила;

R^b и R^c независимо представляют собой водород или фтор;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₃алкил или C₃-C₄циклоалкил;

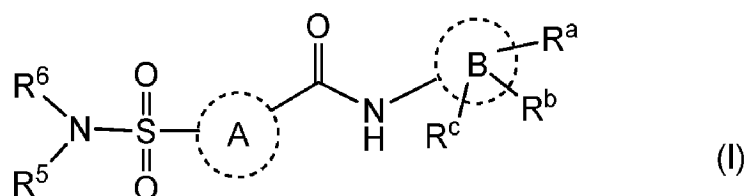
R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₂-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C₁-C₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или -OH;

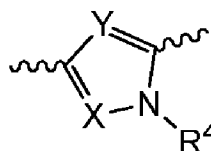
R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, метил, -CN, фтор или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой ;



представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота;

X представляет собой CR⁷;

Y представляет собой CR⁸;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, -CHF₂, -CF₂-метила, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄циклоалкила и -C₁-C₄алкила;

R⁴ представляет собой водород или -C₁-C₃алкил, C₃-C₄циклоалкил;

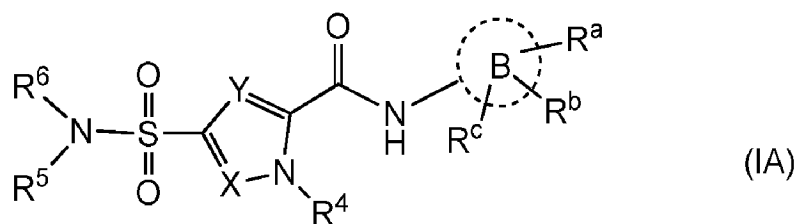
R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₂-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C₁-C₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, метил, -CN, фтор или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота;

X представляет собой CR⁷;

Y представляет собой CR⁸;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, -CHF₂, -CF₂-метила, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄циклоалкила и -C₁-C₄алкила;

R⁴ представляет собой водород или -C₁-C₃алкил, C₃-C₄циклоалкил;

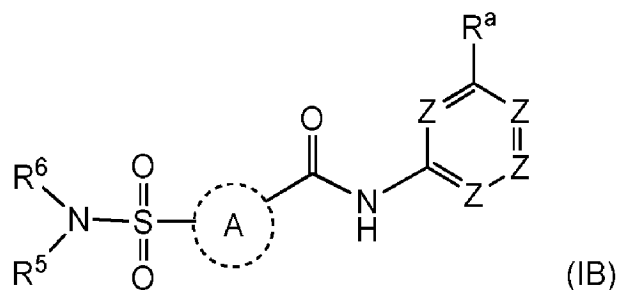
R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C₂-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C₁-C₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, метил, -CN, фтор или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IB):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой ;

X представляет собой CR^7 ;

Y представляет собой CR^8 ;

Каждый Z представляет собой CR^9 или N, где только один Z представляет собой N и где R^9 представляет собой фтор или водород;

R^a выбран из группы, состоящей из фтора, брома, хлора, $-CHF_2$,

$-CF_2$ -метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ и $-C_1-C_4$ алкила;

R^4 представляет собой водород или $-C_1-C_3$ алкил;

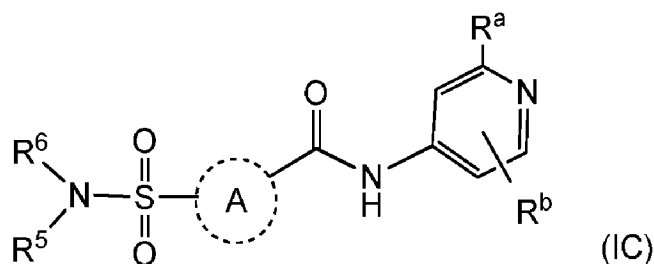
R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6 алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-OH$, фтора, оксо и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

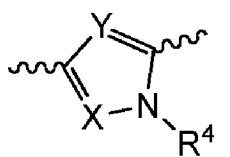
R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, метил, $-CN$, фтор или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В следующем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IC):



или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой ;

X представляет собой CR^7 ;

Y представляет собой CR^8 ;

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$ -метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, C_3 - C_4 циклоалкила и $-C_1$ - C_4 алкила;

R^4 представляет собой водород или $-C_1$ - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-OH$, фтора, оксо и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, метил, $-CN$, фтор или хлор;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном варианте осуществления каждый из R^a , R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора $-CN$, $-CF_3$ и метила. В одном варианте осуществления R^c представляет собой водород.

В одном дополнительном варианте осуществления R^6 включает в себя 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, более конкретно R^6 представляет собой 4-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода, такое 4-членное насыщенное кольцо, необязательно замещенное C_1 - C_4 алкилом.

В другом варианте осуществления R^6 содержит разветвленный C_3 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или R^6 содержит C_3 - C_6 циклоалкил, где такой C_3 - C_6 циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора или замещен C_1 - C_4 , который замещен одним или несколькими атомами фтора. Более конкретно, R^6 представляет собой разветвленный C_3 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора.

В одном варианте осуществления R^8 представляет собой фтор или хлор.

В еще одном варианте осуществления раскрыты соединения по настоящему изобретению, где R^4 представляет собой метил или этил, предпочтительно метил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (A), формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) или любой их подгруппе, которые упоминаются в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

(a) R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил, предпочтительно метил; R^6 выбранный из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора.

(b) R^b представляет собой водород или фтор.

(c) R^b и R^c независимо выбраны из водорода или фтора и R^a выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$ и метила.

(d) R^b и R^c независимо выбраны из водорода или фтора и R^a выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$ и метила.

(e) R^b и R^c оба представляют собой водород и R^a представляет собой хлор.

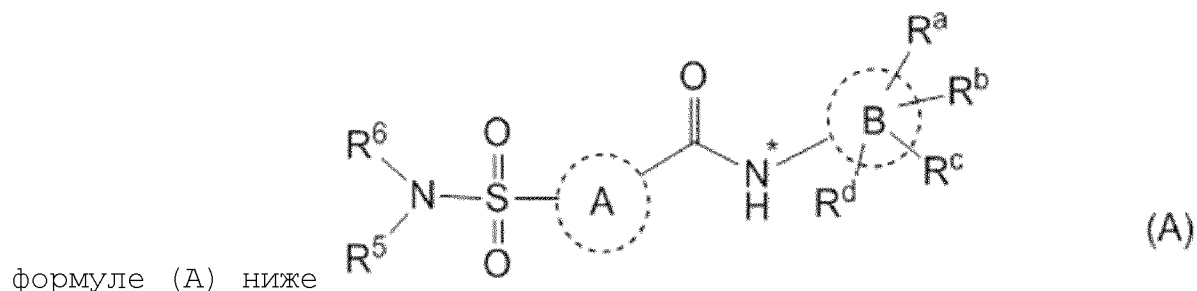
(f) R^8 представляет собой фтор или хлор.

(g) R^6 содержит разветвленный C_3 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или где R^6 содержит C_3 - C_6 циклоалкил, где такой C_3 - C_6 циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора или замещен C_1 - C_4 алкилом, замещенным одним или несколькими атомами фтора, или где R^6 содержит C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора и/или замещенный C_1 - C_4 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими атомами фтора.

(h) R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил, предпочтительно метил; R^6 представляет собой C_2 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора или C_3 - C_6 циклоалкилом, где такой C_3 - C_6 циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора или замещен C_1 - C_4 алкилом, замещенным одним или несколькими атомами фтора; и R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, фтор или хлор.



(i) представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота, где атом углерода такого 6-членного гетероарила B соединен с атомом азота (*), изображенным в



(j) представляет собой пиридил.

Дополнительные комбинации любых вариантов осуществления также охватываются объемом настоящего изобретения.

Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединение или его стереоизомер или таутомерную форму формулы, представленной в разделе синтеза соединений, и чья активность приведена в таблице 1.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически или профилактически эффективное количество описанного в настоящем документе соединения формулы (A) и фармацевтически приемлемый носитель. Профилактически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для предупреждения HBV-инфекции у субъектов, подвергающихся риску инфицирования. Терапевтически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для стабилизации HBV-инфекции, для ослабления HBV-инфекции или для устранения HBV-инфекции у инфицированных субъектов. В еще дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения описанной в настоящем документе фармацевтической композиции, который включает в себя тщательное перемешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически или профилактически эффективным количеством соединения формулы (A), как описано в настоящем документе.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм, в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции были представлены в единичной лекарственной форме, подходящей в частности для введения перорально, ректально, чрескожно или путем парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы, можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду,

такую как например вода, гликоли, масла, спирты и т. п.; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых применяются твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет включать в себя стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых могут применяться подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает в себя средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Соединения по настоящему изобретению также могут вводиться посредством пероральной ингаляции или инсуффляции в форме раствора, суспензии или сухого порошка с использованием любой системы доставки, известной в данной области техники.

Особенно предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого

терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, суппозитории, пакетики с порошком, облатки, растворы или суспензии для инъекций и т. п., а также их отдельные множества.

Соединения формулы (A) являются активными в качестве ингибиторов цикла репликации HBV и могут применяться в лечении и профилактике HBV-инфекции или заболеваний, вызванных HBV. Последние включают в себя прогрессирующий фиброз печени, воспаление и некроз, приводящие к циррозу, терминальной стадии заболевания печени, а также гепатоклеточной карциноме.

Благодаря их противовирусным свойствам, в частности их свойствам, направленным против HBV, соединения формулы (A) или любая их подгруппа являются пригодными в ингибировании цикла репликации HBV, в частности при лечении теплокровных животных, в частности людей, инфицированных HBV, а также при профилактике HBV-инфекций. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения теплокровного животного, в частности человека, инфицированного HBV или подвергающегося риску инфицирования HBV, при этом указанный способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (A).

Таким образом, описанные в настоящем документе соединения формулы (A) могут быть использованы в качестве медицинского препарата, в частности в качестве медицинского препарата для лечения или предупреждения HBV-инфекции. Указанное применение в качестве медицинского препарата или способ лечения включают в себя систематическое введение субъектам, инфицированным HBV, или субъектам, восприимчивым к HBV-инфекции, количества, эффективного для борьбы с состояниями, вызванными HBV-инфекцией, или количества, эффективного для предупреждения HBV-инфекции.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению в изготовлении медикамента для лечения или предупреждения HBV-инфекции.

В общем предполагается, что противовирусное эффективное суточное количество должно составлять от приблизительно 0,01 до

приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг веса тела. Может быть целесообразным введение требуемой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через соответствующие интервалы на протяжении дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например содержащих от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединения формулы (A) или любой его подгруппы, описанной в настоящем документе, с другими средствами против HBV. Термин "комбинация" может касаться продукта или набора, содержащего (a) описанное выше соединение формулы (A), а также (b) по меньшей мере одно другое соединение, способное лечить HBV-инфекцию (в настоящем документе обозначенное средством против HBV), в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении HBV-инфекций. В варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (A) или любой его подгруппы с по меньшей мере одним средством против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (A) или любой его подгруппы с по меньшей мере двумя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (A) или его любой подгруппы с по меньшей мере тремя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (A) или его любой подгруппы с по меньшей мере четырьмя средствами против HBV.

Термин средство против HBV также включает в себя соединения, которые представляют собой терапевтические нуклеиновые кислоты, антитела или белки либо в их естественной форме, либо химически модифицированные и/или стабилизированные. Термин терапевтическая нуклеиновая кислота включает в себя, но не ограничивается ими, нуклеотиды и нуклеозиды, олигонуклеотиды,

полинуклеотиды, неограничивающие примеры которых включают в себя антисмысловые олигонуклеотиды, miRNA, siRNA, shRNA, терапевтические векторы и компоненты для редактирования ДНК/РНК.

Термин "средство против HBV" также включает в себя соединения, способные лечить HBV-инфекцию посредством иммуномодуляции. Примерами иммуномодуляторов являются интерферон- α (IFN- α), пегилированный интерферон- α или стимуляторы врожденной иммунной системы, такие как агонисты толл-подобного рецептора 7 и/или 8. Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к комбинациям соединения формулы (A), формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) или любой его подгруппы, описанных в настоящем документе с иммуномодулирующим соединением, более конкретно с агонистом толл-подобного рецептора 7 и/или 8.

Комбинацию ранее известных средств против HBV, таких как интерферон- α (IFN- α), пегилированный интерферон- α , ЗТС, адефовир или их комбинация, и соединения формулы (A) или любой его подгруппы можно применять в качестве медицинского препарата в комбинированной терапии.

Общий синтез

Подразумевают, что заместители, представленные в данном разделе общего синтеза как $R^{a,b,c,d}$ или R^6 , включают в себя любой заместитель или реакционноспособные частицы, подходящие для преобразования в любой из заместителей $R^{a,b,c,d}$ или R^6 согласно настоящему изобретению без излишних затруднений для специалиста в данной области.

Возможный синтез соединения общей формулы (IA) описан на схемах 1, 2 и 3. Хлорсульфирование соединения общей формулы (II), например с помощью обработки хлорсульфоновой кислотой, например при 0°C, при необходимости с последующим гашением водой, дает в результате соединения общей формулы (III). Соединение (III) реагирует с амином общей формулы (IV), например, в органическом растворителе, таком как CH_2Cl_2 , в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA. Образовавшееся соединение (V) объединяют с амином общей формулы

(VI) в присутствии активирующего реагента, такого как например HATU, и органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA, с получением соединения общей формулы (IA). В качестве альтернативы кислота общей формулы (V) может быть преобразована в соответствующий хлорангидрид, например с использованием оксалилхлорида в CH_2Cl_2 , с последующей реакцией с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, например гидроксида натрия, с получением соединения общей формулы (IA).

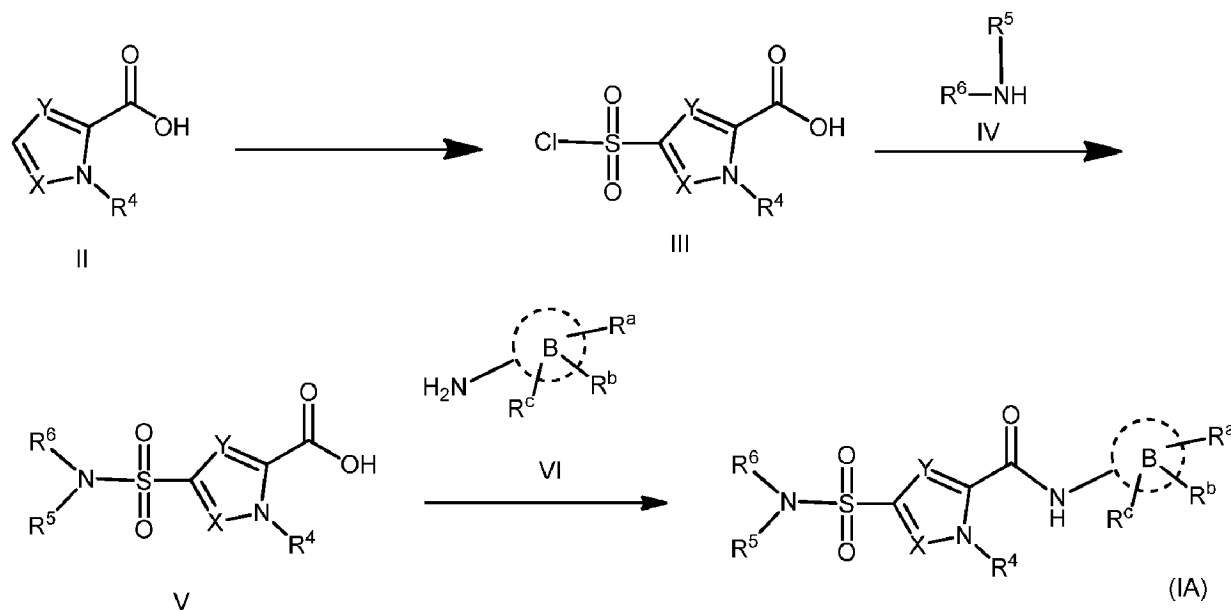


Схема 1

В качестве альтернативы, как описано на схеме 2, соединение общей формулы (VII) можно подвергать хлорсульфированию с получением соединения общей формулы (VIII), например с помощью обработки хлорсульфоновой кислотой, например при 0°C . В случае, если соответствующая сульфоновая кислота выделена в качестве промежуточного соединения, она может быть дополнительно преобразована в хлорсульфоновую кислоту общей формулы (VIII), например с помощью обработки тионилхлоридом, например при 80°C . Объединение соединения общей формулы (VIII) с амином общей формулы (IV), например в органическом растворителе, таком как ацетонитрил, возможно в присутствии органического основания, такого как например триэтиламин или DIPEA, или органического основания, такого как например бикарбонат натрия, с получением

соединения общей формулы (IX), с последующим гидролизом сложного эфира, например с помощью LiOH в THF/H₂O, с последующим подкислением с получением соединения общей формулы (V). Соединение общей формулы (IX) можно объединять с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, такого как например лития бис(триметилсилил)амид, в растворителе, таком как например THF, что дает в результате образование соединения общей формулы (IA).

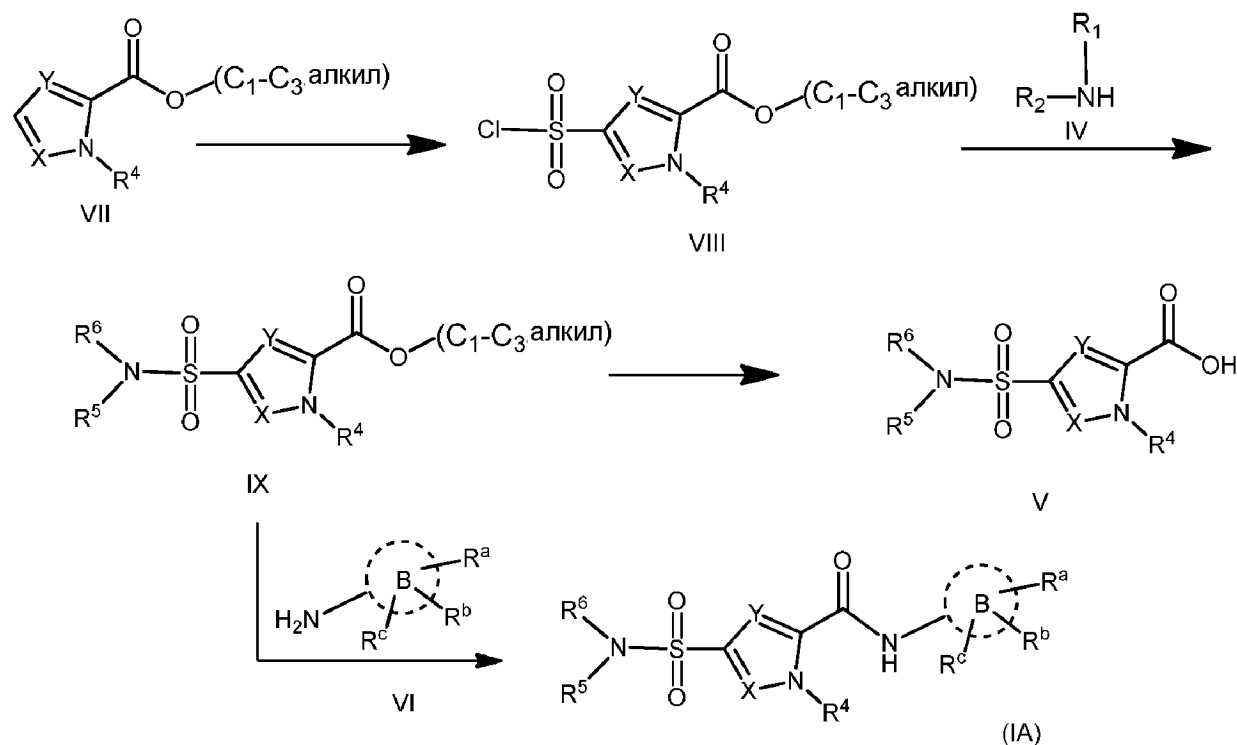


Схема 2

В качестве альтернативы, как описано на схеме 3, соединение общей формулы (VII) может быть связано с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, такого как например лития бис(триметилсилил)амид, в растворителе, таком как например THF, что дает в результате образование соединения общей формулы (X). Соединение общей формулы (X) можно подвергать хлорсульфированию с получением соединения общей формулы (XI), например с помощью обработки хлорсульфоновой кислотой, например при 0°C. Объединение соединения общей формулы (XI) с амином общей формулы (IV), например в органическом растворителе, таком как ацетонитрил, возможно в присутствии органического основания, такого как например триэтиламин или DIPEA, или неорганического

основания, такого как например бикарбонат натрия, с получением соединения общей формулы (IA).

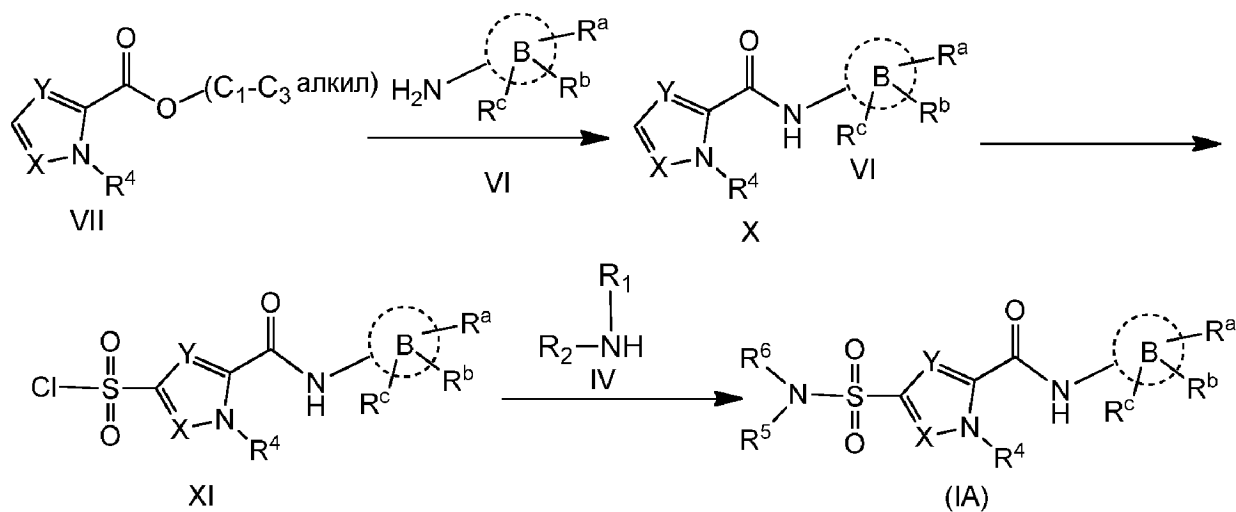
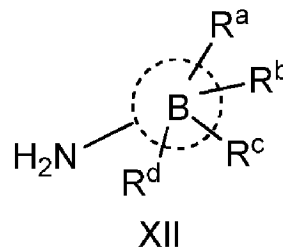


Схема 3

Подобным образом соединения общей формулы (A) могут быть получены, как описано для соединения общей формулы (IA), с



использованием амина общей формулы (XII) вместо амина общей формулы (VI). В том случае, если R^a, R^b, R^c и R^d все отличаются от водорода, то показанный на схеме 4 способ является предпочтительным. Хлорангидрид общей формулы XIII, образованный из кислоты общей формулы (V), например путем обработки оксалилхлоридом в CH₂Cl₂, можно обрабатывать смесью NaN и амина формулы (XII), что дает в результате образование соединений общей формулы (A).

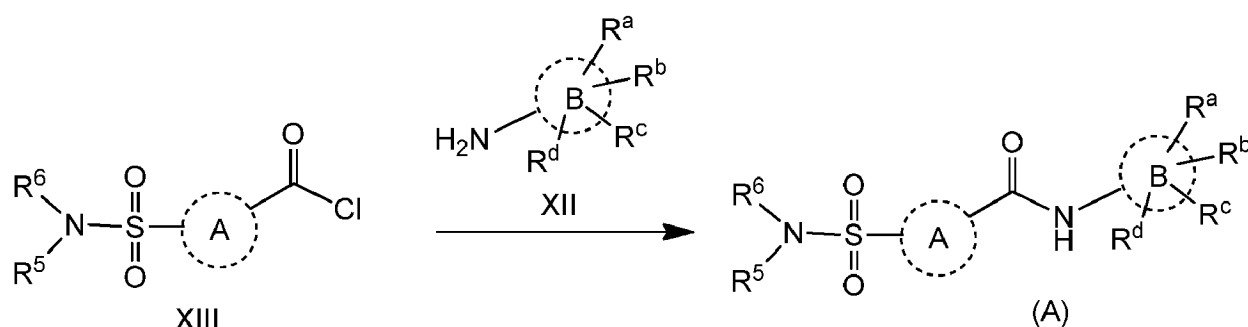


Схема 4

Общая методика способов LCMS

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или UV-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например диапазона сканирования, минимального времени измерения и т. п.) с целью получения ионов, обеспечивающих определение номинального молекуларного веса (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описаны по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, в таблице данных указанный молекуларный ион представляет собой $[M+H]^+$ (протонированную молекулу) и/или $[M-H]^-$ (депротонированную молекулу). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т. д.). Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в настоящем документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "к. т." означает комнатную температуру, "BEH" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "DAD" означает

детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "Q-ToF" означает квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, "CLND" означает хемилюминесцентный азотный детектор, "ELSD" означает испарительный детектор светорассеяния,

Способы LCMS

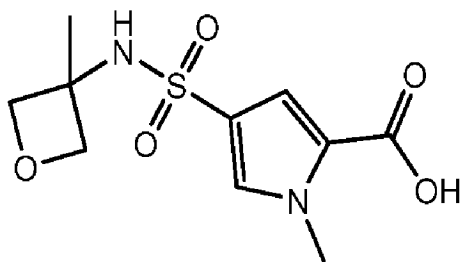
(поток выражен в мл/мин; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах).

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа
А	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ В 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,8 ----- 55	3,5
В	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ В 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удержание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
С	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ В 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 0% А за 2,5 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,8 ----- 55	3
Д	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ В 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5

Синтез соединений

Точки плавления (MP), приведенные в °C, относятся к максимуму пика, наблюдаемому в дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC): От 30 до 300°C при 10°C/мин

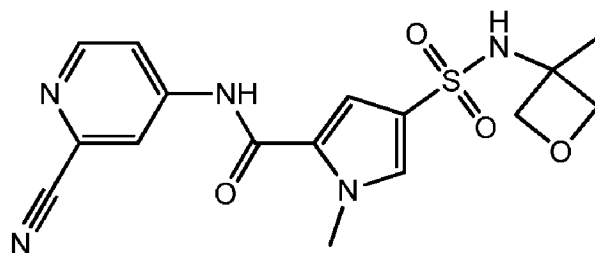
Синтез 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты



Хлорсульфоновую кислоту (80 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метил-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (20 г, 143,73 ммоль). После добавления, смеси давали возможность достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного часа. Полученную смесь при контроле температуры по каплям добавляли к перемешанной механическим путем водоледяной смеси (1500 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. Образовался белый осадок. Полученную водную смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (3×500 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4-(хлорсульфонил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (29,4 г) в виде белого порошка, который применяли как таковой. Метил-4-(хлорсульфонил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (5 г, 1,04 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (9,06 мл, 52,6 ммоль) с последующим добавлением 3-метил-3-оксетанамина (1,92 г, 22,1 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и промывали HCl (2×150 мл). Органические составляющие высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-1-метил-4-[(3-

метилоксетан-3-ил) сульфамойл]-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (6,07 г) в виде бежевого порошка, который применяли как таковой. Способ В; время удерживания: 0,63 минуты масса/заряд: 287,1 (М-Н)⁻ Точная масса: 288,1. Метил-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил) сульфамойл]-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (6,07 г, 21,05 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл). Добавляли гидроксид лития (0,76 г, 31,58 ммоль) в дистиллированной воде (8 мл) с последующим добавлением метанола (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 72 часов. Затем ее концентрировали до тех пор, пока не оставалась только вода, и добавляли дополнительно дистиллированную воду (15 мл) Затем нейтрализовали соляной кислотой (1 М/водн./31,6 мл, 31,58 ммоль). Полученную смесь экстрагировали с использованием 2-метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил) сульфамойл]-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (5,77 г) в виде ярко-белого порошка, который применяли как таковой. Способ В; время удерживания: 0,26 минуты масса/заряд: 273,1 (М-Н)⁻ Точная масса: 274,1

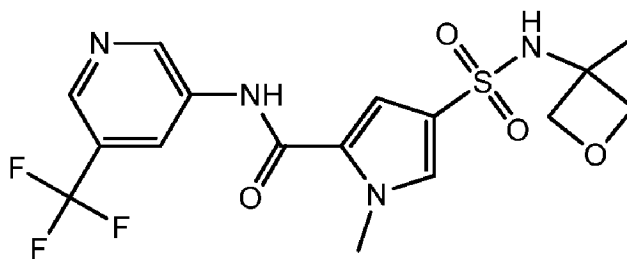
Соединение 1: N-(2-цианопиридин-4-ил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил) сульфамойл]-1*H*-пиррол-2-карбоксамид



1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил) сульфамойл]-1*H*-пиррол-2-карбоновую кислоту (200 мг, 0,729 ммоль) растворяли в DMF (1,7 мл) и добавляли триэтиламин (0,41 мл, 2,9 ммоль) и HATU (360 мг, 0,95 ммоль). Через 10 минут добавляли 4-аминопиридин-2-карбонитрил (174 мг, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и нагревали при 65°C в течение 42 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и органические составляющие экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные

органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с последующей преп. HPLC (неподвижная фаза: RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм), подвижная фаза: 0,5% NH_4OAc раствор в воде + 10% CH_3CN , MeOH) с получением соединения **1** (4,6 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,54 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,14 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,60 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,66 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,86–8,12 (м, 2H), 8,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 10,68 (уш.с, 1H). Способ А; время удерживания: 1,22 минуты масса/заряд: 374,0 (M-H)⁻ Точная масса: 375,1.

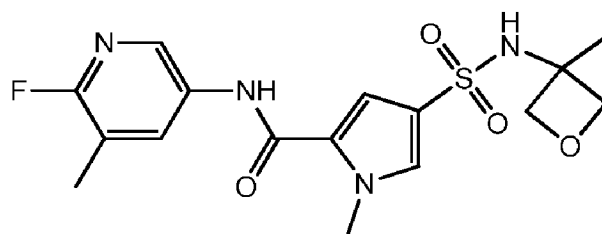
Соединение 2: 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-N-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **2** получали подобно тому, как описано для соединения **1**, с использованием 5-(трифторметил)-3-аминопиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и нагревали при 65°C в течение 4 часов. Смесь выливали в воду (50 мл), образованный осадок фильтровали и твердые вещества промывали водой, а затем перекристаллизовывали из смеси метанол/этилацетат (10 мл, 1:1). Белые твердые вещества фильтровали, промывали метанолом (2×3 мл) и высушивали в течение ночи в вакуумной печи с получением соединения **2** (74 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,55 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,14 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,60 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,55 (уш.с, 1H). Способ В; время удерживания: 0,84 минуты масса/заряд: 417,1 (M-H)⁻ Точная

масса: 418,1.

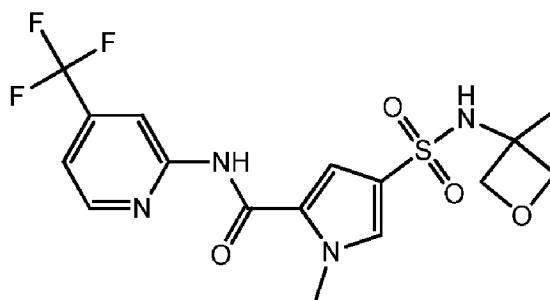
Соединение 3: N-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



В пробирку загружали 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (0,2 г, 0,73 ммоль) и HATU (0,29 г, 0,77 ммоль). Добавляли N,N-диметилформамид (1 мл) и диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,19 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 минут и затем сразу же добавляли 5-амино-2-фтор-3-пиколилин (0,18 г, 1,46 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли в дистиллированную воду (10 мл) при перемешивании. Полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание в течение 1 часа и затем ее экстрагировали с использованием 2-метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (3 мл) и загружали непосредственно на пробку из силикагеля. Его очищали с использованием колоночной хроматографии (градиентное элюирование EtOAc/гептан 0:100 до 100:0). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* и дополнительно высушивали *in vacuo* при 55°C, с получением соединения 3 (230 мг) в виде белого порошка. Способ В; время удерживания: 0,75 минуты масса/заряд: 381,2 (M-H)⁺. Точная масса: 382,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,54 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,84-8,09 (м, 1H), 8,13 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 8,23-8,38 (м, 1H), 9,90-10,61 (м, 1H).

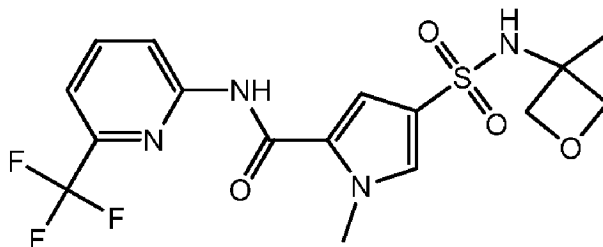
Соединение 4: 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-

N- [4- (трифторметил) пиридин-2-ил] -1Н-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **4** (79 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **3**, с использованием 2-амино-4- (трифторметил) пиридина вместо 5-амино-2-фтор-3-пиколина и при перемешивании в течение 24 часов вместо 2 часов. Способ В; время удерживания: 0,91 минуты масса/заряд: 417,2 (М-Н)⁻ Точная масса: 418,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,57 (с, 3Н), 3,94 (с, 3Н), 4,13 (д, J=6,2 Гц, 2Н), 4,61 (д, J=6,2 Гц, 2Н), 7,34-7,53 (м, 1Н), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 8,35-8,49 (м, 1Н), 8,59-8,73 (м, 1Н), 11,17 (уш.с, 1Н).

Соединение **5**: 1-метил-4- [(3-метилоксетан-3-ил) сульфоамил] - N- [6- (трифторметил) пиридин-2-ил] -1Н-пиррол-2-карбоксамид



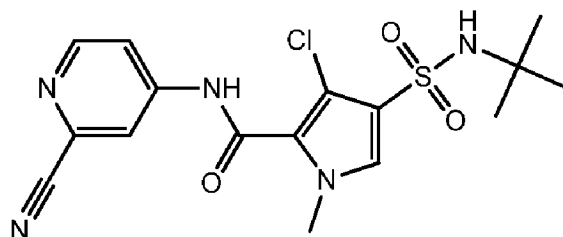
Соединение **5** (27 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **3**, с использованием 2-амино-6- (трифторметил) пиридина вместо 5-амино-2-фтор-3-пиколина и при перемешивании в течение 24 часов вместо 2 часов. Способ В; время удерживания: 0,90 минуты масса/заряд: 417,1 (М-Н)⁻ Точная масса: 418,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,56 (с, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 4,13 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2Н), 7,55-7,65 (м, 3Н), 7,95 (уш.с, 1Н), 8,08 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 8,34 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 11,07 (уш.с, 1Н).

Синтез метил 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата

Гидрид натрия (3,46 г, 90,2 ммоль, 60% дисперсия в масле) добавляли частями в течение 10 минут к раствору метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (12 г, 75,2 ммоль), йодметана (12,8 г, 90,2 ммоль) и DMF (120 мл) при 0°C в атмосфере азота в ледяной ванне. Ледяную ванну удаляли и реакционную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли водной соляной кислотой (15,04 мл, 1 М) и концентрировали. Остаток растворяли в воде (100 мл)/этилацетате (300 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (150 мл), промывали гептаном (100 мл) и концентрировали при 70°C с получением метил-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (12,0 г) в виде желтой жидкости, которую применяли как таковую. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 3,87 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,13 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,9 Гц, 1H). Метил-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (5,0 г, 25,1 ммоль) добавляли по каплям в хлорсульфоновую кислоту (11 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали перемешивание в течение 2 часов. Полученную смесь по каплям добавляли к перемешанной водоледяной смеси (200 мл) при контроле температуры, поддерживая температуру ниже 5°C. Образовался белый осадок. Полученную водную суспензию экстрагировали с использованием дихлорметана (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (5,56 г) в виде светло-зеленого порошка, который применяли как таковой. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 3,94 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 7,46 (с, 1H). Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (4 г, 14,7 ммоль) распределяли в ацетонитриле (25 мл) и добавляли трет-бутиламин (4388 мг, 58,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Твердые вещества

отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением метил-4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (3,57 г) в виде белого порошка после растирания в CH₂Cl₂ и диизопропиловом эфире. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,14 (с, 9 H), 3,82 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,69 (с, 1H).

Соединение 6: 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-N-(2-цианопиридин-4-ил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



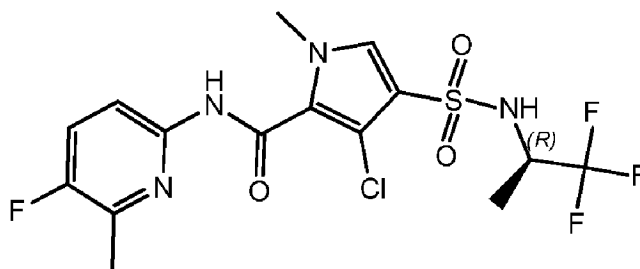
Метил-4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (50 мг, 0,16 ммоль) и 4-аминопиридин-2-карбонитрил (0,021 г, 0,18 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и охлаждали в ванне со льдом. К нему по каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (0,32 мл, 1 М, 0,32 ммоль) в течение 5 минут. Полученной в результате смеси давали возможность достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Полученную в результате смесь гасили с использованием хлорида аммония (10 мл/водн. насыщ.). Полученное экстрагировали с использованием этилацетата (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до iPrOH. (100:0 до 70:30). Требуемые фракции концентрировали in vacuo и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **6** (10 мг) в виде ярко-белого порошка. Способ В; время удерживания: 0,91 минуты масса/заряд: 394,0 (M-H)⁻ Точная масса: 395,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (с, 9 H), 3,79 (с, 3H), 7,38 (с, 1H),

7,65 (с, 1H), 7,90 (дд, $J=5,6$, 2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,97 (уш.с, 1H).

Синтез метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата

Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (1 г, 3,68 ммоль) растворяли в горячем ацетонитриле (5 мл), добавляли молекулярные сита (приблизительно 100 мг) и реакционную смесь перемешивали. В отдельном сосуде (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (623 мг, 5,51 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), добавляли молекулярные сита (приблизительно 100 мг). Данную суспензию добавляли в реакционную смесь и затем добавляли NaHCO_3 (926 мг, 11,0 ммоль). Сосуд закрывали и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,04 г) в виде белого порошка.

Соединение 7: 3-хлор-N-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид

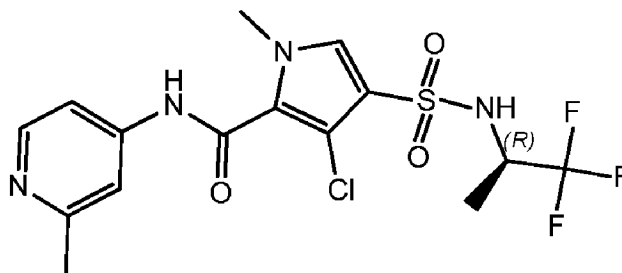


2-Амино-5-фтор-6-метилпиридин (0,559 ммоль) и метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (150 мг, 0,43 ммоль) растворяли в THF (10 мл). Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (1,29 мл, 1 М, 1,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (5 мл). Водный слой

экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Полученный продукт кристаллизовали из CH_2Cl_2 , растирали с диизопропиловым эфиром и высушивали с получением соединения **7** (83 мг) в виде белого порошка.

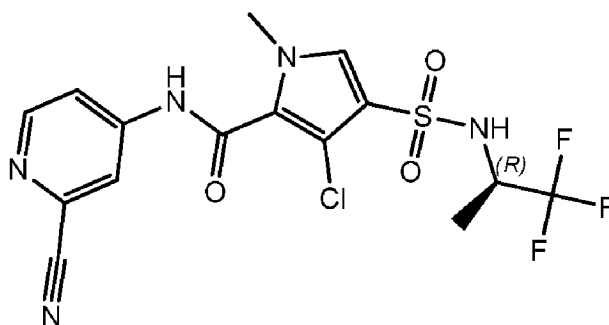
Способ D; время удерживания: 1,96 минуты масса/заряд: 441,0 (M-H)⁻ Точная масса: 442,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,41 (д, J=2,9 Гц, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,88-4,01 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,70 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 8,43 (уш.с, 1H), 10,68 (с, 1H). температура плавления: 173,1°C.

Соединение **8**: 3-хлор-1-метил-N-(2-метилпиридин-4-ил)-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



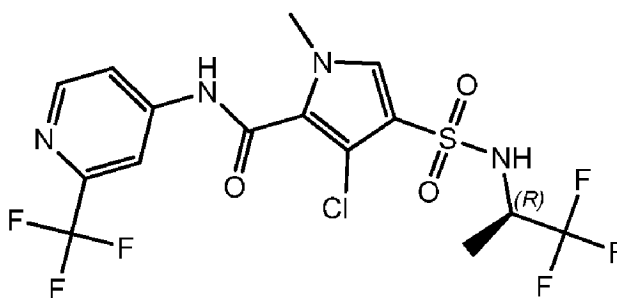
Соединение **8** (148 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 4-амино-2-метилпиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ D; время удерживания: 1,61 минуты масса/заряд: 423,0 (M-H)⁻ Точная масса: 424,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,91-4,04 (м, 1H), 7,46 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,49 (уш.с, 1H), 10,60 (с, 1H). температура плавления: 203,5°C

Соединение 9: 3-хлор-N-(2-цианопиридин-4-ил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 9 (132 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 4-амино-2-цианопиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ D; время удерживания: 1,72 минуты масса/заряд: 434,0 (M-H)⁻ Точная масса: 435,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,91-4,06 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,91 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,55 (уш.с, 1H), 8,66 (д, J=5,3 Гц, 1H), 11,03 (уш.с, 1H). температура плавления: 190,8°C.

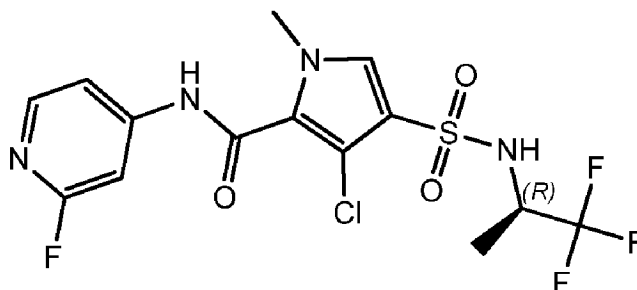
Соединение 10: 3-хлор-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил}-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 10 (109 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ D; время удерживания: 1,89 минуты масса/заряд: 477,0 (M-H)⁻ Точная масса: 478,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,93-4,06 (м, 1H), 7,73 (с,

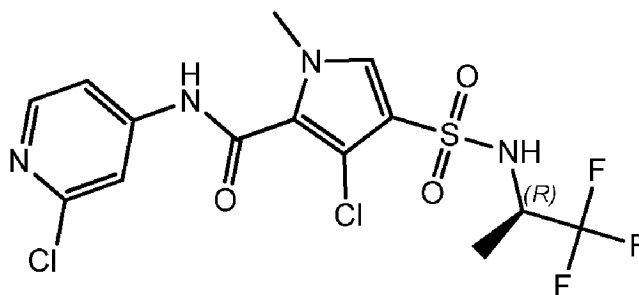
1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,54 (уш.с, 1H), 8,68 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,03 (уш.с, 1H).

Соединение 11: 3-хлор-N-(2-фторпиридин-4-ил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 11 (143 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 4-амино-2-фторпиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ D: время удерживания: 1,74 минуты масса/заряд: 427,0 (M-H)⁻ Точная масса: 428,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 7,42-7,49 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,53 (уш.с, 1H), 10,96 (уш.с, 1H). температура плавления: 218,1°C.

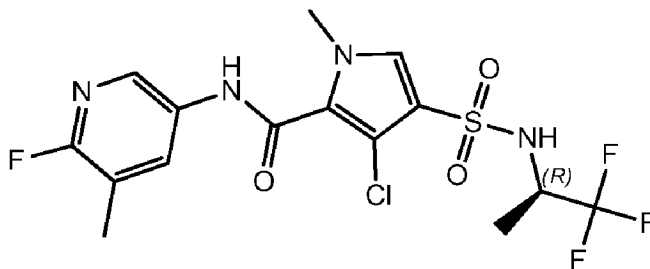
Соединение 12: 3-хлор-N-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 12 (122 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ D: время удерживания: 1,80 минуты масса/заряд: 443,0 (M-H)⁻ Точная масса: 444,0. ¹H ЯМР

(400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,96-4,05 (м, 1H), 7,62 (дд, $J=5,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,81 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,53 (уш.с, 1H), 10,89 (уш.с, 1H). температура плавления: 214,8°C.

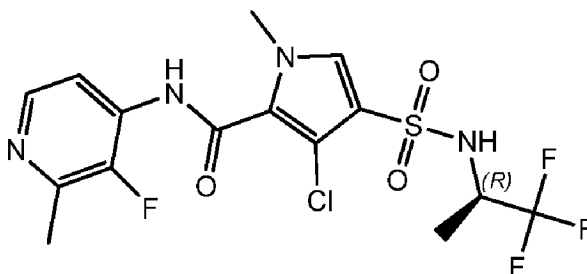
Соединение 13: 3-хлор-N-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 13 (152 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 6-фтор-5-метил-пиридин-3-амин вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина

Способ D: время удерживания: 1,80 минуты масса/заряд: 441,0 (M-H)⁻ Точная масса: 442,0. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,90-4,10 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,11 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,54 (с, 1H).

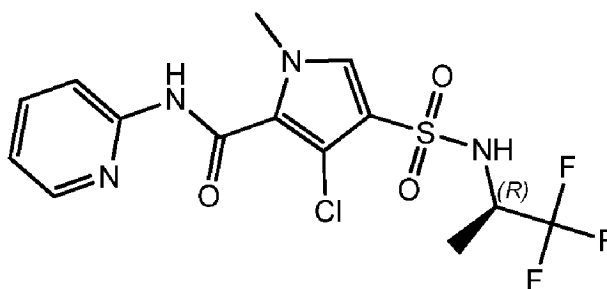
Соединение 14: 3-хлор-N-(3-фтор-2-метил-4-пиридил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил} пиррол-2-карбоксамид



Соединение 14 (63 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 3-фтор-2-метилпиридин-4-амин вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина.

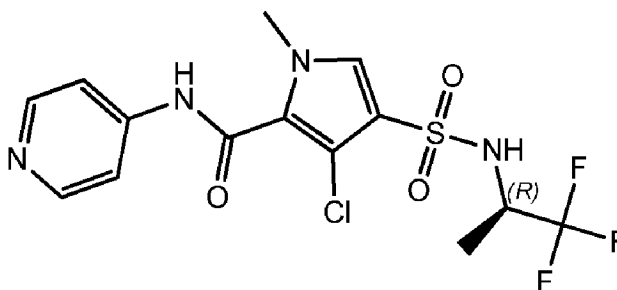
Способ В: время удерживания: 0,92 минуты масса/заряд: 441,1 (М-Н)⁻ Точная масса: 442,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 2,46 (д, J=3,3 Гц, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 3,90-4,05 (м, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,91 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 8,52 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 10,30 (уш.с, 1Н). температура плавления: 197,8°C.

Соединение 15: 3-хлор-1-метил-N-(2-пиридил)-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 15 (94 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 2-аминопиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,92 минуты масса/заряд: 409,2 (М-Н)⁻ Точная масса: 410,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 3,89-4,00 (м, 1Н), 7,18 (ддд, J=7,4, 4,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,81-7,88 (м, 1Н), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,34-8,41 (м, 1Н), 8,45 (уш.с, 1Н), 10,56 (с, 1Н). температура плавления: 195,2°C.

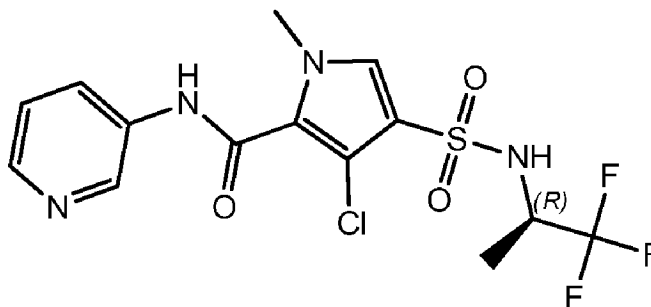
Соединение 16: 3-хлор-1-метил-N-(4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 16 (63 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 4-аминопиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,82

минуты масса/заряд: 409,1 (M-H)⁻ Точная масса: 410,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,90-4,10 (м, 1H), 7,62-7,72 (м, 3H), 8,49 (м, J=6,2 Гц, 3H), 10,70 (с, 1H). температура плавления: 259,3°C.

Соединение 17: 3-хлор-1-метил-N-(3-пиридил)-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



Соединение 17 (76 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 3-аминопиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,81 минуты масса/заряд: 409,0 (M-H)⁻ Точная масса: 410,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,91-4,06 (м, 1H), 7,40 (дд, J=8,3, 4,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,06-8,16 (м, 1H), 8,34 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,48 (уш.с, 1H), 8,85 (д, J=2,2 Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). температура плавления: 196,6°C.

Синтез этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата

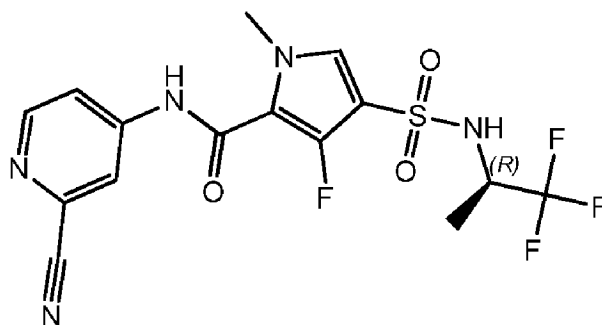
Гидрид натрия (6,99 г, 183 ммоль) частями добавляли к этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилату (CAS: 168102-05-4, коммерчески доступному от Aurum Pharmatech; Q-4357, 23,9 г, 152 ммоль), йодметану (25,9 г, 183 ммоль) в DMF (238 мл) в атмосфере азота в ванне со льдом и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли с использованием 1 М HCl и концентрировали. Остаток растворяли в воде/EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в CH₃CN (150 мл), промывали гептаном и концентрировали при 60°C и 40 мбар с получением

коричневой жидкости, которую подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 25% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали с получением этил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата в виде прозрачного масла (14,0 г). Хлорсульфоновую кислоту (9,97 г, 85,6 ммоль), растворенную в дихлорметане (50 мл), добавляли к этил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилату (14,0 г, 81,5 ммоль), растворенному в дихлорметане (250 мл), в ледяной ванне и перемешивали 30 минут. Образованные светло-бежевые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи *in vacuo* при 50°C с получением 5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метил-пиррол-3-сульфоновой кислоты (14,3 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,23 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=5,1 Гц, 1H). Способ D: время удерживания: 0,88 минуты масса/заряд: 250,0 (M-H)⁻ Точная масса: 251,0. 5-Этоксикарбонил-4-фтор-1-метил-пиррол-3-сульфоновую кислоту (20,3 г, 80,7 ммоль), SOCl₂ (80 мл, 1,1 моля) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь концентрировали. Полученное темно-зеленое твердое вещество подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 50% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали с получением этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (18,9 г) в виде светло-желтых кристаллов, которые применяли как таковые.

Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (18,9 г, 70,1 ммоль), (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (11,89 г, 105,2 ммоль) NaHCO₃ (17,7 г, 210 ммоль), ацетонитрил (150 мл, 2871 ммоль), молекулярные сита 4Å (15,00 г) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 1 M HCl. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2x) с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане, с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата в виде белого порошка, который высушивали в течение

ночи при 50°C in vacuo (всего 19,1 г). Способ D: время удерживания: 1,77 минуты масса/заряд: 345,0 (M-H)⁻ Точная масса: 346,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,90-4,03 (м, 1H), 4,28 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,8 Гц, 1H).

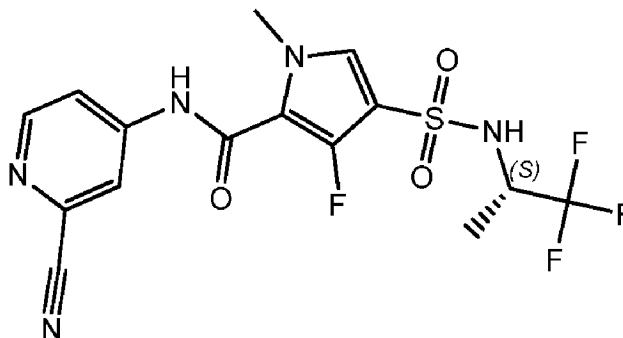
Соединение 18: N-(2-цианопиридин-4-ил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



К этил-3-фтор-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (128 мг, 0,37 ммоль) и 4-аминопиридин-2-карбонитрилу (57,2 мг, 0,48 ммоль), растворенному в сухом THF (20 мл) при 0°C в атмосфере азота, добавляли лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (1,5 мл, 1 М, 1,478 ммоль). Смесь перемешивали 1 час при 0°C и дополнительно в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл), разбавляли солевым раствором (50 мл) и снова экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток (растворенный в 1 мл DMF) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 120 г картриджа Reveleris с градиентом от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и твердый остаток кристаллизовали из подогретого метанола (20 мл) при добавлении воды. Светло-желтые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи с получением соединения **18** (47 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ

ч/млн 1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 7,62 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=5,7, 2,2$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,60-8,69 (м, 2H), 10,72 (с, 1H). Способ D: время удерживания: 1,70 минуты масса/заряд: 418,0 (M-H)⁻ Точная масса: 419,1.

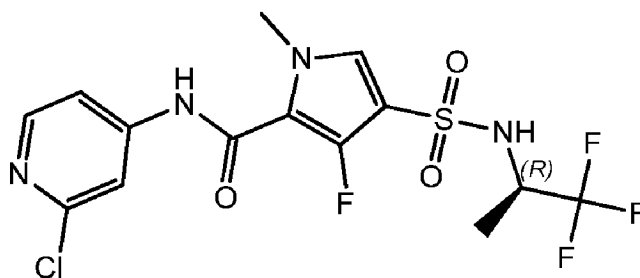
Соединение 19: N-(2-цианопиридин-4-ил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-Этоксикарбонил-4-фтор-1-метил-пиррол-3-сульфовую кислоту (4,33 г, 17,2 ммоль) и тионилхлорид (50 мл) нагревали при 80°C в течение 60 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в CH₃CN (50 мл), добавляли DIPEA (8,9 мл, 51,7 ммоль), а затем (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (2,92 г, 25,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (810 мг) в виде светло-коричневого полужидкого вещества. Соединение 19 (121 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ D: время

удерживания: 1,70 минуты масса/заряд: 418,1 (M-H)⁻ Точная масса: 419,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 7,62 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,7, 2,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,60-8,69 (м, 2H), 10,71 (с, 1H).

Соединение 20: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 20 (131 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,76 минуты масса/заряд: 427,0 (M-H)⁻ Точная масса: 428,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,92-4,04 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H).

Альтернативный синтез соединения 20:

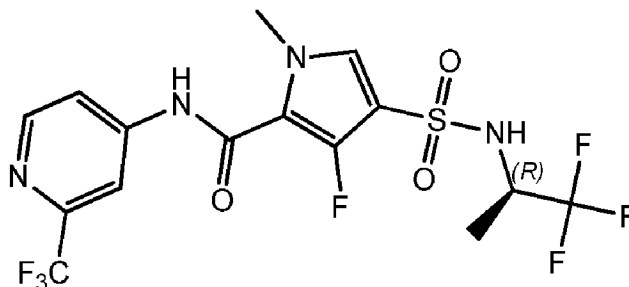
Этил-3-фторпиррол-2-карбоксилат ([168102-05-4], 61,2 г, 389,45 ммоль) растворяли в THF (860 мл) и смесь перемешивали механически. При перемешивании добавляли карбонат цезия (272,8 г, 837,3 ммоль), а затем йодметан (118,9 г, 837,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество карбоната цезия (126,9 г, 389,45 ммоль) и йодметана (55,28 г, 389,5 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 5 часов. Смесь фильтровали и полученный фильтрат концентрировали с получением этил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (66,3 г) в виде коричневого масла, которое как таковое применяли на следующей стадии. Хлорсульфоновую кислоту (4,95 мл, 1,75 г/мл, 74,53 ммоль), растворенную в CH₂Cl₂ (100

мл), добавляли частями к раствору этил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (12,15 г, 70,98 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) при 0°C . После добавления смесь перемешивали в течение 15 минут, при этом продолжали охлаждение. Бежевые кристаллы отфильтровывали, промывали CH_2Cl_2 (400 мл) и высушивали в течение ночи *in vacuo* при 55°C с получением 5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метил-пиррол-3-сульфоновой кислоты в виде бежевого порошка (14,2 г), который применяли как таковой (данную реакцию осуществляли второй раз при подобных условиях). 5-Этоксикарбонил-4-фтор-1-метил-пиррол-3-сульфоновую кислоту (24,2 г, 96,4 ммоль) растворяли в тионилхлориде (80 мл, 1103 ммоль) и полученное перемешивали в течение 3 часов при 80°C . Смесь концентрировали и совместно выпаривали дважды с использованием толуола (2×150 мл). Темно-зеленое твердое вещество растворяли в дихлорметане (150 мл) и добавляли 100 г дикалита. Данную суспензию концентрировали и полученный белый порошок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием сухой загрузки и градиента элюирования от гептана до EtOAc . (100:0-0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* с получением этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (25,5 г) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое как таковое применяли на следующей стадии. В пробирку для применения под давлением загружали ацетонитрил (0,4 л), (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (7841 мг, 69,34 ммоль) и молекулярные сита $4\text{\AA}$ (10000 мг). Суспензию перемешивали в течение 10 минут в атмосфере азота. Затем добавляли этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (17000 мг, 63,04 ммоль) и бикарбонат натрия (15887 мг, 189,1 ммоль) и пробирку для применения под давлением закрывали и перемешивали в масляной ванне при 85°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через стеклянный фильтр и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (100:0-0:100) с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (19,4 г),

который как таковой применяли на следующей стадии. Способ D: время удерживания: 1,77 минуты масса/заряд: 345,1 (M-H)⁻ Точная масса: 346,06. В колбу загружали этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (19,4 г, 56,0 ммоль) и 4-амино-2-хлорпиридин (7922 мг, 61,6 ммоль) и их растворяли в тетрагидрофуране (500 мл). Колбу продували азотом, закрывали мембраной и перемешивали при комнатной температуре. В течение двух минут добавляли Лития бис(триметилсилил)амид (140,1 мл, 1 М в THF, 140,1 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов и 30 минут. Реакционную смесь гасили с использованием хлорида аммония (водн./насыщ. /500 мл). Слои отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия и фильтровали. В фильтрат добавляли дикалит (100 г) и данную суспензию концентрировали *in vacuo*. Полученный порошок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием сухой загрузки и градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0-0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo*. Непосредственно перед отверждением соединения в роторном испарителе добавляли диэтиловый эфир (250 мл) и образовывался белый осадок. Полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов и собирали на фильтре, а также высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 6 часов. Затем добавляли диизопропиловый эфир (250 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов и собирали на фильтре. Далее добавляли диэтиловый эфир (250 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 7 часов, фильтровали и прополаскивали диэтиловым эфиром. Полученный ярко-белый порошок высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **20** (15 г) в виде ярко-белого порошка. Способ B: время удерживания: 0,93 минуты масса/заряд: 427,0 (M-H)⁻ Точная масса: 428,03. DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 191,98°C. $[\alpha]_{589}^{20} = -29,8^{\circ}$ (с 0,775 вес./об. %, DMF). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,9 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,94-4,04 (м, 1H), 7,59 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=5,6, 1,9 Гц,

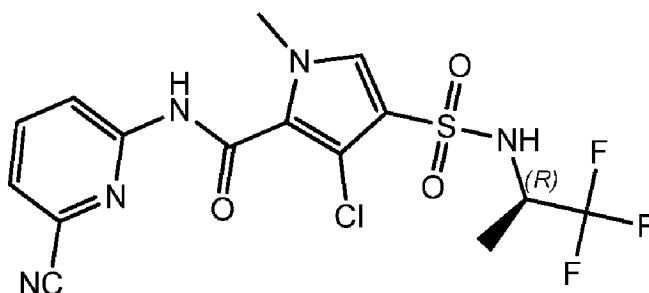
1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,56 (с, 1H).

Соединение 21: 3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]-N-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиррол-2-карбоксамида



Соединение 21 (125 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,85 минуты масса/заряд: 461,0 (M-H)⁻ Точная масса: 462,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,93-4,05 (м, 1H), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,61-8,69 (м, 2H), 10,72 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 208,1°C.

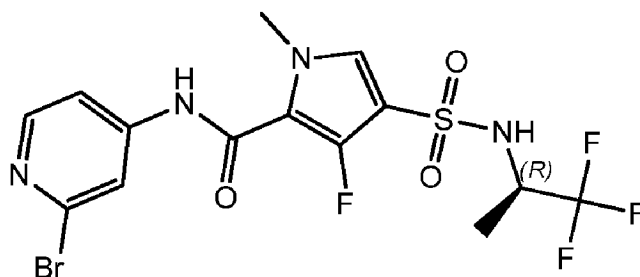
Соединение 22: 3-хлор-N-(6-циано-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида



Соединение 22 (85 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 6-аминопиколинитрила вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 434,1 (M-H)⁻ Точная масса: 435,8. ¹H ЯМР

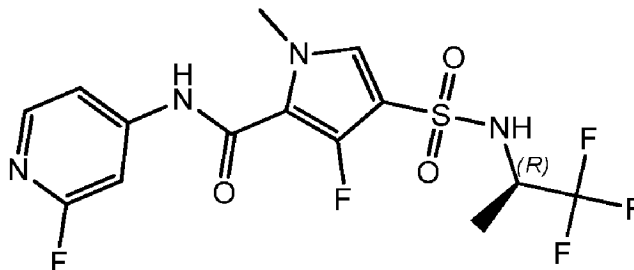
(400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,20 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,95 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=7,5, 0,7$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=8,6, 7,5$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 11,16 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 223,0°C.

Соединение 23: N-(2-бром-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 23 (152 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием 2-бромпиридин-4-амин вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,80 минуты масса/заряд: 473,2 (M-H)⁻ Точная масса: 474,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,18 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,92-4,04 (м, 1H), 7,60 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=5,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,56 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 193,4°C.

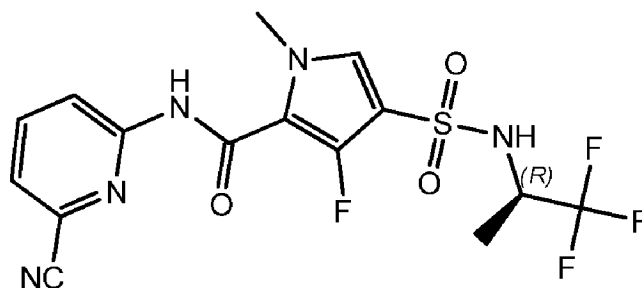
Соединение 24: 3-фтор-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 24 (95 мг) получали подобно тому, как описано

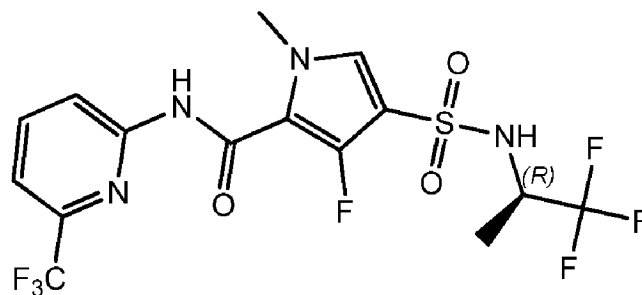
для соединения **18**, с использованием 2-фторпиридин-4-амина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,71 минуты масса/заряд: 411,3 (M-H)⁻ Точная масса: 412,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 7,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (дт, J=5,7, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,67 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 204,4°C.

Соединение **25**: N-(6-циано-2-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



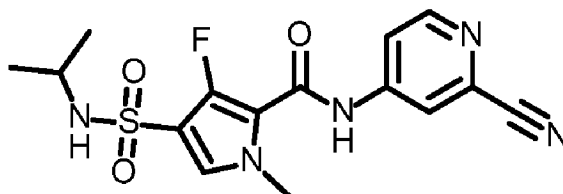
Соединение **25** (24 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием 6-аминопиколинонитрила вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,80 минуты масса/заряд: 418,3 (M-H)⁻ Точная масса: 419,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,20 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,90-4,01 (м, 1H), 7,57 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=7,5, 0,7 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,5, 7,6 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,86 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 197,6°C.

Соединение **26**: 3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **26** (153 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием 2-амино-6-(трифторметил)пиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 2,01 минуты масса/заряд: 461,3 (M-H)⁻ Точная масса: 462,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,20 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,89-4,01 (м, 1H), 7,56 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,12 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 197,2°C.

Соединение **27**: N-(2-циано-4-пиридил)-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид

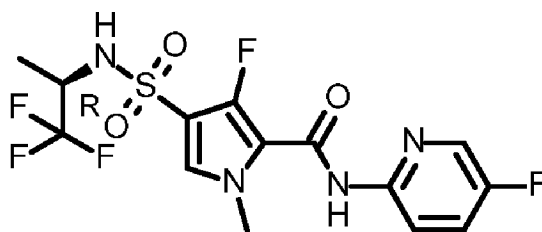


Этил-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-пиррол-2-карбоксилат получали подобно этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату, с использованием изопропиламина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.

Соединение **27** (137 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием этил-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время удерживания: 0,81 минуты масса/заряд: 364 (M-H)⁻ Точная масса:

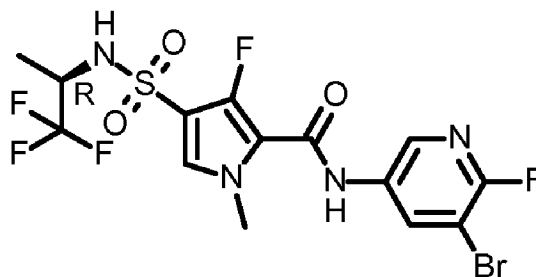
365,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 3,26-3,41 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,54 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=5,6, 2,1$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 10,67 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 207,7°C.

Соединение 28: 3-фтор-N-(5-фтор-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 28 (126 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием 2-амино-5-фторпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,82 минуты масса/заряд: 413,4 (M+H)⁺ Точная масса: 412,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,89-4,02 (м, 1H), 7,55 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,79 (тд, $J=8,7, 3,2$ Гц, 1H), 8,12 (дд, $J=9,2, 4,2$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 10,38 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 160,9°C.

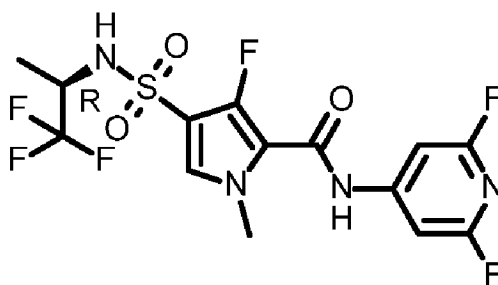
Соединение 29: N-(5-бром-6-фтор-3-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 29 (143 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием 5-амино-3-бром-2-

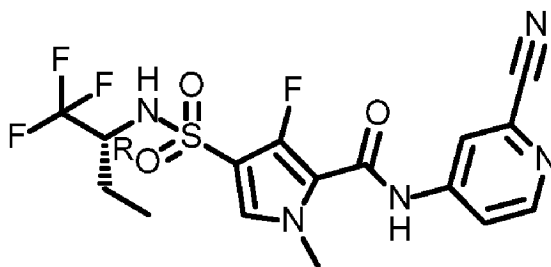
фторпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,93 минуты масса/заряд: 488,9 (M-H)⁻ Точная масса: 490,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,92-4,04 (м, 1H), 7,58 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=2,3, 1,7 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 8,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,37 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 257,8°C.

Соединение 30: N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 30 (128 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием 2,6-дифторпиридин-4-амина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ D: время удерживания: 1,90 минуты масса/заряд: 429,3 (M-H)⁻ Точная масса: 430,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,93-4,05 (м, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,63 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,87 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 224,7°C.

Соединение 31: N-(2-циано-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

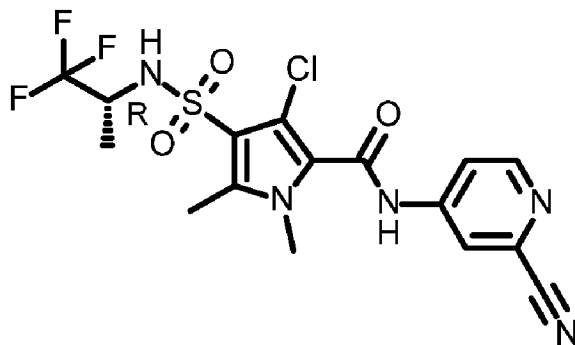


Этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-

(трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилат получали подобно этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилату с использованием (R)-1,1,1-трифтор-2-бутиламина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.

Соединение **31** (46 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-(трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата. Способ D: время удерживания: 1,79 минуты масса/заряд: 434,4 (M+N)⁺ Точная масса: 433,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,43-1,56 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 3,71-3,80 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,60 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,59-8,65 (м, 2H), 10,70 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 218,2°C.

Соединение **32**: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Этил-1,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксилат (2,5 г, 15 ммоль) добавляли по каплям в хлорсульфоновую кислоту (10 мл, 150 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь медленно добавляли в ледяную воду (200 мл), а затем экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением светло-фиолетового порошка, который

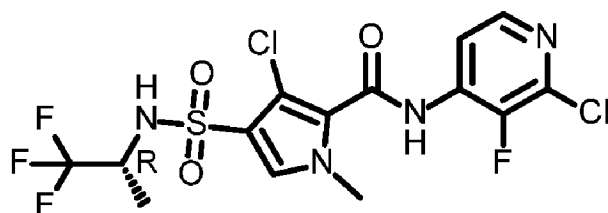
разлагался с течением времени до темного клейкого порошка. Полученное растворяли в SOCl_2 (8 мл, 110 ммоль) и перемешивали 1 час при 80°C . Реакционную смесь концентрировали и остаток подвергали колоночной хроматографии на картридже Reveleris 120 г с использованием градиента от 10 до 50% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали досуха с получением этил-4-хлорсульфонил-1,5-диметил-пиррол-2-карбоксилата (600 мг) в виде белого порошка. Этил-4-хлорсульфонил-1,5-диметил-пиррол-2-карбоксилат (600 мг, 2,26 ммоль) растворяли в ACN (4 мл) и высушивали на молекулярных ситах, а затем добавляли NaHCO_3 (1,39 г, 16,5 ммоль). (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (766 мг, 6,77 ммоль) растворяли в ACN (1 мл) и высушивали на молекулярных ситах. Две суспензии объединяли и нагревали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрационный осадок промывали ацетонитрилом. Объединенные фильтраты выпаривали досуха и остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (600 мг) в виде бесцветного клейкого порошка.

Этил-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (400 мг, 1,17 ммоль) растворяли в HOAc (10 мл) и добавляли NCS (156 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение выходных. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100% с получением неочищенного продукта, который снова очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с использованием метанола в DCM от 0,1 до 0,5% с получением этил-3-хлор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (177 мг). Способ D: время удерживания: 1,89 минуты масса/заряд: 375 (M-H)⁻ Точная масса: 376,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,12 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,30 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,82-3,94 (м, 1H), 4,29 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 8,42 (уш.с, 1H).

Этил-3-хлор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-

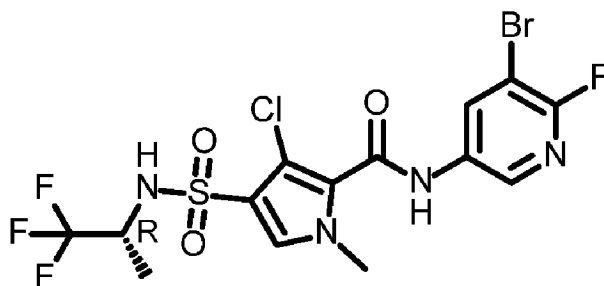
этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (88 мг, 0,23 ммоль) и 4-аминопиридин-2-карбонитрил (33,4 мг, 0,28 ммоль) растворяли в THF (10 мл). Лития бис(триметилсилил)амид (0,7 мл, 1 М, 0,7 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением белого порошка. Вторую очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH) с получением соединения **32** (29 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,93 минуты масса/заряд: 448 (M-H)⁻ Точная масса: 449,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,48-2,52 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,94 (с, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=5,6, 2,1$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,45 (уш.с, 1H), 8,65 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 11,05 (уш.с, 1H).

Соединение **33**: 3-хлор-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



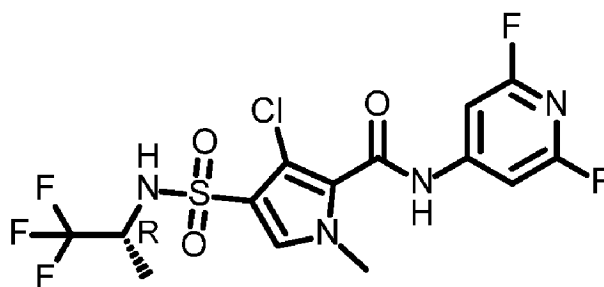
Соединение **33** (95 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 1,04 минуты масса/заряд: 463 (M+H)⁺ Точная масса: 462,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,08 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,64 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 199,5°C.

Соединение 34: N-(5-бром-6-фтор-3-пиридил)-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **34** (121 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 5-амино-3-бром-2-фторпиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 1,07 минуты масса/заряд: 505 (M-H)⁻ Точная масса: 506,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,92-4,04 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,46-8,49 (м, 1H), 8,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 10,71 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 213,3°C.

Соединение 35: 3-хлор-N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

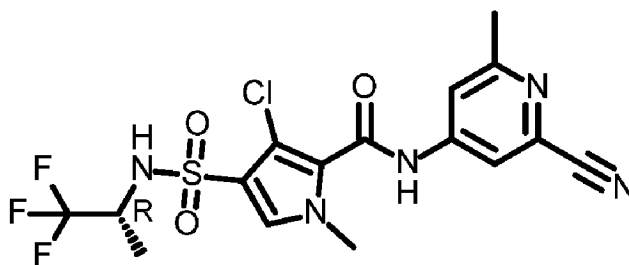


Соединение **35** (79 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 1,05 минуты масса/заряд: 445 (M-H)⁻ Точная масса: 446,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,89-4,09 (м, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,56 (д, J=8,1 Гц, 1H), 11,18 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 219,5°C.

Синтез 4-амино-6-метил-пиридин-2-карбонитрила

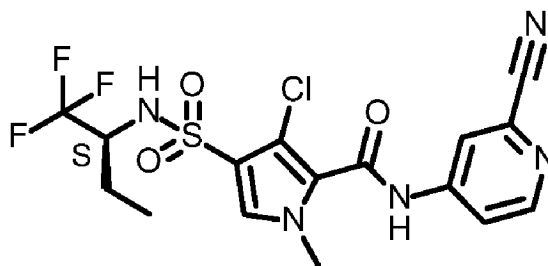
6-Метил-4-нитропиридин-2-карбонитрил (500 мг, 3,06 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл), добавляли Pt/C 5% (0,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при 50°C. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Остаточное коричневое твердое вещество очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением 4-амино-6-метил-пиридин-2-карбонитрила в виде желтого порошка. (115 мг)

Соединение 36: 3-хлор-N-(2-циано-6-метил-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **36** (133 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 4-амино-6-метил-пиридин-2-карбонитрила вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 448 (M-H)⁻ Точная масса: 449,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,91-4,06 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,54 (уш.с, 1H), 10,93 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 210,6°C.

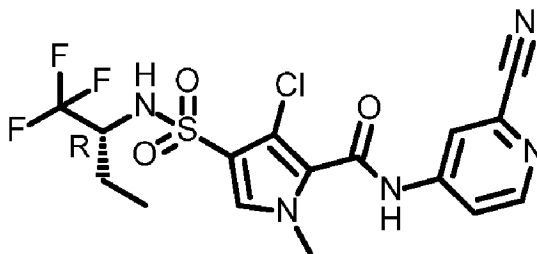
Соединение 37: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-1-метил-4- [[(1S) -1- (трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилат получали подобно метил-3-хлор-1-метил-4- [[(1R) -2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилату с использованием (S)-1-трифторметил-пропиламина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-аминa.

Соединение **37** (16 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **9**, с использованием метил-3-хлор-1-метил-4- [[(1S) -1- (трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-1-метил-4- [[(1R) -2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата. Способ D: время удерживания: 1,80 минуты масса/заряд: 450,4 (M+N)⁺ Точная масса: 449,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,45-1,59 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 1H), 3,73-3,82 (м, 4H), 7,71 (с, 1H), 7,92 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,00 (с, 1H).

Соединение **38**: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4- [[(1R) -1- (трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид

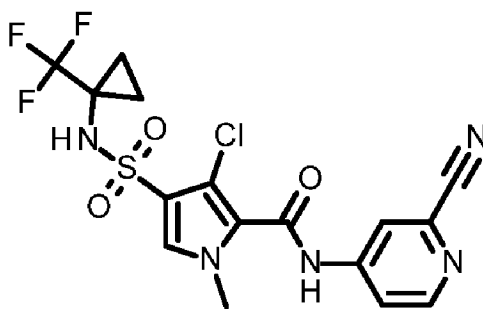


Метил-3-хлор-1-метил-4- [[(1R) -1- (трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилат получали подобно метил-3-хлор-1-метил-4- [[(1R) -2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилату с использованием (R)-

1,1,1-трифтор-2-бутиламина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.

Соединение **38** (22,4 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **9**, с использованием метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-1-(трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата. Способ D: время удерживания: 1,80 минуты масса/заряд: 450,4 (M+N)⁺ Точная масса: 449,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,45-1,59 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 1H), 3,73-3,82 (м, 4H), 7,71 (с, 1H), 7,92 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,00 (с, 1H).

Соединение **39**: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид

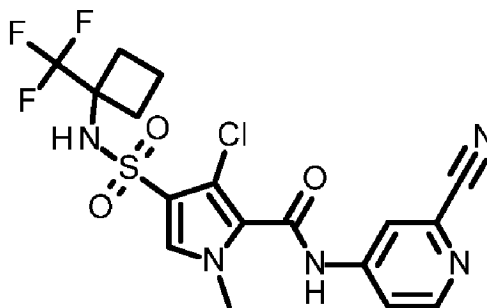


Метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилат получали подобно метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилату с использованием 1-(трифторметил) циклопропанамина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.

Соединение **39** (104 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **9**, с использованием метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата. Способ B: время удерживания: 0,91 минуты масса/заряд: 448 (M+N)⁺ Точная масса: 447,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,06-1,30 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,91 (дд, J=5,9, 2,2 Гц, 1H), 8,20-8,21

(м, 1H), 8,64-8,67 (м, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 11,05 (уш.с, 1H).

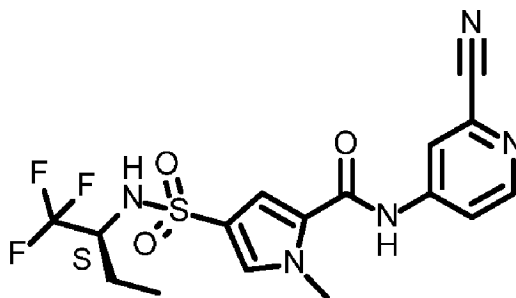
Соединение 40: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилат получали подобно метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилату с использованием 1-(трифторметил) циклобутан-1-амина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.

Соединение 40 (124 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 9, с использованием метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 462 (M+H)⁺ Точная масса: 461,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,82 (кв., J=8,1 Гц, 2H), 2,24-2,36 (м, 2H), 2,40-2,49 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,93 (дд, J=5,7, 2,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,66 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,70 (уш.с, 1H), 11,06 (уш.с, 1H).

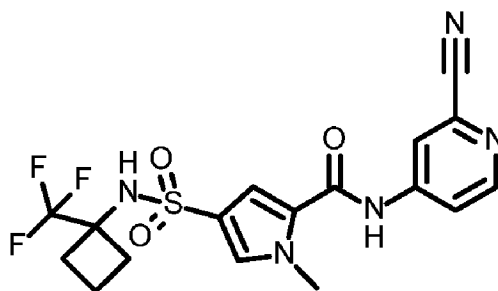
Соединение 41: N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил) пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Метил-4-(хлорсульфонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (1500 мг, 6,31 ммоль) растворяли в ACN (18 мл) в пробирке для применения под давлением и полученное высушивали порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. В другую пробирку загружали (S)-1-трифторметил-пропиламин (1,2 г, 9,5 ммоль) и NaHCO₃ (1,59 г, 19 ммоль) и полученное диспергировали в ацетонитриле (2 мл) и высушивали порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. Полученное добавляли в пробирку для применения под давлением, которую продували азотом, закрывали и перемешивали в нагревательном блоке при 80°C в течение 48 часов. Из-за вытекания из пробирки для применения под давлением растворитель выпаривали полностью. В реакционную смесь добавляли больше (S)-1-трифторметил-пропиламина (1,00 г, 7,87 ммоль) и ACN (20 мл). Реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали в нагревательном блоке при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали DCM (2×30 мл). Объединенные фильтраты выпаривали досуха и остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 70%) с получением метил-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,35 г) в виде белого твердого вещества.

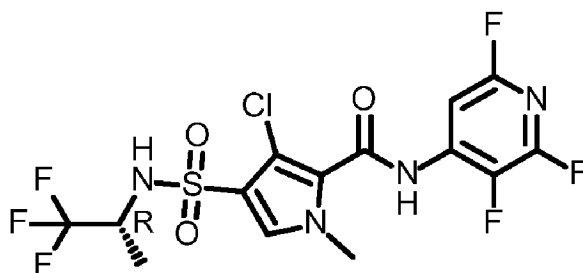
Соединение **41** (155 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **9**, с использованием метил-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время удерживания: 0,93 минуты масса/заряд: 416 (M+H)⁺ Точная масса: 415,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч/млн 0,68 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,34-1,51 (м, 1H), 1,55-1,71 (м, 1H), 3,68-3,84 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 7,47 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=5,9, 2,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,70 (с, 1H).

Соединение 42: N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **42** (52 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **41**, с использованием 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин вместо (S)-1-трифторметил-пропиламина. Способ В: время удерживания: 0,94 минуты масса/заряд: 428 (M+H)⁺ Точная масса: 427,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,67-1,89 (м, 2H), 2,23-2,36 (м, 2H), 2,37-2,47 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 7,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=5,9, 2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,73 (с, 1H).

Соединение 43: 3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]-N-(2,3,6-трифтор-4-пиридил)пиррол-2-карбоксамид

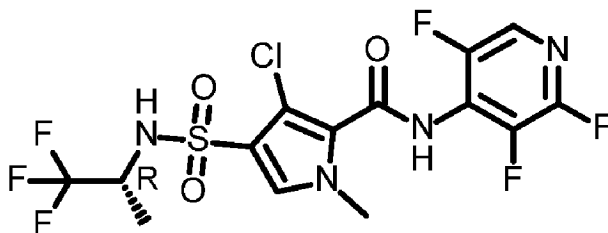


Метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (2 г, 5,56 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли LiOH (666 мг, 27,8 ммоль), растворенный в воде (5 мл), а затем MeOH (10 мл) с получением гомогенной реакционной смеси. Полученное перемешивали 1 час при 50°C. Летучие вещества удаляли до тех пор, пока не оставалась только вода. Добавляли HCl (25 мл, 1 М водн.) и осажденное

соединение отфильтровывали, растирали с DIPE (3×15 мл) и высушивали в вакуумной печи с получением 3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (1,18 г)

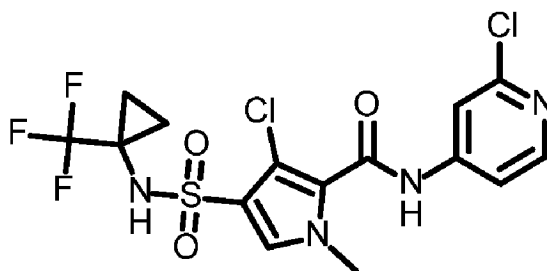
3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,3 ммоль) растворяли в DCM (5 мл), добавляли оксалилхлорид (87 мкл, 0,9 ммоль), а затем DMF (2,3 мкл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали с толуолом (2×20 мл), а затем повторно растворяли в THF (1 мл) и добавляли к раствору, содержащему 4-амино-2,3,6-трифторпиридин (88,5 мг, 0,60 ммоль) в THF (5 мл), обрабатывали гидридом натрия (13,7 мг, 0,60 ммоль) и предварительно перемешивали в течение 30 минут. Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **43** (88 мг) в виде белого порошка после растирания с DIPE. Способ В: время удерживания: 1,10 минуты масса/заряд: 463 (M-H)⁻ Точная масса: 464,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,92-4,10 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,78 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,95 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 216,5°C.

Соединение **44**: 3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]-N-(2,3,5-трифтор-4-пиридил)пиррол-2-карбоксамид



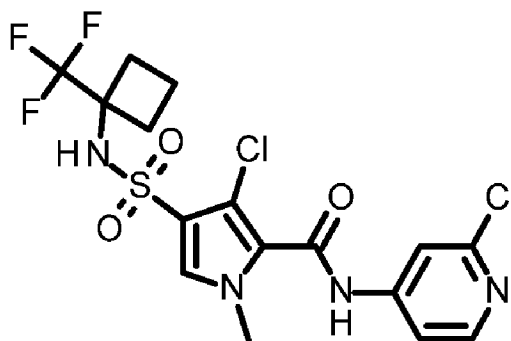
Соединение **44** (58 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **43**, с использованием 2,3,5-трифтор-4-пиридинамина вместо 4-амино-2,3,6-трифторпиридина. Способ В: время удерживания: 0,95 минуты масса/заряд: 463 (M-H)⁻ Точная масса: 464,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,91 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 177,9°C.

Соединение **45**: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



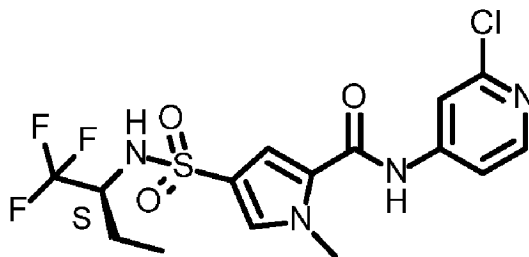
Соединение **45** (220 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **39**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 0,96 минуты масса/заряд: 457 (M+H)⁺ Точная масса: 456,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,13-1,22 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 7,62 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 10,88 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 208,8°C.

Соединение 46: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **46** (391 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **40**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 1,02 минуты масса/заряд: 471 (M+H)⁺ Точная масса: 470,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,75-1,89 (м, 2H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,40-2,49 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 7,63 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 10,90 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 219,6°C.

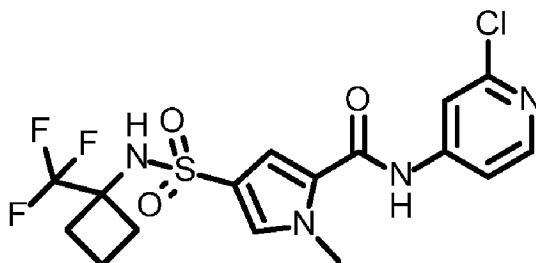
Соединение 47: N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **47** (52 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **41**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Соединение **47** кристаллизовали из MeOH путем медленного добавления воды. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 425 (M+H)⁺ Точная масса: 424,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,69 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,36-1,50 (м, 1H), 1,58-1,72 (м, 1H), 3,66-3,83 (м, 1H), 3,92

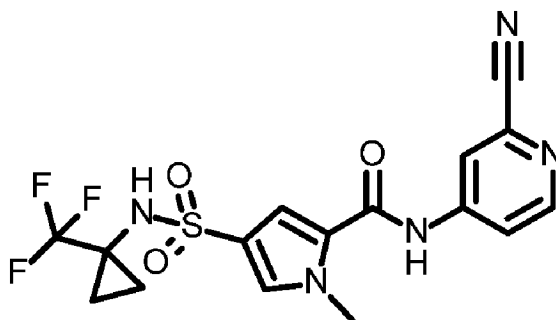
(с, 3H), 7,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67-7,71 (м, 2H), 7,90 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,53 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 251,3°C.

Соединение 48: N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **48** (57 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **42**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Соединение **48** кристаллизовали из MeOH путем медленного добавления воды. Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 437 (M+H)⁺ Точная масса: 436,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,70-1,87 (м, 2H), 2,22-2,37 (м, 2H), 2,39-2,47 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 7,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67-7,71 (м, 2H), 7,90 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 10,56 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 257,2°C.

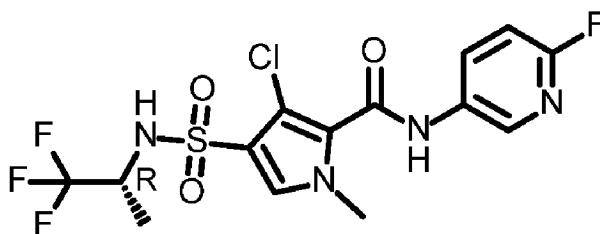
Соединение 49: N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **49** (125 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **41**, с использованием 1-(трифторметил) циклопропанамина вместо (S)-1-трифторметил-пропиламина. Способ В: время удерживания: 0,88 минуты

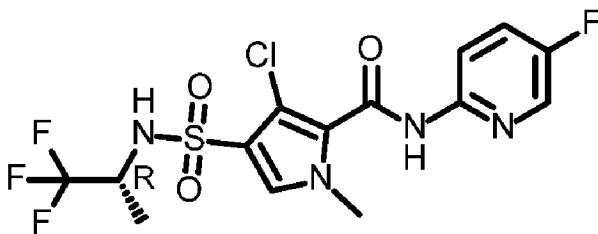
масса/заряд: 414 (M+H)⁺ Точная масса: 413,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,11-1,21 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 7,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,62 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 10,68 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 261,4°C.

Соединение 50: 3-хлор-N-(6-фтор-3-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 50 (87 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 43, с использованием 5-амино-2-фторпиридина вместо 4-амино-2,3,6-трифторпиридина. Способ В: время удерживания: 0,88 минуты масса/заряд: 427 (M-H)⁻ Точная масса: 428,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,91-4,05 (м, 1H), 7,22 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,18-8,29 (м, 1H), 8,44-8,58 (м, 2H), 10,62 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 219,3°C.

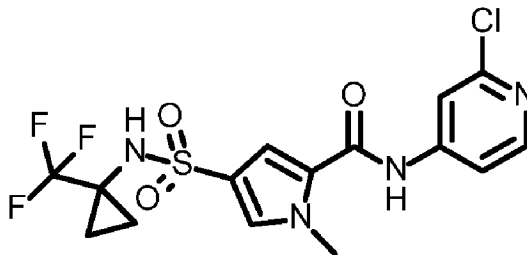
Соединение 51: 3-хлор-N-(5-фтор-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 51 (4,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 43, с использованием 2-амино-5-фторпиридина вместо 4-амино-2,3,6-трифторпиридина. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 427 (M-H)⁻ Точная масса:

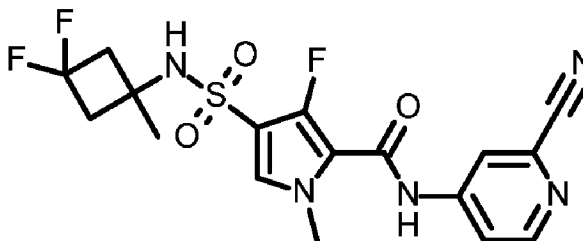
428,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,88-4,04 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,81 (тд, $J=8,7$, 3,1 Гц, 1H), 8,15 (дд, $J=9,1$, 4,1 Гц, 1H), 8,39 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=31,5$ Гц, 1H), 10,75 (с, 1H).

Соединение 52: N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



Соединение **52** (111 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **49**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Соединение **52** очищали с помощью преп. HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, ACN). Способ В: время удерживания: 0,93 минуты масса/заряд: 423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Точная масса: 422,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,05-1,24 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 7,39 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=5,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,77 (уш.с, 1H), 10,51 (уш.с, 1H).

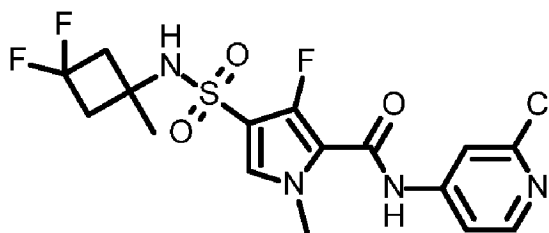
Соединение 53: N-(2-циано-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



Соединение **53** (33 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием этил-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-

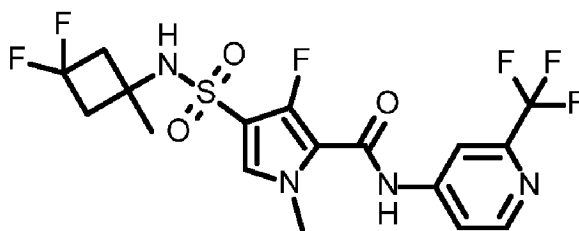
этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата и с использованием 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина вместо (2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-амина, а также при нагревании с обратным холодильником в течении 2 часов вместо в течение ночи в ходе синтеза этил-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата. Способ D: время удерживания: 1,74 минуты масса/заряд: 428 (M+N)⁺ Точная масса: 427,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,52-2,60 (м, 2H), 2,82-2,95 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,59 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,68 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 153,2°C.

Соединение 54: N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



Соединение 54 (101 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 53, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,78 минуты масса/заряд: 437 (M+N)⁺ Точная масса: 436,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,52-2,61 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,57 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,55 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 183,7°C.

Соединение **55**: 4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-N-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **55** (79 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,89 минуты масса/заряд: 471 (M+H)⁺ Точная масса: 470,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,52-2,61 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,69 (с, 1H).

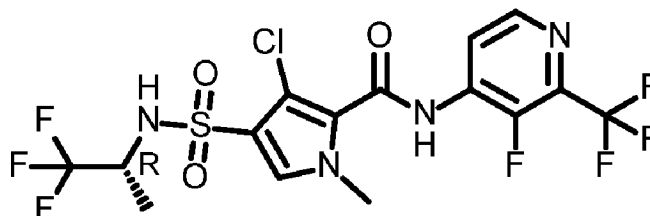
Синтез 3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амин гидрохлорида

3-фтор-2-трифторметил-изоникотиновую кислоту (1,07 г, 5,11 ммоль) растворяли в трет-бутиловом спирте (50 мл). Добавляли Et₃N (0,78 мл, 5,62 ммоль) и добавляли дифенилфосфориазид (1,12 мл, 5,21 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-N-[3-фтор-2-(трифторметил)-4-пиридил]карбамата (1,20 г) в виде прозрачного масла. Способ B: время удерживания: 1,11 минуты масса/заряд: 281 (M+H)⁺ Точная масса: 280,1.

Трет-бутил-N-[3-фтор-2-(трифторметил)-4-пиридил]карбамат (1,20 г, 4,28 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). Добавляли HCl (6 М в *i*PrOH) (20 мл, 120 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали с толуолом (2×30 мл) с получением 3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-

амин гидрохлорида в виде белого порошка. (812 мг)

Соединение 56: 3-хлор-N-[3-фтор-2-(трифторметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

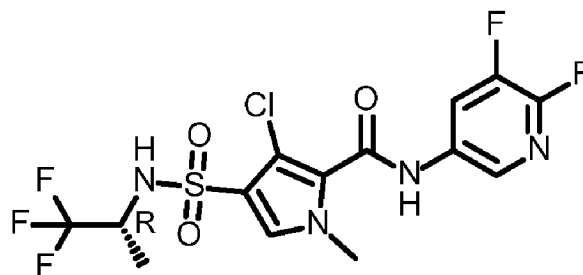


Соединение **56** (118 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-амин вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 1,07 минуты масса/заряд: 497 (M+N)⁺ Точная масса: 496,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,99 (дд, J=15,2, 7,7 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,39 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,48-8,60 (м, 2H), 10,73 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 202,6°C.

Синтез 5,6-дифторпиридин-3-амин

2,3-Дифтор-5-нитропиридин (250 мг, 1,56 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), добавляли Pd/C (10%) (166 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 2 часа в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха с получением 5,6-дифторпиридин-3-амин в виде коричневого масла.

Соединение 57: 3-хлор-N-(5,6-дифтор-3-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



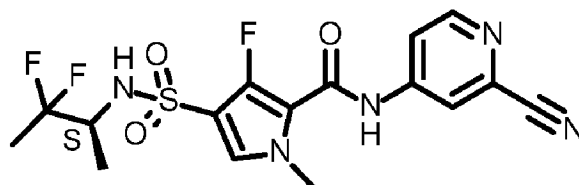
Соединение **57** (145 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 5,6-дифторпиридин-3-амин вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,98 минуты масса/заряд: 445 (М-Н)⁻ Точная масса: 446,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,97 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,25-8,38 (м, 2H), 8,51 (уш.с, 1H), 10,78 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 185,5°C.

Синтез (2S)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида

(S)-2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (39 г, 206 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (24 г, 246 ммоль), NATU (117 г, 308 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66,3 г, 513 ммоль) растворяли в DMF (500 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл) и образованный осадок отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой (1 л) и высушивали с получением трет-бутил-N-[(1S)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксо-этил]карбамата (36 г) в виде белого порошка. Трет-бутил-N-[(1S)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксо-этил]карбамат (35 г, 151 ммоль) растворяли в THF (500 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метилмагния бромид (3,0 М в диэтиловом эфире, 140 мл) и реакционную смесь перемешивали 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением трет-бутил-N-[(1S)-1-метил-2-оксо-пропил]карбамата (22 г) в виде белого порошка. К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-метил-2-оксо-пропил]карбамата (12 г, 64,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (18,9 г, 117,5 ммоль). Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-N-

[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамата (5,8 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Трет-бутил-N-[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамат (5,8 г, 27,7 ммоль) растворяли в EtOAc (100 мл). Осуществляли барботирование HCl (газ) через раствор в течение 30 минут и затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (2S)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида (3,8 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,69 (уш.с, 3H), 3,76-3,63 (м, 1H), 1,72 (т, J=19,7 Гц, 3H), 1,28 (д, J=6,8 Гц, 3H).

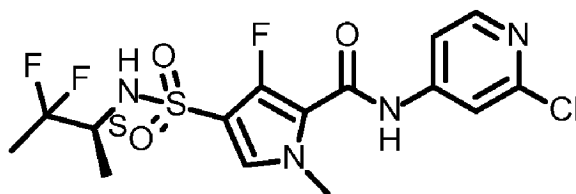
Соединение 58: N-(2-циано-4-пиридил)-4-[[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Этил-4-[[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат получали подобно этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату с использованием (2S)-3,3-дифторбутан-2-амин вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин.

Соединение 58 (48 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием этил-4-[[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время удерживания: 0,88 минуты масса/заряд: 414 (M-H)⁻ Точная масса: 415,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,46-3,63 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,57 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,01-8,50 (м, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,68 (уш.с, 1H).

Соединение 59: N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



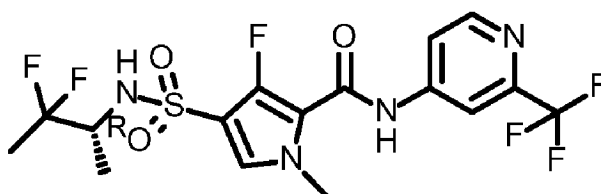
Соединение **59** получали подобно тому, как описано для соединения **58**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Соединение **59** (127 мг) очищали посредством преп. HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, ACN). Способ D: время удерживания: 1,76 минуты масса/заряд: 423 (M-H)⁻ Точная масса: 424,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,55 (с, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,55 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,59–7,62 (м, 1H), 7,78–7,85 (м, 1H), 7,93–8,63 (м, 1H), 8,29 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,42 (уш.с, 1H).

Синтез (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина

(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (30 г, 159 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (17,5 г, 178 ммоль), HATU (74 г, 195 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (30 г, 232 ммоль) растворяли в DMF (300 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в CH_2Cl_2 (500 мл) и промывали солевым раствором (3×200 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием петролейный эфир:EtOAc 2:1 в качестве элюента с получением трет-бутил N-[(1R)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксо-этил]карбамата (28,9 г). Трет-бутил N-[(1R)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксо-этил]карбамат растворяли в THF (300 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям метилмагния бромид 3,0 М в диэтиловом эфире (85 мл, 255 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 15 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои

высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-N-[(1R)-1-метил-2-оксо-пропил]карбамата (18,9 г). К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутил-N-[(1R)-1-метил-2-оксо-пропил]карбамата (10 г, 53,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли по каплям бис(2-метоксиэтил)аминотрифторид (18,9 г, 117,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 часов при -78°C . Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента петролейный эфир – петролейный эфир: EtOAc 1:1 с получением трет-бутил-N-[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамата (6,77 г). Трет-бутил-N-[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]карбамат (6,77 г) растворяли в EtOAc (50 мл). HCl в EtOAc добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали под высоким вакуумом с получением (2R)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида (3,5 г).

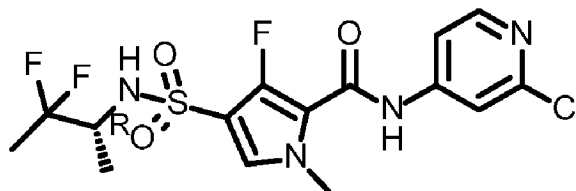
Соединение 60: 4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамойл]-3-фтор-1-метил-N-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **60** (93 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **63**, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 457 (M-H)⁻ Точная масса: 458,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,08 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,56 (с, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,83

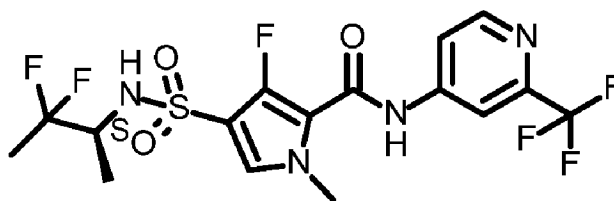
(с, 3H), 7,58 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=5,5$, 2,0 Гц, 1H), 8,00-8,48 (м, 1H), 8,21 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,69 (уш.с, 1H).

Соединение 61: N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 61 (134 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 63, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,76 минуты масса/заряд: 423 (M-H)⁻ Точная масса: 424,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,07 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,55 (с, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,56 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=5,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,89-8,59 (м, 1H), 8,29 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 10,49 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 193,1°C.

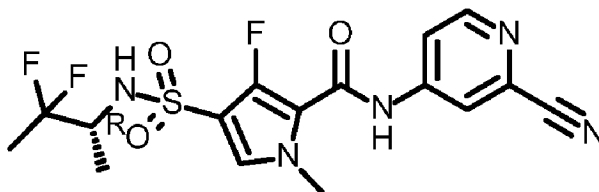
Соединение 62: 4-[[(1S)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-N-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 62 (178 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 58, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 457 (M-H)⁻ Точная масса: 458,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,44-3,64 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 7,58 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=5,6$, 1,9 Гц, 1H), 8,10-

8,28 (м, 2H), 8,65 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,69 (с, 1H).

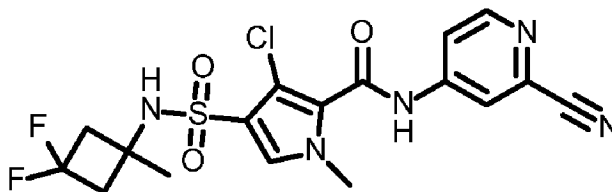
Соединение 63: N-(2-циано-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Этил-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат получали подобно этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату с использованием (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.

Соединение 63 (55 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 18, с использованием этил-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время удерживания: 0,89 минуты масса/заряд: 414 (M-H)⁻ Точная масса: 415,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч/млн 1,07 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,49-3,63 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,59 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=5,6, 2,1$ Гц, 1H), 8,10-8,33 (м, 2H), 8,63 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 10,69 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 203,8°C.

Соединение 64: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид

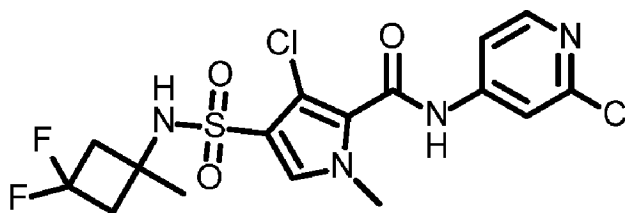


Метил-3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилат получали подобно метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-

карбоксилату с использованием 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида вместо (2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-амина.

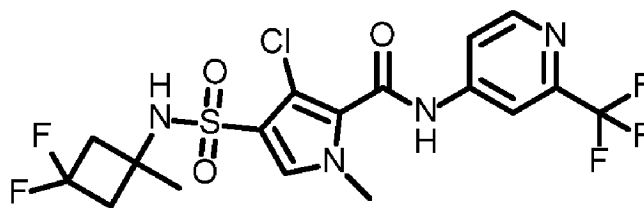
Соединение **64** (131 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **9**, с использованием метил-3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-1-метил-4-[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 442 (М-Н)⁻ Точная масса: 443,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,40 (с, 3H), 2,46-2,60 (м, 2H), 2,81-3,00 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,92 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,17 (уш.с, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,65 (д, J=5,7 Гц, 1H), 11,00 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 206,6°C.

Соединение **65**: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



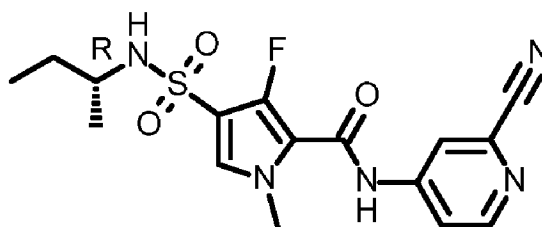
Соединение **65** (184 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 1,04 минуты масса/заряд: 451 (М-Н)⁻ Точная масса: 452,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,40 (с, 3H), 2,46-2,60 (м, 2H), 2,84-3,01 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 7,63 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,16 (уш.с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,87 (уш.с, 1H).

Соединение **66**: 3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-1-метил-N-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиррол-2-карбоксаимид



Соединение **66** (149 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина с дополнительной очисткой посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, ACN). Способ В: время удерживания: 1,03 минуты масса/заряд: 485 (M-H)⁻ Точная масса: 486,0. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,40 (с, 3H), 2,43-2,61 (м, 2H), 2,81-3,02 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 7,71 (с, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 8,16 (уш.с, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,68 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,01 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 200,9°C.

Соединение **67**: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-метил-пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

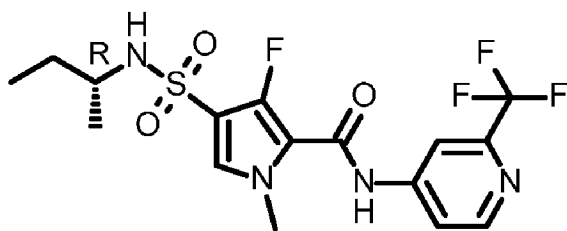


Этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-метил-пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат получали подобно этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату с использованием (R)-(-)-2-аминобутана вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-аминa и при перемешивании в течение ночи при комнатной температуре вместо при температуре рефлюкса.

Соединение **67** (42 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием этил-3-фтор-1-метил-4-

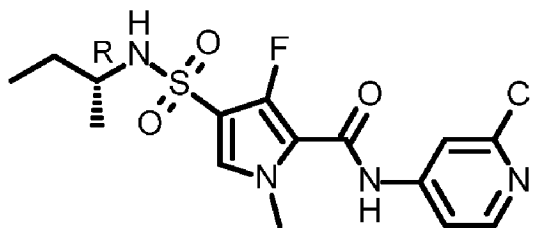
[[(1R)-1-метил-пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4- [[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата. Способ D: время удерживания: 1,71 минуты масса/заряд: 378,1 (M-H)⁻ Точная масса: 379,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,44 (м, 2H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,54 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,7, 2,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,66 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 197,8°C.

Соединение 68: 3-фтор-1-метил-4- [[(1R)-1-метил-пропил] сульфамойл] -N-[2-(трифторметил)-4-пиридил] пиррол-2-карбоксаимид



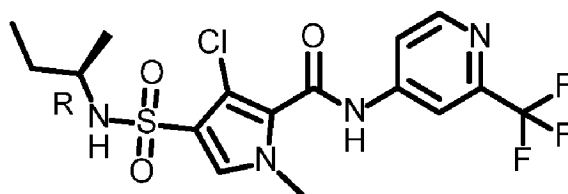
Соединение **68** (178 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **67**, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,90 минуты масса/заряд: 421,1 (M-H)⁻ Точная масса: 422,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,44 (м, 2H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,53 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,67 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 199,6°C.

Соединение **69**: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-
[[(1R) -1-метил-пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **69** (111 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **67**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,79 минуты масса/заряд: 387 (M-H)⁻ Точная масса: 388,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,44 (м, 2H), 3,07-3,18 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,52 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,53 (с, 1H).

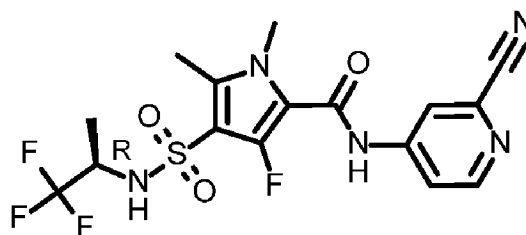
Соединение **70**: 3-хлор-1-метил-4-[[(1R) -1-метил-пропил] сульфамойл] -N-[2-(трифторметил)-4-пиридил] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **70** (178 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **72**, с использованием 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ B: время удерживания: 1,02 минуты масса/заряд: 437 (M-H)⁻ Точная масса: 438,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,79 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,38 (дкв., J=14,6, 7,1 Гц, 2H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 7,47 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,99 (с, 1H).

Соединение **71**: N-(2-циано-4-пиридил)-3-фтор-1,5-диметил-4-

[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

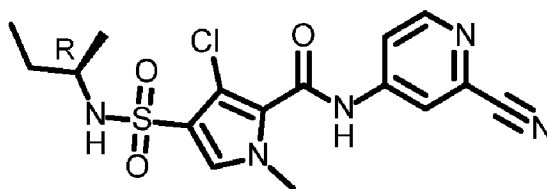


Br₂ (510 мг, 3,191 ммоль), растворенный в HOAc (20 мл), добавляли к этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (1050 мг, 3,03 ммоль) и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли больше Br₂ (0,25 экв.) и раствор нагревали с обратным холодильником в течение еще 1 часа. Добавляли больше Br₂ (0,3 экв.) и реакционной смеси давали возможность достигнуть комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали раствором NaHCO₃, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением этил-5-бром-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,19 г) в виде белого порошка. Способ D: время удерживания: 1,92 минуты масса/заряд: 423,2 (M-H)⁻ Точная масса: 424,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,94-4,07 (м, 1H), 4,28 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 8,88 (д, J=8,8 Гц, 1H). Раствор этил-5-бром-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (963 мг, 2,265 ммоль), тетраметилолова (852,8 мг, 4,53 ммоль) в DMF (7 мл) продували азотом в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (261,7 мг, 0,226 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта

концентрировали с получением этил-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (769 мг) в виде белого рассыпчатого порошка. Способ D: время удерживания: 1,89 минуты масса/заряд: 359,3 (M-H)⁻ Точная масса: 360,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,86-3,98 (м, 1H), 4,26 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Соединение **71** (17 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием этил-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ D: время удерживания: 1,75 минуты масса/заряд: 432 (M-H)⁻ Точная масса: 433,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,86-4,00 (м, 1H), 7,90 (дд, J=5,7, 2,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,69 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 211,8°C.

Соединение **72**: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-1-метил-пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

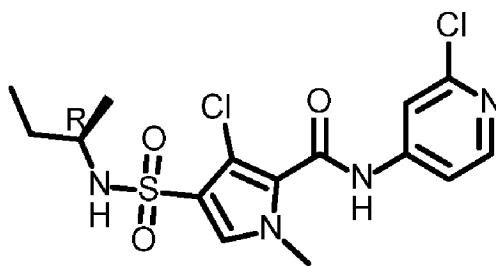


Метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-1-метил-пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат получали подобно этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату с использованием (R)-(-)-2-аминобутана вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин.

Соединение **72** (33 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **9**, с использованием метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-1-метил-пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата вместо этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время

удерживания: 0,90 минуты масса/заряд: 394 (M-H)⁻ Точная масса: 395,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,79 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,38 (дкв., J=14,6, 7,2 Гц, 2H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,92 (м, J=2,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,98 (с, 1H).

Соединение 73: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-1-метил-пропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



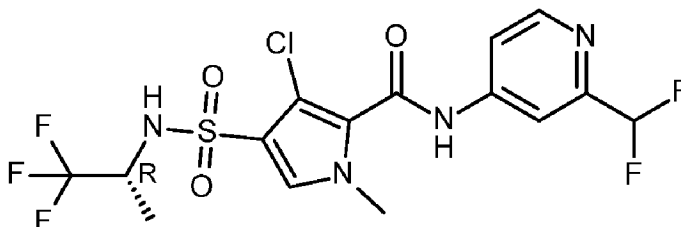
Соединение 73 (178 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 72, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина с дополнительной очисткой посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, ACN). Способ В: время удерживания: 0,95 минуты масса/заряд: 403 (M-H)⁻ Точная масса: 404,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,01 (с, 2H), 1,38 (дкв., J=14,8, 7,2 Гц, 2H), 3,03-3,19 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,58-7,70 (м, 2H), 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,75-10,79 (м, 1H), 10,85 (с, 1H).

Синтез 2 (дифторметил)пиридин-4-амина

В сосуд для обработки под давлением загружали 4-бром-2-(дифторметил)пиридина гидробромид (5 г, 17,31 ммоль), оксид меди(I) (383 мг, 2,6 ммоль), NH₃ (28% в H₂O, 20 мл) и NMP (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Органический слой выделяли, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (4×50 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на

силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением 2-(дифторметил)пиридин-4-амин (2,16 г) в виде прозрачного масла.

Соединение 74: 3-хлор-N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (1 г, 2,87 ммоль) и 2-(дифторметил)пиридин-4-амин (455 мг, 3,15 ммоль) растворяли в сухом THF (15 мл). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (8,6 мл, 8,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением продукта в виде грязно-белого порошка, который перекристаллизовывали из смеси $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ с получением соединения **74** (1,09 г) в виде ярко-белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,88 минуты масса/заряд: 461 $(\text{M}+\text{H})^+$ Точная масса: 460,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 6,94 (т, $J=55,0$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,79 (дд, $J=5,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 8,59 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,93 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 181,0°C.

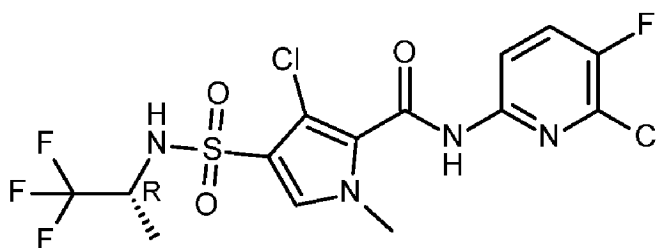
Синтез 6-хлор-5-фторпиридин-2-амин

Раствор 6-хлор-5-фторпиридин-2-аминной кислоты (1 г, 5,7 ммоль), дифенилфосфоразид (1,93 г, 7 ммоль) и триэтиламин (1,73 г, 17 ммоль) в трет-бутиловом спирте (10 мл) нагревали до 80°C в

течение 15 часов. Реакционную смесь промывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного соединения. Полученное очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 3/1) с получением трет-бутил-N-(6-хлор-5-фтор-2-пиридил)карбамата (300 мг).

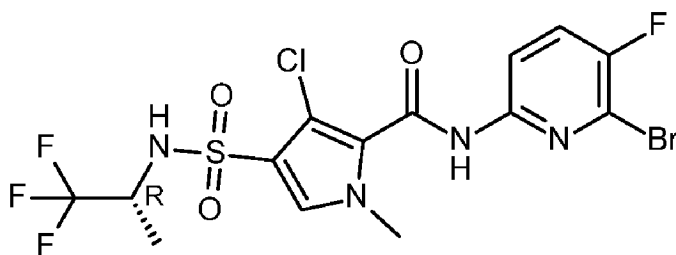
Трет-бутил-N-(6-хлор-5-фтор-2-пиридил)карбамат (2,1 г, 8,51 ммоль) (синтезированный подобно тому, как описано выше) растворяли в MeOH (10 мл). По каплям добавляли HCl в EtOAc (8 мл) и раствор перемешивали в течение 2 часов при 20°C. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с получением 6-хлор-5-фтор-пиридин-2-амина (378 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 7,49 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 6,31 (уш.с, 2H).

Соединение 75: 3-хлор-N-(6-хлор-5-фтор-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



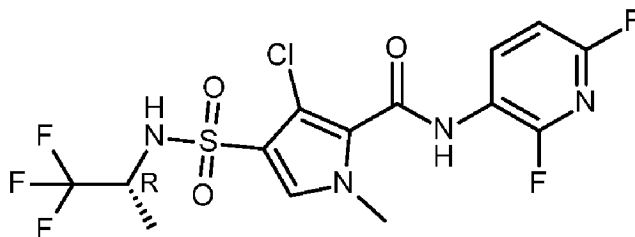
Соединение 75 (121 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 7, с использованием 6-хлор-5-фтор-пиридин-2-амина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 1,08 минуты масса/заряд: 463 $(\text{M}+\text{H})^+$ Точная масса: 462,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,87-4,03 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,96-8,05 (м, 1H), 8,14 (дд, $J=8,9, 3,2$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 11,11 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 183,5°C.

Соединение 76: N-(6-бром-5-фтор-2-пиридил)-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



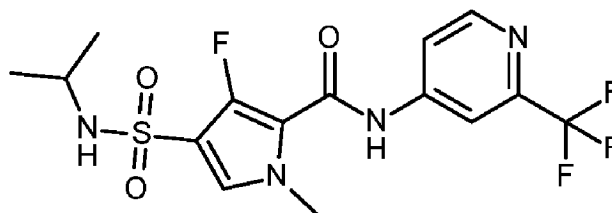
Соединение **76** (118 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 6-бром-5-фтор-пиридин-2-амина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 1,09 минуты масса/заряд: 507 (M+H)⁺ Точная масса: 506,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,88-4,01 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,94 (дд, J=8,9, 7,6 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,8, 3,3 Гц, 1H), 8,45 (уш.с, 1H), 11,14 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 175,5°C.

Соединение **77**: 3-хлор-N-(2,6-дифтор-3-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



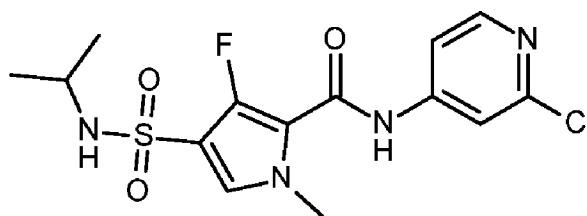
Соединение **77** (1,9 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 2,6-дифторпиридин-3-амина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,96 минуты масса/заряд: 445 (M-H)⁻ Точная масса: 446,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,97 (дкв., J=15,4, 7,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 2,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,36-8,46 (м, 1H), 8,50 (д, J=9,0 Гц, 1H), 10,27 (с, 1H).

Соединение **78**: 3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-N-[2-(трифторметил)-4-пиридил]пиррол-2-карбоксамид



К этил-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-пиррол-2-карбоксилату (200 мг, 0,68 ммоль) и 2-(трифторметил)пиридин-4-амину (133 мг, 0,82 ммоль), растворенным в сухом THF (5 мл), по каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (1 мл, 1 М, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (1 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Фракции продукта концентрировали и твердый остаток кристаллизовали из MeOH с получением соединения **78** (100 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,93 минуты масса/заряд: 409 $(\text{M}+\text{H})^+$ Точная масса: 408,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,06 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 3,32-3,40 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,53 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=5,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,68 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 240,9°C.

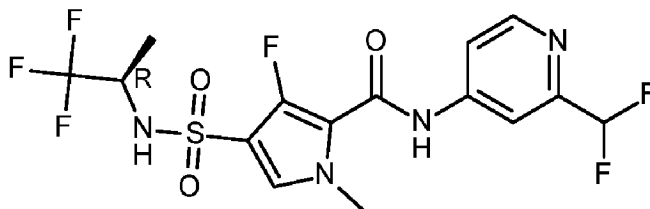
Соединение **79**: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



Соединение **79** (100 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **78**, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 2-(трифторметил)пиридин-4-амин. Способ В: время удерживания: 0,85 минуты масса/заряд: 375 $(\text{M}+\text{H})^+$ Точная масса: 374,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,05 (д, $J=6,6$ Гц, 6H),

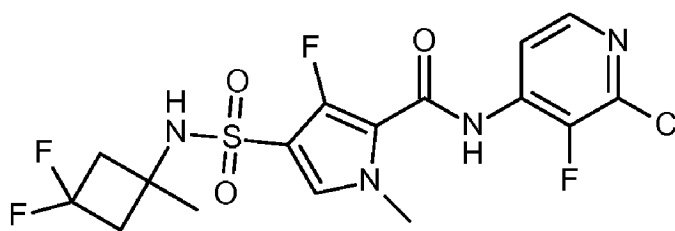
3,27-3,43 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,52 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,54 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 201,7°C.

Соединение 80: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



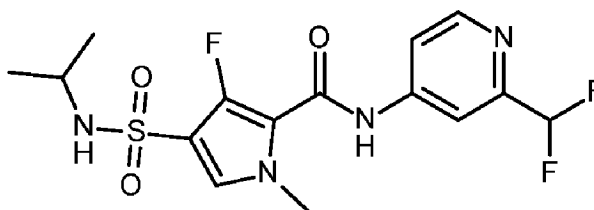
К этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (150 мг, 0,43 ммоль) и 2-(дифторметил)пиридин-4-амину (74,9 мг, 0,52 ммоль), растворенным в сухом THF (5 мл), по каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (1 мл, 1 М, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) (1 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Фракции продукта концентрировали и твердый остаток кристаллизовали из MeOH при добавлении воды с получением соединения **80** (66 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,89 минуты масса/заряд: 445 (M+H)⁺ Точная масса: 444,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 6,92 (т, J=55,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,63 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 194,8°C.

Соединение 81: N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



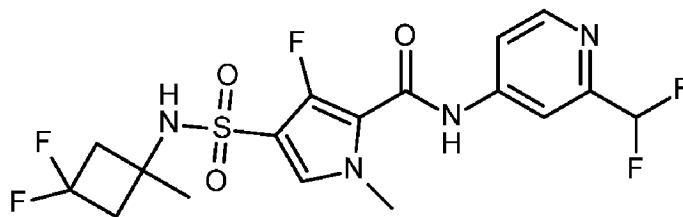
Соединение **81** (62 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,91 минуты масса/заряд: 455 (M+H)⁺ Точная масса: 454,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,52-2,61 (м, 2H), 2,81-2,96 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,60 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 10,22 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 202,7°C.

Соединение **82**: N-[2-(диформетил)-4-пиридил]-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



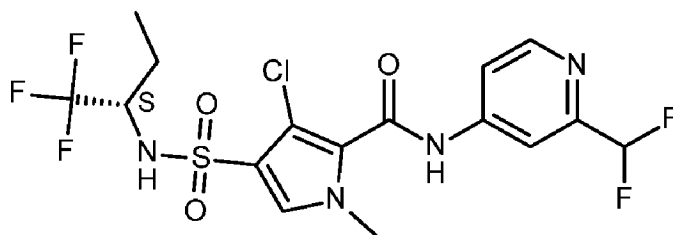
Соединение **82** (100 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **78**, с использованием 2-(диформетил)пиридин-4-амина вместо 2-(триформетил)пиридин-4-амина. Способ D: время удерживания: 1,68 минуты масса/заряд: 391 (M+H)⁺ Точная масса: 390,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,06 (д, J=6,6 Гц, 6H), 3,27-3,42 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 6,92 (т, J=55,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 197,3°C.

Соединение **83**: 4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **83** (65 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,75 минуты масса/заряд: 453 (M+H)⁺ Точная масса: 452,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,43 (с, 3H), 2,52-2,60 (м, 2H), 2,81-2,97 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 6,92 (т, J=54,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 196,3°C.

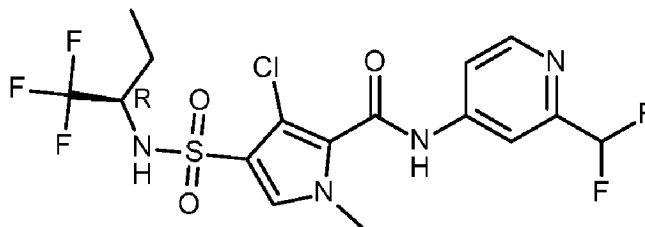
Соединение **84**: 3-хлор-N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1S) -1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **84** (116 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **37**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,81 минуты масса/заряд: 475 (M+H)⁺ Точная масса: 474,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,45-1,60 (м, 1H), 1,61-1,74 (м, 1H), 3,72-3,83 (м, 4H), 6,93 (т, J=54,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,79 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,90 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик:

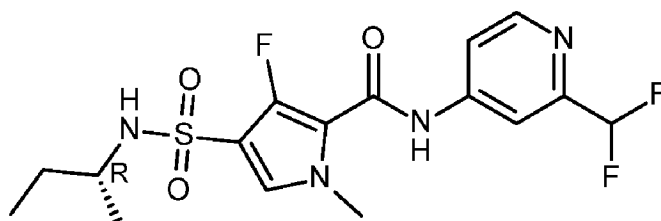
182,8°C.

Соединение 85: 3-хлор-N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **85** (116 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **38**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,85 минуты масса/заряд: 475 (M+N)⁺ Точная масса: 474,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,46-1,59 (м, 1H), 1,61-1,73 (м, 1H), 3,71-3,82 (м, 4H), 6,93 (т, J=55,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,90 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 183,0°C.

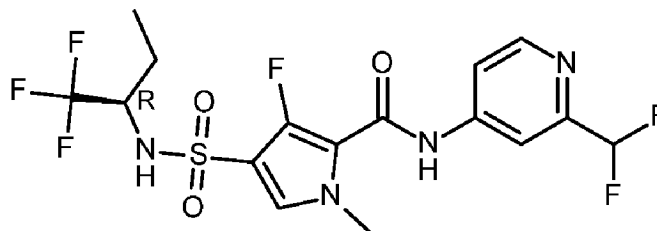
Соединение 86: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-метил-пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **86** (111 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **67**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,77 минуты масса/заряд: 405 (M+N)⁺ Точная масса: 404,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,44 (м, 2H), 3,07-3,19 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 6,92 (т, J=55,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 8,04 (д,

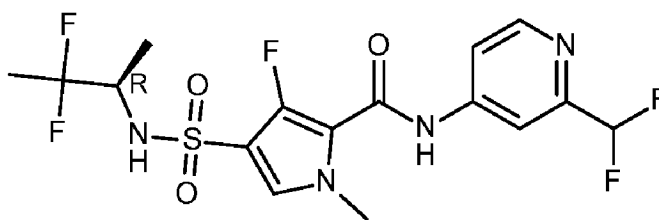
$J=1,8$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,58 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 175,6°C.

Соединение 87: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-(трифторметил) пропил] сульфоамид] пиррол-2-карбоксамида



Соединение **87** (77 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **31**, с использованием 2-(дифторметил) пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,83 минуты масса/заряд: 459 (M+H)⁺ Точная масса: 458,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,79 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,43-1,57 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 1H), 3,71-3,86 (м, 4H), 6,92 (т, $J=55,2$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 10,61 (с, 1H).

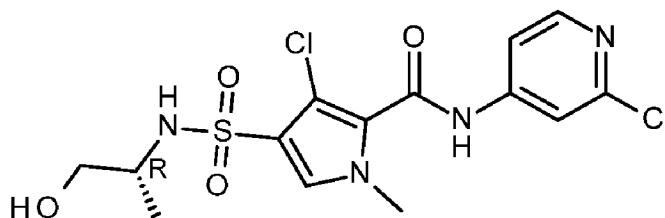
Соединение 88: 4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил] сульфоамид] -N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамида



Соединение **88** (50 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **63**, с использованием 2-(дифторметил) пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ B: время удерживания: 0,88 минуты масса/заряд: 441 (M+H)⁺ Точная масса: 440,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,07 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,46-3,64 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 6,92 (т, $J=55,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=5,2$, 1,4

Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,61 (с, 1H).

Соединение 89: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2-гидрокси-1-метил-этил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



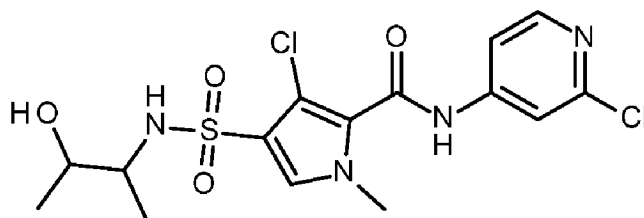
Метил-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (5 г, 28,8 ммоль) и 4-амино-2-хлорпиридин (3,97 г, 30,24 ммоль) растворяли в THF (50 мл). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (43,2 мл, 1 М, 43,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (4 мл, 1 М, 4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли насыщ. NH_4Cl (водн.) (20 мл) и органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток растирали в ACN и DIPE, а затем высушивали под вакуумом с получением 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамида (4,3 г) в виде бледно-розового твердого вещества. Фильтрат выпаривали досуха и очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением второй порции 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамида в виде белого порошка (1,5 г) после растирания с DIPE. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч/млн 3,75 (с, 3H), 6,23 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,51 (с, 1H).

3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид (5,8 г, 21,5 ммоль) растворяли в хлорсульфоновой кислоте (25 г, 215 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали возможность достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили в 200 мл ледяной воды, фильтровали, растирали с DIPE с получением липкого твердого

вещества. Полученное очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением 4-хлор-5-[(2-хлор-4-пиридил) карбамоил]-1-метил-пиррол-3-сульфонилхлорида (5,93 г) в виде белого порошка.

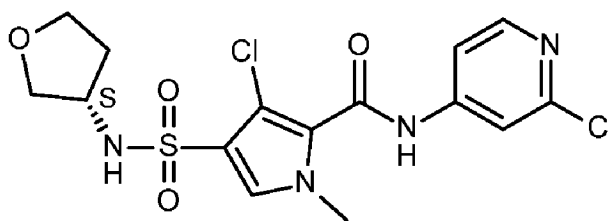
4-Хлор-5-[(2-хлор-4-пиридил) карбамоил]-1-метил-пиррол-3-сульфонилхлорид (150 мг, 0,41 ммоль), D-аланинол (45,9 мг, 0,61 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 0,75 г/мл, 1,02 ммоль) растворяли в ACN (5 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **89** (152 мг) в виде белого порошка после растирания с DIPE. Способ В: время удерживания: 0,70 минуты масса/заряд: 407 (M+N)⁺ Точная масса: 406,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,02 (д, J=6,2 Гц, 3H), 3,09-3,22 (м, 2H), 3,33-3,40 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 4,69 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=5,6, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,87 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 172,5°C.

Соединение **90**: (+/-)-3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[(2-гидрокси-1-метил-пропил) сульфамойл]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



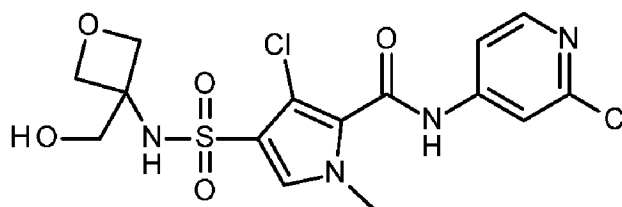
Соединение **90** (157 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **89**, с использованием 3-амино-2-бутанола вместо D-аланинола. Способ В: время удерживания: 0,74 минуты масса/заряд: 421 (M+N)⁺ Точная масса: 420,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 0,92-1,02 (м, 6H), 2,92-3,19 (м, 1H), 3,42-3,61 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 4,52-4,56 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,60-7,67 (м, 2H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,86 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 187,8°C.

Соединение **91**: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



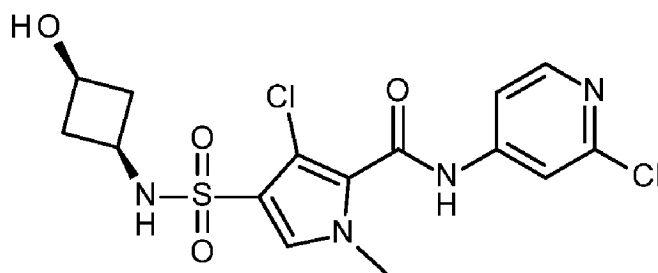
Соединение **91** (112 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **89**, с использованием (S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида вместо D-аланинола. Способ В: время удерживания: 0,75 минуты масса/заряд: 419 (M+H)⁺ Точная масса: 418,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,77 (тд, J=12,5, 5,8 Гц, 1H), 1,92-2,06 (м, 1H), 3,46 (дд, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 3,62 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1H), 3,67-3,77 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 7,62 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,88 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 226,5°C.

Соединение **92**: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



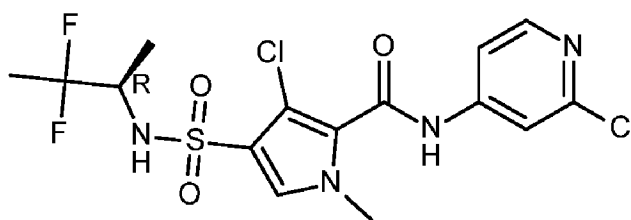
Соединение **92** (109 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **89**, с использованием (3-аминооксетан-3-ил)метанола вместо D-аланинола. Способ В: время удерживания: 0,66 минуты масса/заряд: 435 (M+H)⁺ Точная масса: 434,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 3,58 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,41 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,58 (д, J=6,4 Гц, 2H), 5,16 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,90 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 202,7°C.

Соединение **93**: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[(3-гидроксициклобутил)сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **93** (143 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **89**, с использованием цис-3-аминоциклобутанола гидрохлорида вместо D-аланинола. Способ В: время удерживания: 0,69 минуты масса/заряд: 419 (M+H)⁺ Точная масса: 418,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,69–1,80 (м, 2H), 2,28–2,38 (м, 2H), 3,06–3,18 (м, 1H), 3,65–3,75 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 5,02 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,58–7,65 (м, 2H), 7,79–7,86 (м, 2H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,86 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 230,5°C.

Соединение **94**: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид

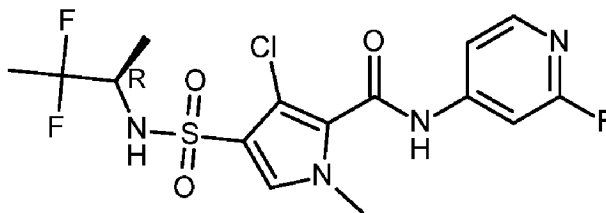


Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (1650 мг, 6,06 ммоль), (2R)-3,3-дифторбутан-2-амин (680 мг, 6,23 ммоль) и молекулярные сита (1 г) распределяли в ACN (10 мл). Добавляли NaHCO₃ (1,57 г, 18,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (1,55 г) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,86 минуты масса/заряд: 343 (M-H)⁻ Точная масса: 344,0.

Метил-3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (150 мг, 0,44

ммоля) и 4-амино-2-хлорпиридин (61,5 мг, 0,48 ммоля) растворяли в THF (5 мл). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (1,31 мл, 1 М, 1,31 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли насыщ. NH_4Cl (водн.) (5 мл) и органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **94** (171 мг) в виде белого порошка после растирания в DIPE. Способ В: время удерживания: 0,93 минуты масса/заряд: 441 (M+H)⁺ Точная масса: 440,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч/млн 1,04-1,11 (м, 3H), 1,57 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,49-3,60 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 7,62 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,87 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 199,5°C.

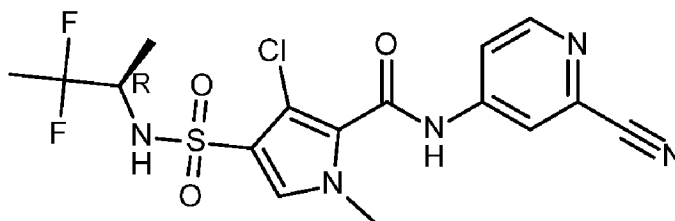
Соединение **95**: 3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **95** (136 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 4-амино-2-фторпиридина вместо 4-амино-2-хлорпиридина. Способ В: время удерживания: 0,89 минуты масса/заряд: 425 (M+H)⁺ Точная масса: 424,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,49-3,61 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 7,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=5,7, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,11 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,94 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 206,5°C.

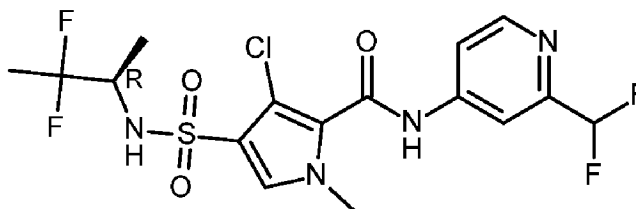
Соединение **96**: 3-хлор-N-(2-циано-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-

дифтор-1-метил-пропил] сульфамойл] -1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



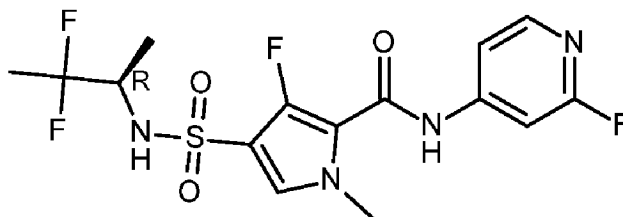
Соединение **96** (84 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 4-аминопиридин-2-карбонитрила вместо 4-амино-2-хлорпиридина. Способ В: время удерживания: 0,88 минуты масса/заряд: 432 (M+H)⁺ Точная масса: 431,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,3 Гц, 3H), 3,49-3,62 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 7,71 (с, 1H), 7,92 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,66 (д, J=5,7 Гц, 1H), 11,01 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 211,9°C.

Соединение **97**: 3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил] сульфамойл] -N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



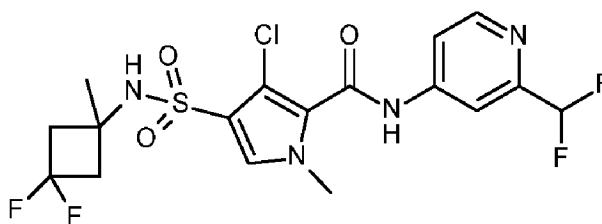
Соединение **97** (137 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-хлорпиридина. Способ В: время удерживания: 0,90 минуты масса/заряд: 457 (M+H)⁺ Точная масса: 456,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,48-3,63 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 6,94 (т, J=54,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,76-7,82 (м, 1H), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,91 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 150,8°C.

Соединение **98**: 4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил] сульфамойл]-3-фтор-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-

карбоксамид

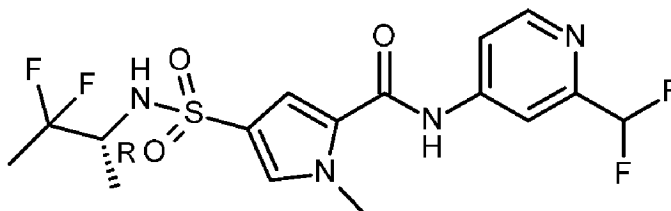
Соединение **98** (70 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **63**, с использованием 4-амино-2-фторпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 0,87 минуты масса/заряд: 409 (M+H)⁺ Точная масса: 408,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,57 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,48-3,60 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,56 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,11 (уш.с, 1H), 8,13 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,64 (уш.с, 1H).

Соединение **99**: 3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-N-[2-(диформетил)-4-пиридил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **99** (207 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с использованием 2-(диформетил)пиридин-4-амина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 0,92 минуты масса/заряд: 469 (M+H)⁺ Точная масса: 468,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,40 (с, 3H), 2,46-2,59 (м, 2H), 2,83-2,92 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 6,94 (т, J=54,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,91 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 200,6°C.

Соединение **100**: 4-[[1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-N-[2-(диформетил)-4-пиридил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



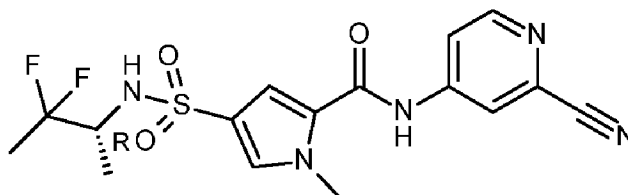
Метил-4-(хлорсульфонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (777 мг, 3,27 ммоль), (2*R*)-3,3-дифторбутан-2-амин (500 мг, 3,43 ммоль), NaHCO_3 (1,15 г, 13,7 ммоль) и молекулярные сита 4Å (3 г) распределяли в ACN (10 мл) и нагревали при 80°C в течение 18 часов в пробирке для применения под давлением. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества на фильтре промывали ACN (2×10 мл). Фильтрат концентрировали и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 60% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: Uptisphere C18 ODB-10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, ACN) с получением метил-4-[[(1*R*)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (660 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,81 минуты масса/заряд: 309 (M-H)⁻ Точная масса: 310,0.

Метил-4-[[(1*R*)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (100 мг, 0,32 ммоль) и 2-(диформетил)пиридин-4-амин (55,7 мг, 0,39 ммоль) растворяли в THF (5 мл). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1,7 мл, 1 М, 1,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (0,4 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл) и объединенные органические слои выпаривали досуха. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в гептане от 0 до 100%. Остаточный неочищенный продукт кристаллизовали из MeOH с получением соединения **100** (40 мг) в виде белого порошка. Способ D: время удерживания: 1,66 минуты масса/заряд: 423 (M+H)⁺ Точная масса: 422,0. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 0,97 (д, $J=7,0$ Гц, 3H),

1,57 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,40-3,66 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 6,91 (т, $J=55,2$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,80 (уш.д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=5,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,56 (с, 1H).

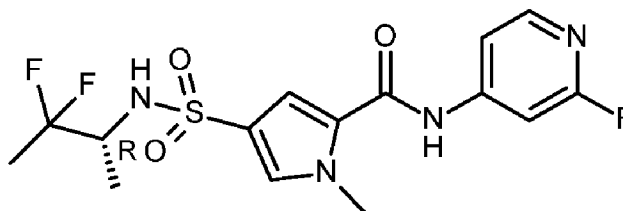
DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 239,7°C.

Соединение 101: N-(2-циано-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 101 (63 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 100, с использованием 4-амино-2-цианопиридина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амина. Способ D: время удерживания: 1,63 минуты масса/заряд: 398 (M+H)⁺ Точная масса: 397,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,97 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,57 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,41-3,59 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 7,46 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=5,6, 2,1$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 10,68 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 206,6°C.

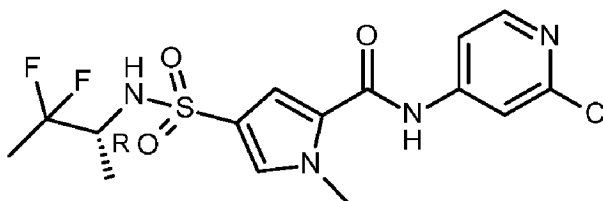
Соединение 102: 4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 102 (13 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 100, с использованием 4-амино-2-фторпиридина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амина. Способ D: время удерживания: 1,64 минуты масса/заряд: 391 (M+H)⁺ Точная масса:

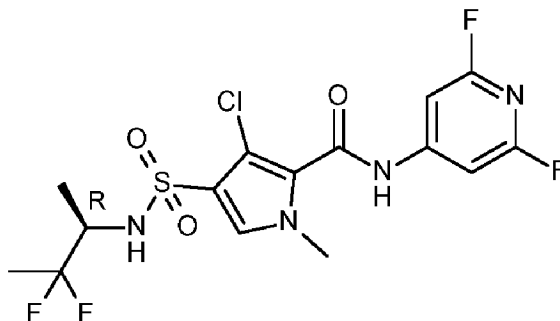
390,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 0,97 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,57 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,42-3,57 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 7,44 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,67 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 234,7°C.

Соединение 103: N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



Соединение 103 (61 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 100, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амин. Способ В: время удерживания: 0,89 минуты масса/заряд: 407 $(\text{M}+\text{H})^+$ Точная масса: 406,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 0,97 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,57 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,42-3,57 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 7,44 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (уш.с, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,89 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 10,53 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 244,8°C.

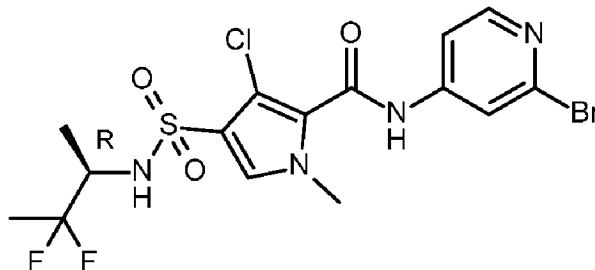
Соединение 104: 3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1,7 мл, 1 М, 1,7 ммоль) к раствору метил-3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (0,2 г,

0,58 ммоль) и 2,6-дифторпиридин-4-амин (83 мг, 0,64 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (насыщ., водн.), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с использованием градиента от гептана до EtOAc. Собранные фракции выпаривали досуха и остаток растворяли в метаноле и добавляли воду. Осадок отфильтровывали и высушивали в печи при 40°C в течение ночи с получением соединения **104** (175 мг) в виде белого твердого вещества. Способ В: время удерживания: 1,03 минуты масса/заряд: 443 (M+H)⁺ Точная масса: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,57 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,49–3,61 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 7,34 (с, 2H), 7,72 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 11,16 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 190,2°C.

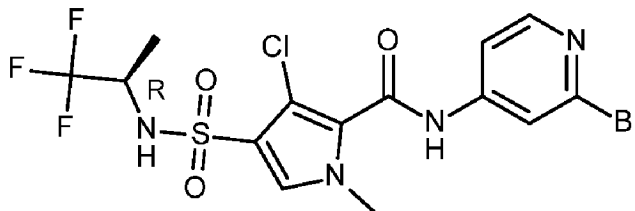
Соединение **105**: N-(2-бром-4-пиридил)-3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **105** (143 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **104**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 2,6-дифторпиридин-4-амин. После перемешивания в течение ночи по каплям добавляли дополнительную аликвоту лития бис(триметилсилил) амида (0,8 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 485 (M+H)⁺ Точная масса: 484,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,57 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,48–3,63 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 7,65

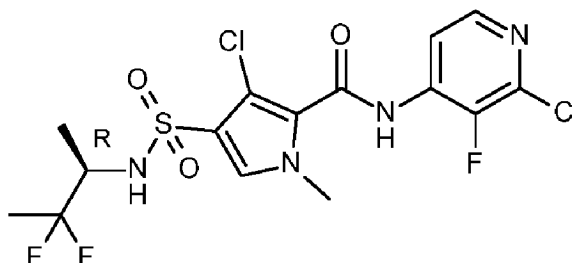
(дд, $J=5,6$, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,96 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 184,2°C.

Соединение 106: N-(2-бром-4-пиридил)-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **106** (286 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **105**, с использованием метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксилата. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 489 (M+H)⁺ Точная масса: 488,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 7,65 (дд, $J=5,6$, 1,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,96 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 10,86 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 208,4°C.

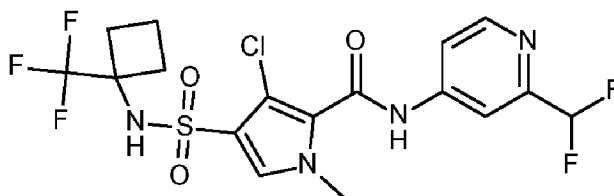
Соединение 107: 3-хлор-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **107** (149 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **104**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 2,6-дифторпиридин-4-амин. После перемешивания в течение ночи по каплям добавляли дополнительную аликвоту лития

бис(триметилсилил) амида (0,9 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Способ В: время удерживания: 1,02 минуты масса/заряд: 459 (M+H)⁺ Точная масса: 458,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,3 Гц, 3H), 3,47-3,62 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,72 (с, 1H), 8,06-8,15 (м, 2H), 8,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 207,1°C.

Соединение 108: 3-хлор-N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

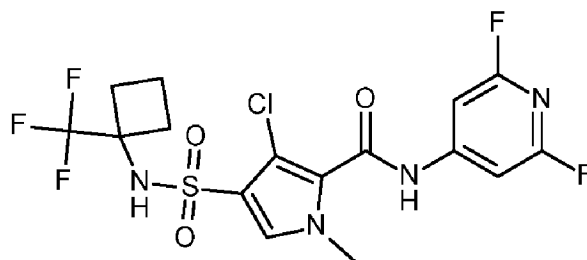


Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (3,00 г, 11,0 ммоль) растворяли в ACN (18 мл) в пробирке для применения под давлением и полученное высушивали порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. Другую пробирку загружали 1-(трифторметил)циклобутан-1-амином (2,30 г, 16,5 ммоль) и NaHCO₃ (2,78 г, 33,1 ммоль) и полученное диспергировали в ACN (2 мл) и высушивали порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. Полученное добавляли в пробирку для применения под давлением, которую продували азотом, закрывали и перемешивали в нагревательном блоке при 80°C в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали DCM. Фильтрат выпаривали досуха и остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (2,03 г). Способ В: время удерживания: 0,98 минуты масса/заряд: 373 (M-H)⁻ Точная масса: 374,0.

Метил-3-хлор-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (200

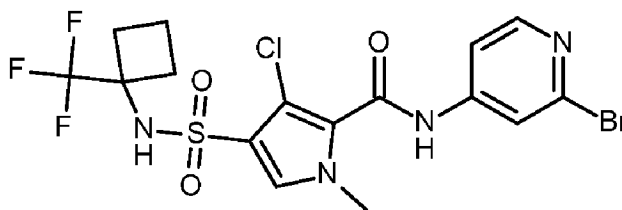
мг, 0,53 ммоль) и 2-(дифторметил)пиридин-4-амин (84,6 мг, 0,59 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Лития бис(триметилсилил)амид (1,7 мл, 1 М, 1,7 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 мл, 1 М, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (2 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл) и объединенные органические слои выпаривали досуха. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в гептане от 0 до 100% с получением белых порошков, которые перекристаллизовывали из смеси метанол/вода с получением соединения **108** (170 мг). Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 487 $(\text{M}+\text{H})^+$ Точная масса: 486,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч/млн 1,75-1,90 (м, 2H), 2,25-2,37 (м, 2H), 2,41-2,50 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 6,94 (т, $J=55,0$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=5,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 10,93 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 230,2°C.

Соединение **109**: 3-хлор-N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



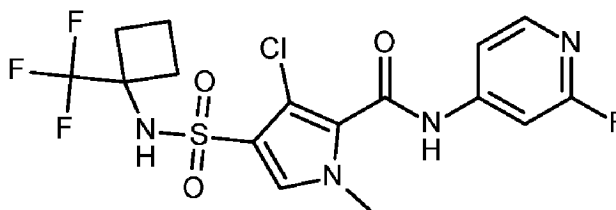
Соединение **109** (200 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **108**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амина. Способ В: время удерживания: 1,09 минуты масса/заряд: 473 $(\text{M}+\text{H})^+$ Точная масса: 472,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч/млн 1,75-1,87 (м, 2H), 2,26-2,37 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 7,35 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 11,17 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 193,1°C.

Соединение 110: N-(2-бром-4-пиридил)-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



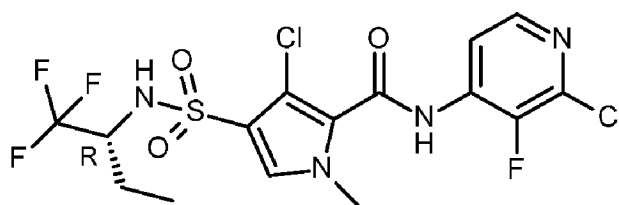
Соединение **110** (138 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **108**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амина. Способ В: время удерживания: 1,04 минуты масса/заряд: 515 (M+H)⁺ Точная масса: 514,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,72-1,89 (м, 2H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 7,66 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 10,86 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 221,2°C.

Соединение 111: 3-хлор-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



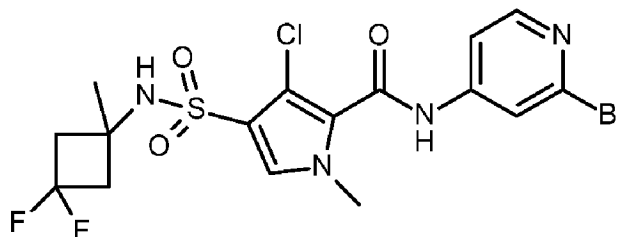
Соединение **111** (190 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **108**, с использованием 4-амино-2-фторпиридина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амина. Способ В: время удерживания: 0,98 минуты масса/заряд: 455 (M+H)⁺ Точная масса: 454,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,77-1,88 (м, 2H), 2,26-2,36 (м, 2H), 2,42-2,50 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 7,47 (уш.д, J=1,5 Гц, 1H), 7,53 (уш.дт, J=5,7, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 10,96 (с, 1H).

Соединение 112: 3-хлор-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(1R)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



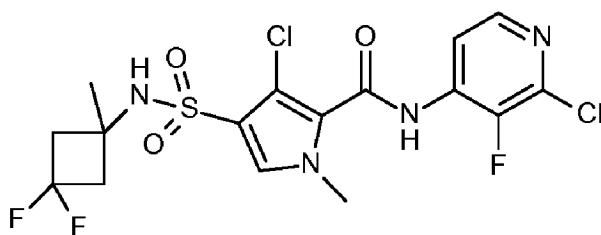
Соединение **112** (116 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **38**, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 1,08 минуты масса/заряд: 477 (M+H)⁺ Точная масса: 476,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,46-1,58 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 1H), 3,70-3,86 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,72 (с, 1H), 8,08 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 220,4°C.

Соединение **113**: N-(2-бром-4-пиридил)-3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



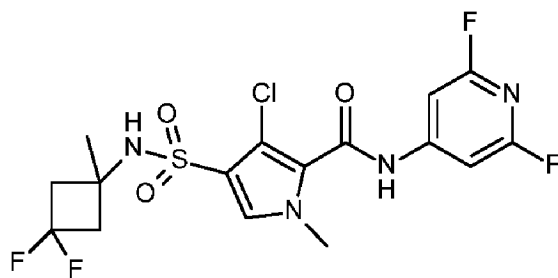
Соединение **113** (243 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 497 (M+H)⁺ Точная масса: 496,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,39 (с, 3H), 2,44-2,59 (м, 2H), 2,83-2,99 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 7,65 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,84 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 205,2°C.

Соединение **114**: 3-хлор-N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



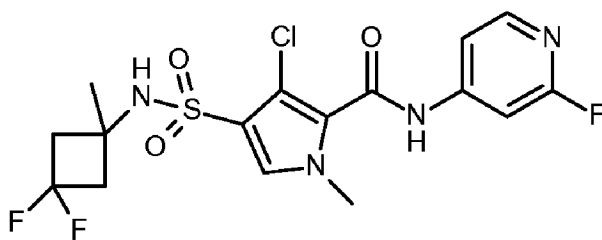
Соединение **114** (63 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 1,05 минуты масса/заряд: 471 (M+H)⁺ Точная масса: 470,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,39 (с, 3H), 2,43-2,59 (м, 2H), 2,84-3,02 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,73 (с, 1H), 8,09 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,23 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,62 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 231,0°C.

Соединение **115:** 3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



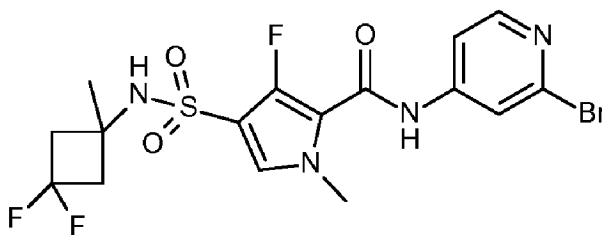
Соединение **115** (185 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 1,06 минуты масса/заряд: 453 (M-H)⁻ Точная масса: 454,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,39 (с, 3H), 2,46-2,59 (м, 2H), 2,83-3,00 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 7,34 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 11,15 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 220,5°C.

Соединение **116:** 3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



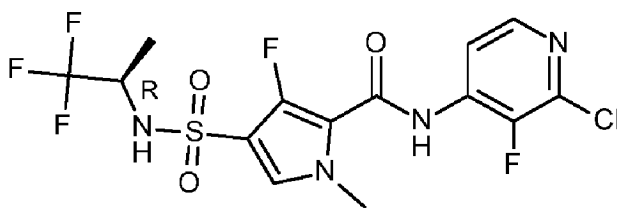
Соединение **116** (164 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с использованием 4-амино-2-фторпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ В: время удерживания: 0,94 минуты масса/заряд: 437 (M+N)⁺ Точная масса: 436,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,39 (с, 3H), 2,47-2,59 (м, 2H), 2,84-3,01 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 7,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=5,7, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,12-8,20 (м, 2H), 10,94 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 217,1°C.

Соединение **117**: N-(2-бром-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **117** (114 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с использованием 2-бромпиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,87 минуты масса/заряд: 481 (M+N)⁺ Точная масса: 480,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,82-2,95 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,57 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,53 (с, 1H).

Соединение **118**: N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



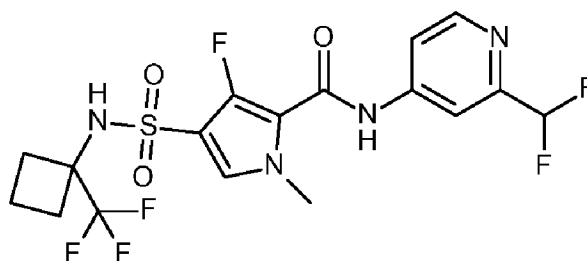
К раствору этил-3-фтор-1-метил-4-{ [(2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]сульфамоил}-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль) в сухом THF (5 мл) при 0°C в инертной атмосфере добавляли 2-хлор-3-фторпиридин-4-амин (78 мг, 0,53 ммоль) и лития бис(триметилсилил)амид (1,6 мл, 1 М, 1,6 ммоль) по каплям. Раствор подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов. Раствор гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали снова EtOAc (20 мл). Объединенные органические составляющие высушивали с безводным NaSO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH) с получением соединения **118** (62 мг) в виде твердого вещества. Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 447 (M+N)⁺ Точная масса: 446,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 7,61 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,03 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,66 (уш.с, 1H), 10,26 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 230,6°C.

Синтез этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата

Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (3,16 г, 10,8 ммоль), 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин (6,03 г, 43,3 ммоль), NaHCO₃ (2,73 г, 32,5 ммоль) и порошкообразные молекулярные сита (4Å) распределяли в ACN (60 мл) и нагревали с обратным холодильником. Через 1 день добавляли 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин (1 экв.) и то же повторяли в день 2. В день 5 реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии. Фильтрат концентрировали и остаток очищали

посредством колоночной хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали in vacuo с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (2,17 г). Фракцию с примесями повторно очищали таким же образом с получением второй порции чистого продукта (492 мг). Способ В: время удерживания: 1,88 минуты масса/заряд: 371 (M-H)⁻ Точная масса: 372,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,76-1,88 (м, 2H), 2,25-2,36 (м, 2H), 2,38-2,48 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,28 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H).

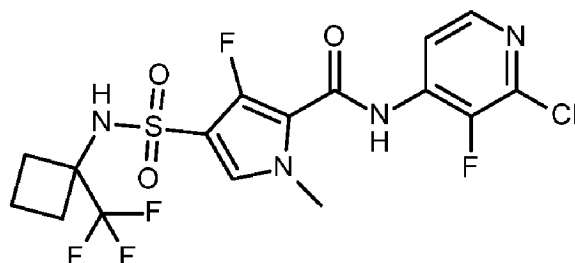
Соединение **119**: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



Лития бис(триметилсилил)амид в THF (2 мл, 1 М, 2 ммоль) добавляли к раствору этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (148 мг, 1,03 ммоль) в THF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, гасили раствором NH₄Cl, разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и остаток растворяли в метаноле (20 мл). Воду добавляли до начала кристаллизации. Соединение **119** (244 мг) отфильтровывали в виде розового порошка. Способ D: время удерживания: 1,85 минуты масса/заряд: 471 (M+H)⁺ Точная масса: 470,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,79-1,91 (м, 2H), 2,27-2,39 (м, 2H), 2,41-2,50 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 6,92 (т, J=55,0

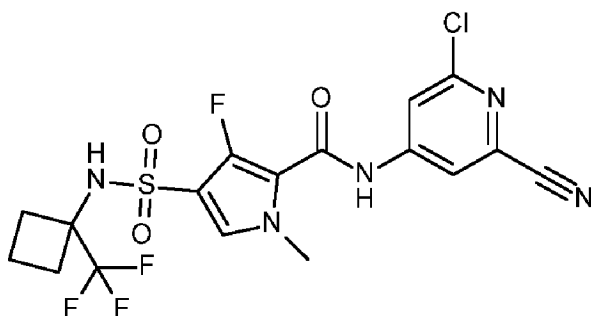
Гц, 1H), 7,58 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 10,63 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 206,2°C.

Соединение 120: N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 120 (244 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 119, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амин вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амин. Способ D: время удерживания: 1,97 минуты масса/заряд: 473 (M+N)⁺ Точная масса: 472,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,79-1,91 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,61 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 10,24 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 218,0°C.

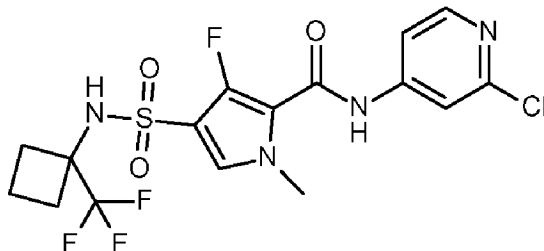
Соединение 121: N-(2-хлор-6-циано-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 121 (19 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 119, с использованием 4-амино-6-хлорпиридин-2-карбонитрила вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амин. Способ D: время удерживания: 2,02 минуты масса/заряд: 480 (M+N)⁺ Точная масса: 479,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,79-1,91 (м,

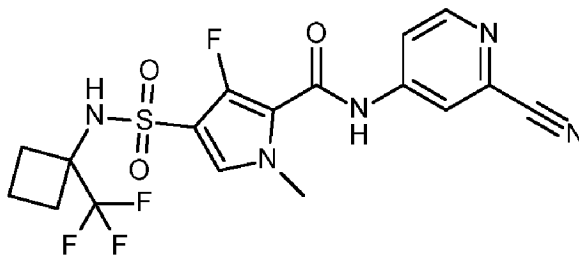
2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,63 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 10,84 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 189,0°C.

Соединение 122: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 122 (155 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 119, с использованием 4-амино-2-хлорпиридина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амин. Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 455 (M+H)⁺ Точная масса: 454,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,74-1,92 (м, 2H), 2,26-2,39 (м, 2H), 2,41-2,48 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,58 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 10,59 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 188,3°C.

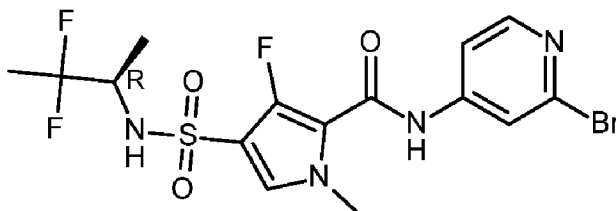
Соединение 123: N-(2-циано-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 123 (71 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 119, с использованием 4-аминопиридин-2-карбонитрила вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амин. Способ В: время удерживания: 0,96 минуты масса/заряд: 446 (M+H)⁺ Точная масса: 445,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,78-1,91 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,48 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,60

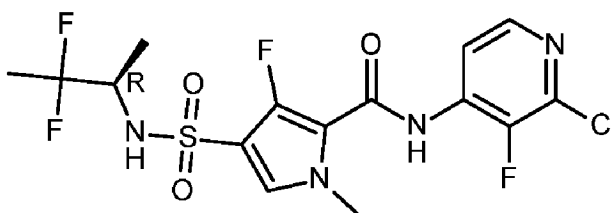
(д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=5,6, 2,1$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,75 (уш.с, 1H), 10,72 (уш.с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 240,5°C.

Соединение 124: N-(2-бром-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



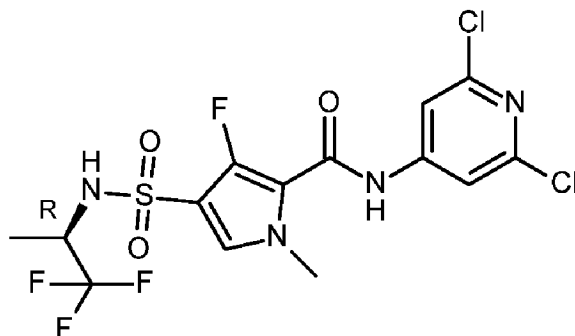
Соединение 124 (218 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 63, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,79 минуты масса/заряд: 469 (M+H)⁺ Точная масса: 468,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,47-3,63 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,57 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=5,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,53 (с, 1H). DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 190,5°C.

Соединение 125: N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



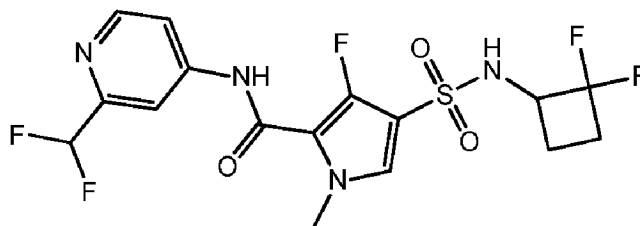
Соединение 125 (195 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 63, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 1,87 минуты масса/заряд: 443 (M+H)⁺ Точная масса: 442,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,3$ Гц, 3H), 3,48-3,63 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 7,60 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,04 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,18-8,26 (м, 2H), 10,21 (с, 1H).

Соединение 126: N-(2,6-дихлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **126** (136 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **18**, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амин вместо 4-амино-2-цианопиридина. Способ D: время удерживания: 2,02 минуты масса/заряд: 463 (M+H)⁺ Точная масса: 462,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 7,63 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 8,67 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,70 (с, 1H).

Соединение 127: 4-[(2,2-дифторциклобутил)сульфамоил]-N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



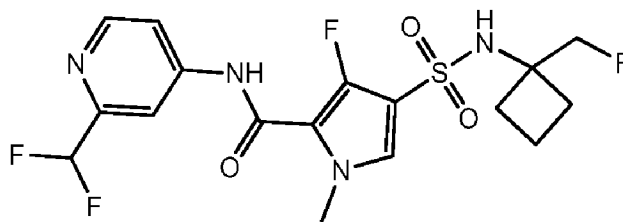
Смесь этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата

(360 мг, 1,34 ммоль), 2,2-дифторциклобутан-1-амин гидрохлорида (коммерчески доступного от Enamine Building Blocks, EN300-89718, 201,2 мг, 1,401 ммоль) NaHCO₃ (336 мг, 4,0 ммоль), ацетонитрила (20 мл), молекулярных сит 4Å (300 мг) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с использованием градиента от 10 до

100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением этил-4-[(2,2-дифторциклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата в виде светло-желтого масла (424 мг), которое затвердевало при отстаивании. Способ D: время удерживания: 1,68 минуты масса/заряд: 339,0 (M-H)⁻ Точная масса: 340,1. Лития бис(триметилсилил)амид (2,33 мл, 1 М в THF, 2,33 ммоль) добавляли к этил-4-[(2,2-дифторциклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилату (198 мг, 0,582 ммоль), 2-(дифторметил)пиридин-4-амин (109 мг, 0,756 ммоль) к THF (3 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl, разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и высушивали *in vacuo* в течение ночи при 50°C с получением соединения **127** (208 мг) в виде белого порошка. Способ D: время удерживания: 1,72 минуты масса/заряд: 437,1 (M-H)⁻ Точная масса: 438,1.

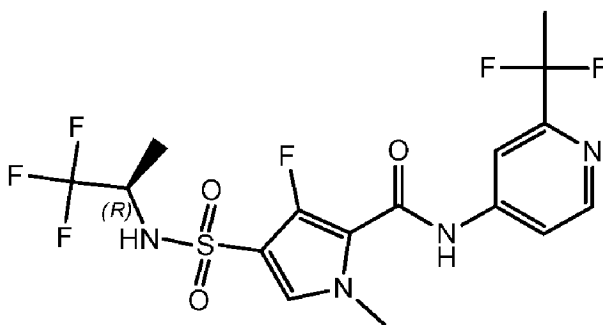
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,57-1,71 (м, 1H), 2,00-2,12 (м, 1H), 2,18-2,32 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,06-4,20 (м, 1H), 6,92 (т, J=56,1 Гц, 1H), 7,54 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,61 (с, 1H). Соединение **127** (183 мг) разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH с 0,4% iPrNH₂), с получением **127a** (первое элюирование, 68 мг) и **127b** (второе элюирование, 68 мг), оба были кристаллизованы из смеси MeOH/вода. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик **127a**: 189,4°C; **127b**: 189,5°C.

Соединение **128**: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-4-[[1-(фторметил)циклобутил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамида



Соединение **128** (89 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **127**, с использованием 1-(фторметил)циклобутанамина гидрохлорида вместо 2,2-дифторциклобутан-1-амина гидрохлорида и при перемешивании в течение 24 часов вместо 2 часов. Способ D: время удерживания: 1,70 минуты масса/заряд: 433,1 (M-H)⁻ Точная масса: 434,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 197,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,69-1,80 (м, 2H), 1,90-1,99 (м, 2H), 2,16-2,27 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,51 (д, J=48,0 Гц, 2H), 6,92 (т, J=54,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=5,2, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 10,59 (с, 1H)

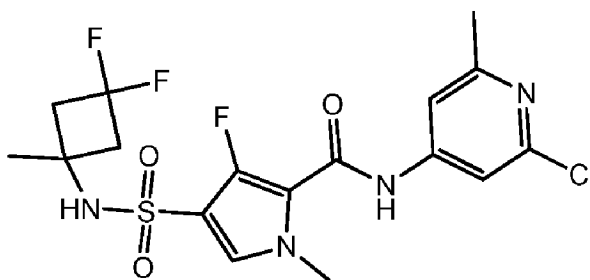
Соединение **129**: N-[2-(1,1-дифторэтил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **129** (162 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **80**, с использованием 2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-амина вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амина. Способ В: время удерживания: 0,96 минуты масса/заряд: 457,0 (M-H)⁻ Точная масса: 458,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H),

1,99 (т, $J=19,0$ Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,92-4,06 (м, 1H), 7,59 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=5,6, 1,9$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,63 (уш.с, 1H), 10,60 (с, 1H).

Соединение 130: N-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



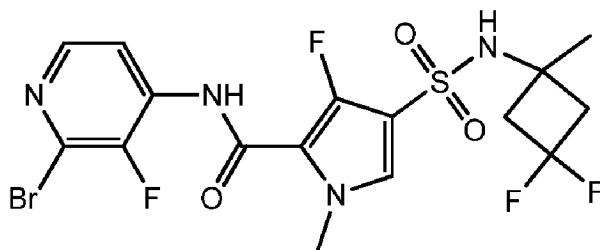
Лития бис(триметилсилил)амид в THF (4,23 мл, 1 М, 4,23 ммоль) добавляли к раствору этил-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (500 мг, 1,41 ммоль) и 2-хлор-6-метил-пиридин-4-амин (316 мг, 1,76 ммоль) в THF (7,6 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь гасили раствором NH_4Cl , разбавляли соевым раствором и экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные экстракты высушивали на Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали. Остаток выкристаллизовывали из изопропанола, кристаллы собирали на фильтре и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **130** (378 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 1,08 минуты масса/заряд: 449,1 (M-H)⁻ Точная масса: 450,1. DSC: От 30 до 300°C при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, пик $217,7^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,79-2,99 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,56 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 10,45 (с, 1H)

Синтез 2-бром-3-фторпиридин-4-амин

2-Бром-3-фторизоникотиновую кислоту (5,33 г, 24,21 ммоль) растворяли в трет-бутиловом спирте (150 мл). Добавляли

триэтиламин (3,69 мл, 26,63 ммоль) и дифенилфосфорилазид (5,31 мл, 24,69 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением требуемого продукта в виде прозрачного масла, которое затвердевало при отстаивании. Трет-бутил-N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)карбамат (6,71 г, 23,05 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл), добавляли HCl (6 М в iPrOH, 75 мл, 450 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между водой (100 мл) и CH₂Cl₂ (100 мл). Водный слой подщелачивали и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин (3,55 г) в виде белого порошка.

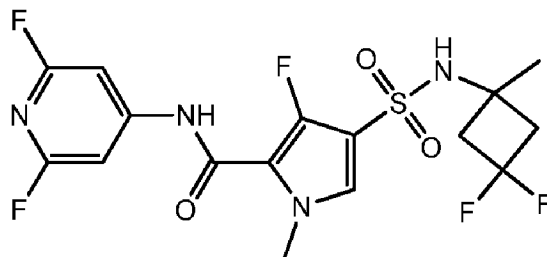
Соединение **131**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **131** (597 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **130**, с использованием 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин вместо 2-хлор-6-метил-пиридин-4-амин. Способ В: время удерживания: 1,11 минуты масса/заряд: 496,9 (М-Н)⁺ Точная масса: 498,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 194,1°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,53-2,62 (м, 2H), 2,89 (кв., J=14,7 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,57 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,04 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,25 (уш.с, 1H), 10,21

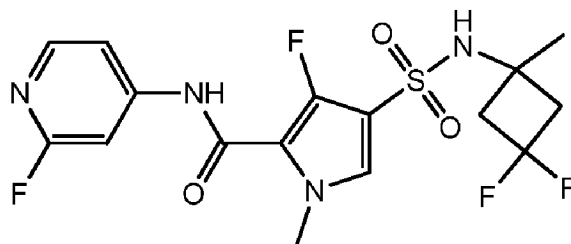
(уш.с, 1H).

Соединение **132:** 4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **132** (135 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **130**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 2-хлор-6-метил-пиридин-4-амина. Соединение **132** кристаллизовали из MeOH/H₂O вместо iPrOH. Способ D: время удерживания: 1,94 минуты масса/заряд: 437,1 (M-H)⁻ Точная масса: 438,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 195,1°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,81-2,95 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,34 (с, 2H), 7,60 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 10,84 (с, 1H).

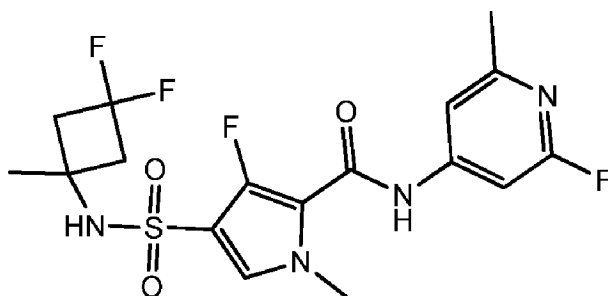
Соединение **133:** 4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **133** (122 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **132**, с использованием 4-амино-2-фторпиридина вместо 4-амино-2,6-дифторпиридина. Способ D: время удерживания: 1,78 минуты масса/заряд: 419,1 (M-H)⁻ Точная масса: 420,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 173,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-

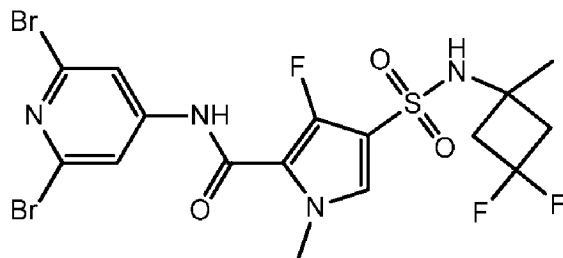
δ_6) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,82-2,95 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,46 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,57 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 10,63 (с, 1H).

Соединение **134**: 4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **134** (115 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **132**, с использованием 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин вместо 4-амино-2,6-дифторпиридина. Способ D: время удерживания: 1,84 минуты масса/заряд: 433,1 (M-H)⁻; Точная масса: 434,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 222,4°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,81-2,96 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,56 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 10,53 (с, 1H)

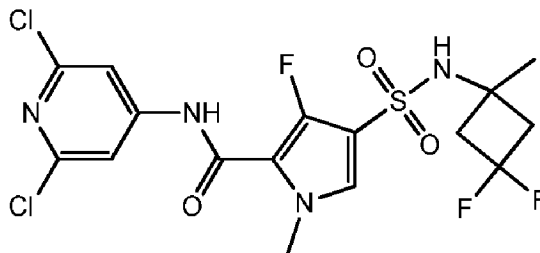
Соединение **135**: N-(2,6-дибром-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **135** (569 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **132**, с использованием 4-амино-2,6-дибромпиридина вместо 4-амино-2,6-дифторпиридина, соединение **135** кристаллизовали из MeOH вместо смеси MeOH/H₂O. Способ D: время

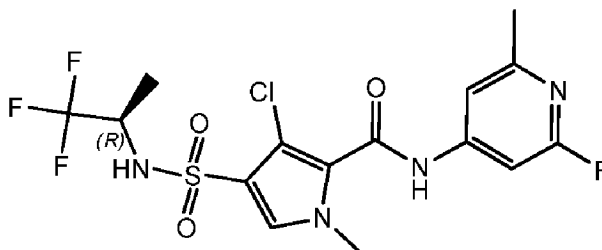
удерживания: 2,11 минуты масса/заряд: 558,9 (M-H)⁻ Точная масса: 559,9. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 233,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,81-2,95 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,60 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,60 (с, 1H).

Соединение 136: N-(2,6-дихлор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид



Соединение 136 (132 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 132, с использованием 4-амино-2,6-дихлорпиридина вместо 4-амино-2,6-дифторпиридина. Способ D: время удерживания: 2,07 минуты масса/заряд: 469,0 (M-H)⁻ Точная масса: 470,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 237,1°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,81-2,95 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,60 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,67 (с, 1H)

Соединение 137: 3-хлор-N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



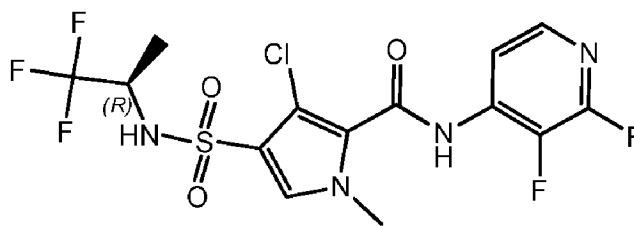
Метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (250 мг, 0,72 ммоль) и 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин (100,4 мг, 0,8 ммоль) растворяли в

THF (5 мл). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (2,15 мл, 1 М, 2,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (5 мл) и объединенные органические слои выпаривали досуха. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в гептане от 0 до 100% с получением соединения **137** (238 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 442,0 (M-H)⁻ Точная масса: 441,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 191,5°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 1,20 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,93-4,05 (м, 1H), 7,27 (уш.с, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,54 (уш.с, 1H), 10,86 (уш.с, 1H).

Синтез 2,3-дифторпиридин-4-амин гидрохлорида

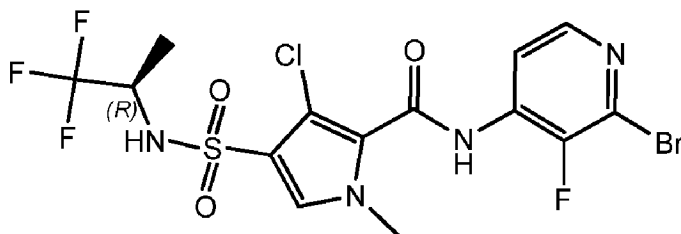
2,3-Дифторпиридин-4-карбоновую кислоту (923 мг, 5,8 ммоль) растворяли в трет-бутиловом спирте (50 мл). Добавляли триэтиламин (0,88 мл, 6,38 ммоль) и дифенилфосфорилазид (1,27 мл, 5,92 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением требуемого продукта в виде прозрачного масла. Трет-бутил N-(2,3-дифтор-4-пиридил)карбамат (1,2 г, 5,21 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл), добавляли HCl (6 М в $i\text{PrOH}$) (20 мл, 120 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 2,3-дифторпиридин-4-амин гидрохлорида (620 мг) в виде белого порошка.

Соединение **138**: 3-хлор-N-(2,3-дифтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамойл]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **138** (163 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 2,3-дифторпиридин-4-амин гидрохлорида вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин и при перемешивании в течение ночи вместо 3 часов. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение **138** растирали с диизопропиловым эфиром. Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 445,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 446,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 215,1°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,96 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,73 (с, 1H)

Соединение **139**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамойл]пиррол-2-карбоксамид



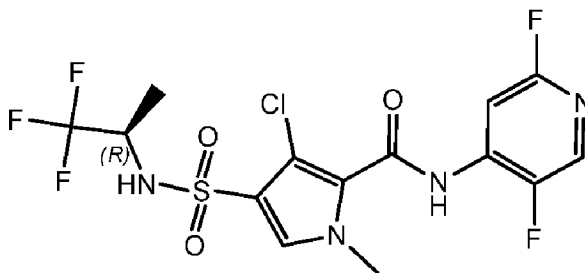
Соединение **139** (88 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин, и при перемешивании в течение ночи вместо 3 часов. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение **139** растирали с диизопропиловым эфиром. Способ В: время удерживания: 1,04 минуты масса/заряд: 506,9 (М-Н)⁻ Точная масса: 507,9. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 203,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,90-4,06 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,09 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,60

(с, 1H)

Синтез 2,5-дифторпиридин-4-амина

2,5-Дифторпиридин-4-карбоновую кислоту (465 мг, 2,92 ммоль) растворяли в трет-бутиловом спирте (25 мл). Добавляли Et₃N (445,7 мкл, 3,22 ммоль) и дифенилфосфорилазид (641 мкл, 2,98 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил N-(2,5-дифтор-4-пиридил)карбамата (537 мг) в виде белого твердого вещества. Трет-бутил N-(2,5-дифтор-4-пиридил)карбамат (537 мг, 2,33 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (25 мл), добавляли HCl (6 М в *i*PrOH) (25 мл, 6 М, 150 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 2,5-дифторпиридин-4-амина гидрохлорида (405 мг) в виде белого порошка.

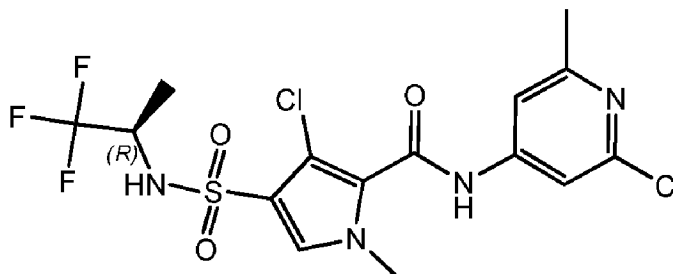
Соединение 140: 3-хлор-N-(2,5-дифтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамойл]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **140** (161 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 2,5-дифторпиридин-4-амина гидрохлорида вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амина, и при перемешивании в течение ночи вместо 3 часов. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение **140** растирали с диизопропиловым эфиром. Способ В: время удерживания: 1,01 минуты масса/заряд: 445,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 446,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 197,4°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,93-4,05 (м, 1H), 7,75

(с, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 8,26-8,31 (м, 1H), 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,63 (с, 1H).

Соединение 141: 3-хлор-N-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **141** (68 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 2-хлор-6-метил-пиридин-4-амин вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин, и при перемешивании в течение ночи вместо 3 часов. После колоночной хроматографии на силикагеле, растирания с диизопропиловым эфиром, соединение **141** очищали посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH). Способ В: время удерживания: 1,03 минуты масса/заряд: 457,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 458,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 208,7°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,92-4,04 (м, 1H), 7,49 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,53 (уш.с, 1H), 10,80 (с, 1H).

Синтез 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин

В 500 мл круглодонной колбе с одним горлышком 2-хлор-3-фторизоникотиновую кислоту (25,0 г, 142 ммоль) растворяли в тионилхлориде (300 мл). К раствору добавляли DMF (1 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Раствор концентрировали in vacuo с получением бледно-желтого масла. Масло добавляли к CH₂Cl₂ (130 мл) и охлаждали до 0°C. MeOH (18,3 г, 570 ммоль) добавляли к раствору по каплям. После добавления раствору давали возможность достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный NaHCO₃. pH регулировали до значения

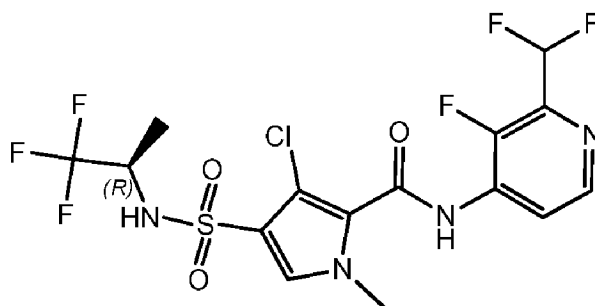
приблизительно 7. Органический слой промывали водой (2×100 мл), соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением метил-2-хлор-3-фтор-пиридин-4-карбоксилата (24,8 г) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

В 500 мл круглодонной колбе с одним горлышком к раствору метил-2-хлор-3-фтор-пиридин-4-карбоксилата (24,8 г, 131 ммоль) в DMF (250 мл) добавляли калия винилтрифторборат (26,3 г, 196 ммоль), карбонат калия (21,7 г, 157 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (9,07 г, 7,85 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали водой (3×200 мл), соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт объединяли со второй такой же партией и очищали на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир 0%-20%) с получением метил-3-фтор-2-винил-пиридин-4-карбоксилата (16 г) в виде коричневого масла.

Метил-3-фтор-2-винил-пиридин-4-карбоксилат (16 г, 88,3 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (200 мл) и охлаждали до -78°C . Барботировали озон (15 фунтов/кв. дюйм) через раствор при -78°C , пока сохранялся синий цвет избытка озона. Азот барботировали через раствор в течение 1 минуты для продувки избыточного озона, затем добавляли диметилсульфид (40 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Раствор промывали водой (2×150 мл) и соевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир 20%-40%) с получением метил-3-фтор-2-формил-пиридин-4-карбоксилата (7,8 г) в виде желтого масла. В 500 мл круглодонной колбе с одним горлышком к раствору метил-3-фтор-2-формил-пиридин-4-карбоксилата (7,8 г, 42,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) и этанола (0,2 мл) по каплям добавляли BAST (25 г, 113 ммоль) при 0°C . После добавления раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Воду (150 мл) добавляли к раствору при 0°C . Смесь

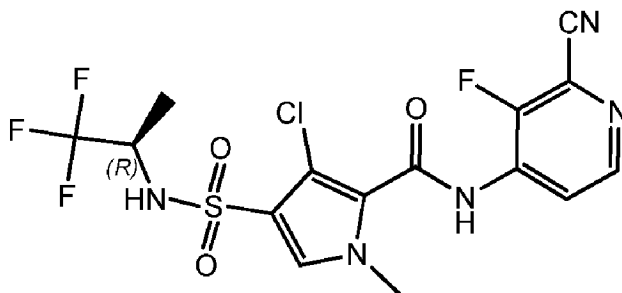
экстрагировали CH_2Cl_2 (2×150 мл). Органический слой промывали водой (150 мл), соевым раствором, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-карбоксилата (3,5 г). В 100 мл круглодонной колбе с одним горлышком к раствору метил-2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-карбоксилата (3,5 г, 17,1 ммоль) в THF (32 мл) добавляли раствор LiOH (2,04 г, 85,3 ммоль) в воде (8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли путем добавления раствора лимонной кислоты. Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-карбоновой кислоты (1,31 г) без дополнительной очистки. В 100 мл круглодонной колбе с одним горлышком к раствору 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-карбоновой кислоты (1,31 г, 6,85 ммоль) в трет-бутиловом спирте добавляли триэтиламин (1,39 г, 13,7 ммоль) и дифенилфосфорилазид (2,26 г, 8,23 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Добавляли раствор NaOH (20 мл, 1 М, водн.) и CH_2Cl_2 (50 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Полученное очищали с помощью HPLC с получением трет-бутил-N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]карбамата (400 мг). В 100 мл круглодонной колбе с одним горлышком добавляли HCl в трет-бутил-N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]карбамат (400 мг, 1,53 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в воде и лиофилизировали с получением 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин гидрохлорида (140 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 8,06 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=52,6$ Гц, 1H), 7,05–6,98 (м, 1H)

Соединение **142**: 3-хлор-N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **142** (77 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин гидрохлорида вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение **142** кристаллизовали из CH_2Cl_2 /диизопропилового эфира и растирали с диизопропиловым эфиром. Способ D: время удерживания: 1,83 минуты масса/заряд: 477,0 (M-H)⁻ Точная масса: 478,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 182,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,93-4,03 (м, 1H), 7,16 (т, J=53,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,26 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,62 (с, 1H)

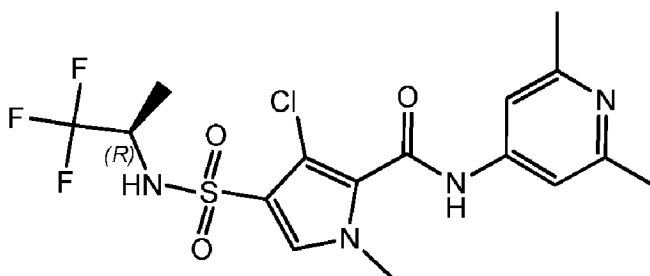
Соединение **143**: 3-хлор-N-(2-циано-3-фтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



В 10 мл сосуд для микроволновой обработки загружали соединение **139** (полученное подобно тому как описано выше, 200 мг, 0,39 ммоль), цианид цинка (23 мг, 0,2 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (29 мг, 0,039 ммоль) и DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 минут при 160°C. Реакционную смесь выпаривали досуха, загружали в картридж с силикагелем и применяли градиент от гептана до EtOAc с получением соединения **143** (57 мг) в виде

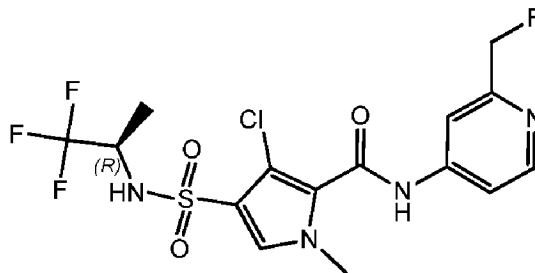
грязно-белого порошка после кристаллизации из смеси MeOH:вода. Способ В: время удерживания: 1,07 минуты масса/заряд: 452,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 453,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 192,6°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,99 (дд, J=15,5, 7,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,39 (дд, J=6,3, 5,4 Гц, 1H), 8,52-8,57 (м, 2H), 10,82 (с, 1H).

Соединение **144**: 3-хлор-N-(2,6-диметил-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **144** (188 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 2,6-диметилпиридин-4-амин вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение **144** растирали с диизопропиловым эфиром и кристаллизовали из MeOH/H₂O. Способ В: время удерживания: 0,96 минуты масса/заряд: 437,1 (М-Н)⁻ Точная масса: 438,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 201,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,39 (с, 6H), 3,77 (с, 3H), 3,98 (дд, J=15,7, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,68 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,51 (уш.с, 1H).

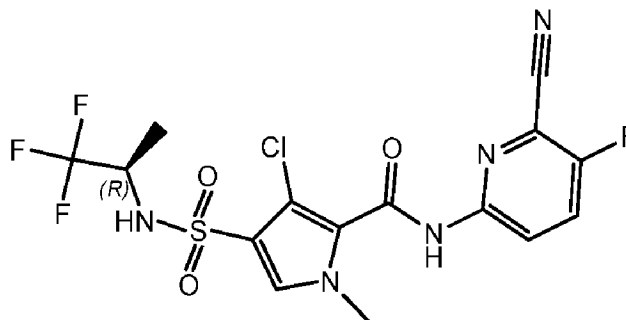
Соединение 145: 3-хлор-N-[2-(фторметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (400 мг, 0,57 ммоль) и (4-аминопиридин-2-ил)метанол (157 мг, 1,26 ммоль) растворяли в сухом THF (5 мл). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (3,4 мл, 1 М, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением 3-хлор-N-[2-(гидроксиметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (249 мг) в виде грязно-белого порошка после растирания с диизопропиловым эфиром. Способ В: время удерживания: 0,81 минуты масса/заряд: 439 (М-Н)⁺ Точная масса: 440,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 4,53 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,42 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=5,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,79 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,50 (уш.с, 1H), 10,69 (с, 1H). DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 233,9°C. 3-хлор-N-[2-(гидроксиметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид (181 мг, 0,41 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли (диэтиламино)серы трифторид (108,5 мкл, 0,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной

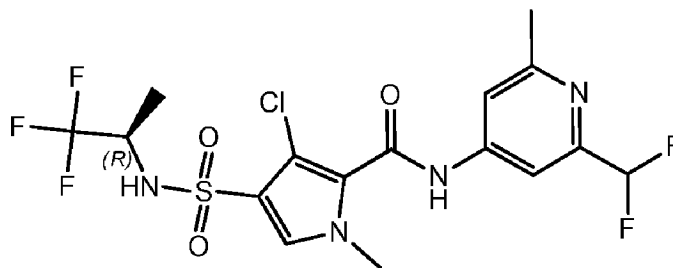
температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством преп. HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH) с получением 3-хлор-N-[2-(фторметил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (11,2 мг). Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 441,1 (М-Н)⁻ Точная масса: 442,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,39 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,93-3,99 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 5,49 (д, J=46,9 Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 8,52 (д, J=5,3 Гц, 1H).

Соединение 156: 3-хлор-N-(6-циано-5-фтор-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **76** (100 мг, 0,2 ммоль, цианид цинка (11,56 мг, 0,098 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (14,5 мг, 0,02 ммоль) распределяли в DMF (4 мл) и нагревали микроволновым излучением в течение 15 минут при 160°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством преп. HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH) с получением соединения **156** (39 мг). Способ В: время удерживания: 1,03 минуты масса/заряд: 452,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 453,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,95 (дт, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,14 (дд, J=9,1, 8,5 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H)

Соединение 177: 3-хлор-N-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-

этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид

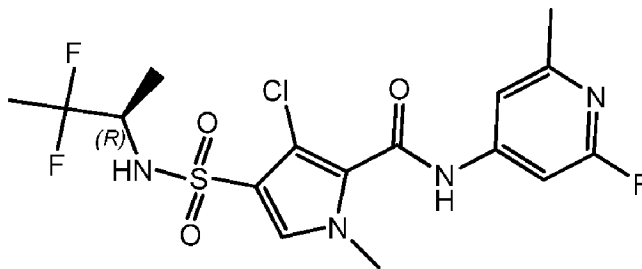
Соединение **177** (72 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 2-(дифторметил)-6-метил-пиридин-4-амин вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин и при перемешивании в течение ночи вместо 3 часов. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение **177** кристаллизовали из 1/1 MeOH/H₂O. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 473,0 (M-H)⁻ Точная масса: 474,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 201,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,50 (м, 3H, под сигналом DMSO), 3,79 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 6,88 (т, J=55,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 10,83 (с, 1H).

Синтез 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин

В высушенную в печи пробирку под давлением добавляли 4-бром-2-метил-пиридин (6 г, 32,79 ммоль) и MeCN (300 мл). При быстром перемешивании раствора сразу же добавляли фторид серебра(II) (14,6 г, 98,4 ммоль). Пробирку закупоривали колпачком, покрытым тефлоном, и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционной смеси давали возможность достигнуть комнатной температуры и выливали в колбу Эрленмейера, содержащую насыщенный водный NaHCO₃ (300 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре и фильтровали через декалит. Твердые вещества промывали диэтиловым эфиром. Слои отделяли и водный слой экстрагировали Et₂O (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали один раз солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением коричневого масла (6 г). Масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 40%) с получением 4-бром-2-фтор-6-метил-пиридина (3450 мг) в виде бесцветного масла.

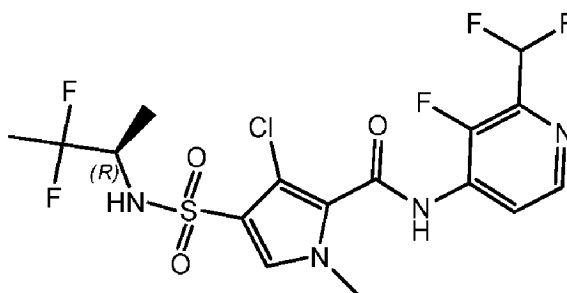
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,42 (с, 3H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H) В пробирку для применения под давлением загружали 4-бром-2-фтор-6-метил-пиридин (2970 мг, 15,63 ммоль), бензофенонимин (8,25 мл, 46,9 ммоль), Cs_2CO_3 (15,3 г, 46,89 ммоль) и толуол (80 мл). Полученную в результате смесь продували азотом в течение 5 минут. Добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (421,1 мг, 1,88 ммоль) и BINAP (3,50 г, 5,63 ммоль) в атмосфере азота в смесь, которая была закупорена колпачком, покрытым тефлоном. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов и давали возможность достигнуть комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 2 часов. Реакционную смесь выливали в разделительную воронку, содержащую насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали толуолом (100 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением коричневого масла (15 г). Масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1,1-дифенилметанимина (3,6 г). N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1,1-дифенилметанимин (3,6 г, 10,5 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и хлористоводородной кислоте (50 мл, 1 М, водн.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию разделяли между этилацетатом (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Водный слой отделяли и промывали этилацетатом (2×100 мл). После подщелачивания до pH 10 твердым карбонатом калия с целью высвобождения свободного основания водный слой экстрагировали 2-МеTHF (5×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток (1,5 г) затем очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амина (1,36 г) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,17 (с, 3H), 5,86 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,23-6,26 (м, 1H), 6,26-6,32 (м, 2H).

Соединение **146:** 3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **146** (227 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-хлорпиридина и при перемешивании в течение 3 часов вместо 1 часа. Соединение **146** кристаллизовали из CH_2Cl_2 и растирали с диизопропиловым эфиром. Способ D: время удерживания: 1,78 минуты масса/заряд: 437,0 (M-H)⁻ Точная масса: 438,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч/млн 1,08 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,57 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,48-3,56 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 10,84 (с, 1H).

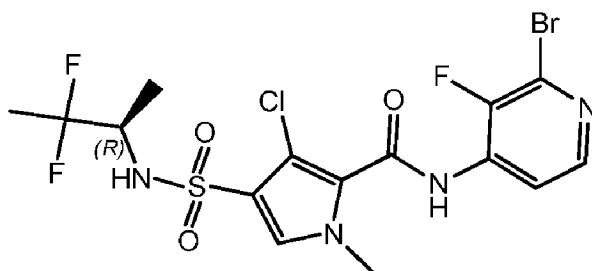
Соединение **147:** 3-хлор-N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **147** (90 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин гидрохлорида вместо 4-амино-2-хлорпиридина и при перемешивании в течение 3 часов вместо 1 часа. Соединение **147** кристаллизовали из CH_2Cl_2 /диизопропилового эфира и растирали с диизопропиловым эфиром. Способ D: время удерживания: 1,82 минуты масса/заряд: 473,1 (M-H)⁻ Точная масса: 474,1.

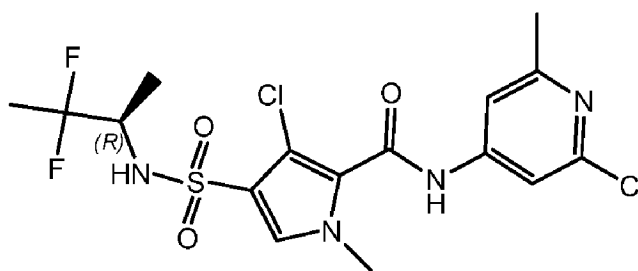
DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 174,3°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,08 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,49-3,61 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,16 (т, $J=53,0$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,12 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,26 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 10,59 (с, 1H)

Соединение **148**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **148** (438 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-хлорпиридина и при перемешивании в течение ночи вместо 1 часа. Соединение **148** кристаллизовали из $\text{MeOH/H}_2\text{O}$. Способ В: время удерживания: 1,12 минуты масса/заряд: 502,9 (М-Н)⁻ Точная масса: 504,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 206,3°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,07 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,58 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 3,48-3,60 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,71 (с, 1H), 8,09 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 10,57 (с, 1H).

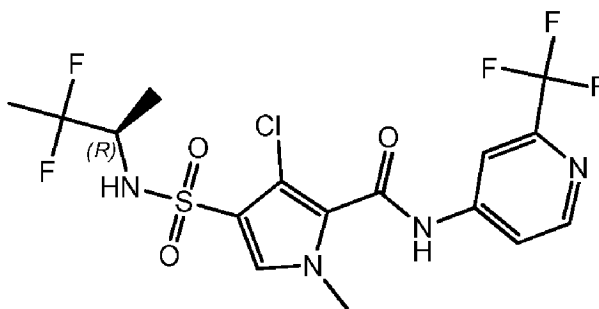
Соединение **149**: 3-хлор-N-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **149** (58 мг) получали подобно тому, как описано

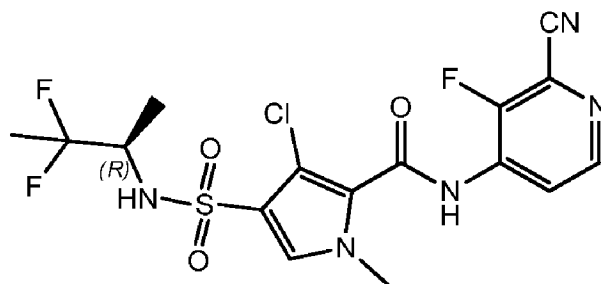
для соединения **94**, с использованием 2-хлор-6-метил-пиридин-4-амина вместо 4-амино-2-хлорпиридина и при перемешивании в течение ночи вместо 1 часа. Соединение **149** кристаллизовали из MeOH/H₂O. Способ В: время удерживания: 1,08 минуты масса/заряд: 453,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 454,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 156,3°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,57 (т, J=19,3 Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 3,48-3,62 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 7,49 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,11 (д, J=9,0 Гц, 1H), 10,77 (с, 1H).

Соединение **150**: 3-хлор-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил] сульфамойл]-1-метил-N-[2-(трифторметил)-4-пиридил] пиррол-2-карбоксамид



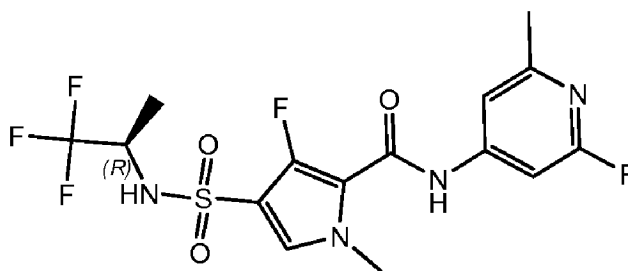
Соединение **150** (221 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 2-(трифторметил)пиридин-4-амина вместо 4-амино-2-хлорпиридина и при перемешивании в течение ночи вместо 1 часа. Соединение **150** кристаллизовали из MeOH/H₂O. Способ В: время удерживания: 1,08 минуты масса/заряд: 473,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 474,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 198,7°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,49-3,63 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,91 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,68 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,01 (с, 1H).

Соединение **151**: 3-хлор-N-(2-циано-3-фтор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил] сульфамойл]-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



В 10 мл сосуд для микроволновой обработки загружали соединение **148** (397 мг, 0,79 ммоль), цианид цинка (46,21 мг, 0,39 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (58 мг, 0,079 ммоль) и DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 минут при 160°C. Реакционную смесь выпаривали до сухости, загружали в картридж с силикагелем и применяли градиент от гептана до EtOAc с получением соединения **151** (224 мг) в виде грязно-белого порошка после кристаллизации из смеси MeOH:вода. Способ В: время удерживания: 1,04 минуты масса/заряд: 448,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 449,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 184,3°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,48-3,63 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 7,73 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,35-8,42 (м, 1H), 8,53 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,80 (с, 1H).

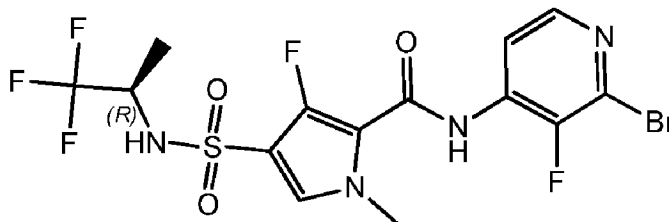
Соединение **152**: 3-фтор-N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (250 мг, 0,72 ммоль) и 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин (113,8 мг, 0,87 ммоль) в THF (3,9 мл, 47,8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре и затем сразу же добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (2,2 мл, 1

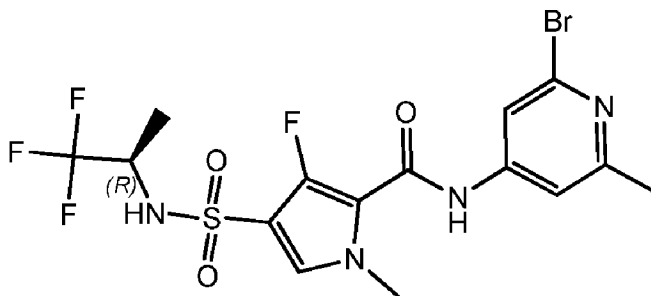
М, 2,2 ммоль). Полученное перемешивали в течение 1 часа и затем гасили NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc . (100:0-0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* и полученное масло выкристаллизовывали из $i\text{PrOH}$. Кристаллы собирали и высушивали в вакуумной печи при 55°C с получением соединения **152** (238 мг) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,17 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,88-4,03 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,55 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,28-9,21 (м, 1H), 10,21-10,73 (м, 1H). Способ В: время удерживания: 1,05 минуты масса/заряд: 425,1 (M-H)⁻ Точная масса: 426,1. DSC: От 30 до 300°C при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, пик $199,4^\circ\text{C}$.

Соединение **153**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



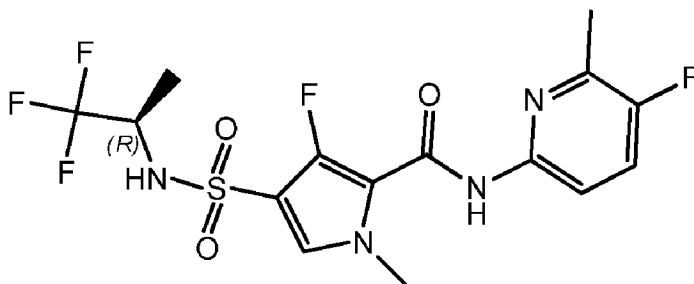
Соединение **153** (523 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **152**, с использованием 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амина вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,18 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,98 (дт, $J=14,5$, 7,3 Гц, 1H), 7,58 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,04 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,65 (уш.с, 1H), 10,26 (уш.с, 1H). Способ В: время удерживания: 1,12 минуты масса/заряд: 490,9 (M-H)⁻ Точная масса: 492,0. DSC: От 30 до 300°C при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, пик $240,5^\circ\text{C}$.

Соединение **154**: N-(2-бром-6-метил-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **154** (168 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **152**, с использованием 2-бром-6-метил-пиридин-4-амин вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин. Способ D. Rt: 1,89 мин. масса/заряд: 487,0 (M-H)⁻, точная масса: 488,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 201,5°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,86-4,06 (м, 1H), 7,43-7,61 (м, 2H), 7,77 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,53 (уш.с, 1H), 10,40 (уш.с, 1H).

Соединение **214**: 3-фтор-N-(5-фтор-6-метил-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

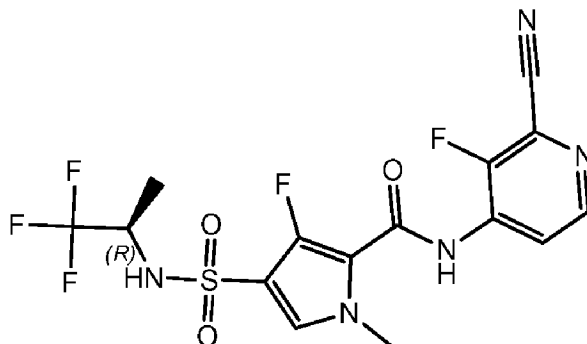


Соединение **214** (173 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **152**, с использованием 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H) 2,41 (д, J=2,9 Гц, 3H) 3,81 (с, 3H) 3,86-4,02 (м, 1H) 7,53 (д, J=4,6 Гц, 1H) 7,68 (т, J=9,0 Гц, 1H) 7,95 (дд, J=8,8, 3,3 Гц, 1H) 8,57 (уш.д, J=7,9 Гц, 1H) 10,29 (с, 1H). Способ В: время удерживания: 1,18 минуты масса/заряд: 425,2 (M-H)⁻ Точная масса:

426,08.

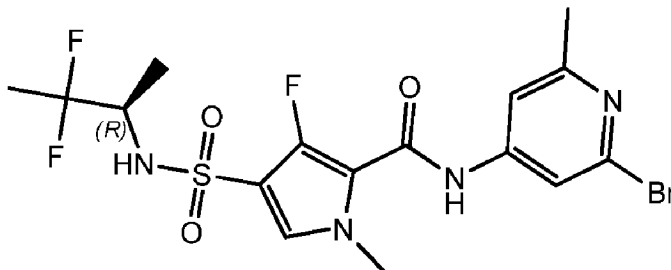
Соединение **155**: N-(2-циано-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



В пробирку для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения загружали соединение **153** (400 мг, 0,81 ммоль), цианид цинка (66,9 мг, 0,57 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (59,8 мг, 0,081 ммоль) и DMF (5 мл). Данный раствор продували азотом в течение 10 минут. Пробирку закрывали, содержимое перемешивали и нагревали под воздействием микроволнового излучения до 160°C в течение 30 минут. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой декалита, прополаскивали ацетонитрилом (10 мл) и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0-0:100), а затем очищали посредством преп. HPLC (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали дважды с метанолом (2×20 мл) и высушивали в вакуумной печи при 55°C с получением соединения **155** (387 мг) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,92-4,06 (м, 1H), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,33 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,64 (уш.с, 1H), 10,47 (уш.с, 1H). Способ В: время удерживания: 0,95 минуты масса/заряд: 436,0 (M-H)⁻ Точная масса: 437,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик

179,4°C.

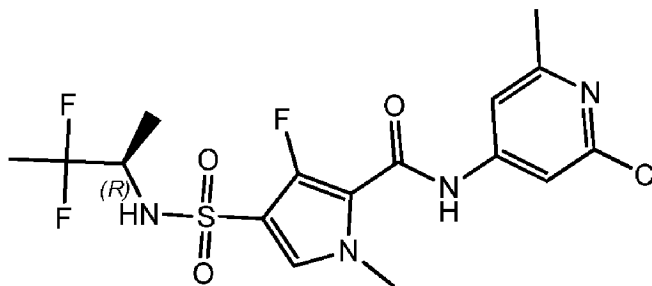
Соединение 157: N-(2-бром-6-метил-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Этил-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (250 мг, 0,73 ммоль) и 2-бром-6-метилпиридин-4-амин (163,91 мг, 0,88 ммоль) в THF (3,91 мл, 0,89 г/мл, 48,32 ммоль) перемешивали при комнатной температуре и затем сразу же добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (2,19 мл, 1 М, 2,19 ммоль).

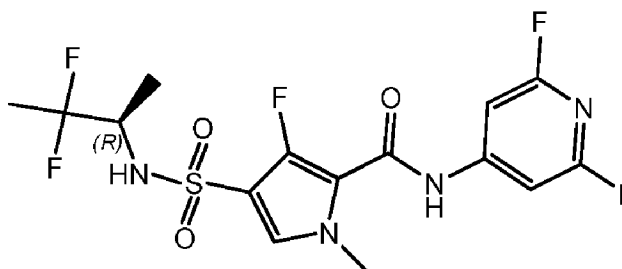
Смесь перемешивали в течение 1 часа и затем гасили NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0-0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* и полученное масло выкристаллизовывали из iPrOH. Кристаллы собирали и высушивали в вакуумной печи при 55°C с получением соединения **157** (252 мг) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,07 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,57 (т, $J=19,1$ Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,47-3,64 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,55 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,77 (уш.с, 1H), 8,22 (уш.с, 1H), 10,44 (уш.с, 1H). Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 483,0 (М-Н)⁺ Точная масса: 484,0.

Соединение 158: N-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



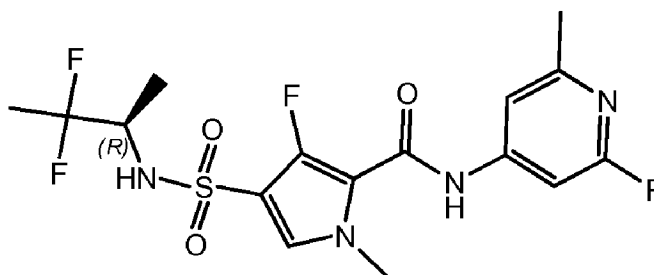
Соединение **158** (205 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с использованием 2-хлор-6-метилпиридин-4-амин вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 437,1 (М-Н)⁻ Точная масса: 438,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3Н), 2,42 (с, 3Н), 3,48-3,58 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 7,49 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,56 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 10,46 (с, 1Н).

Соединение **159**: 4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **159** (130 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Соединение **159** кристаллизовали из MeOH/H₂O. Способ D: время удерживания: 1,86 минуты масса/заряд: 425,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 426,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 194,0°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3Н), 3,48-3,63 (м, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 7,34 (с, 2Н), 7,60 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 10,84 (с, 1Н).

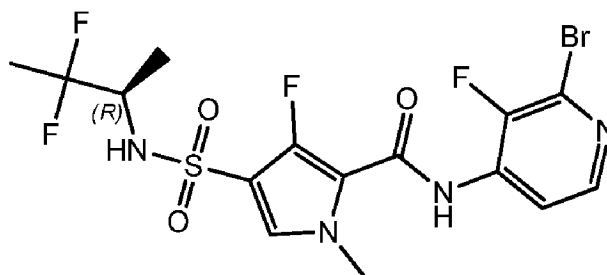
Соединение **160**: 4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-3-фтор-N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **160** (82 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с использованием 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Соединение **160** кристаллизовали из MeOH/H₂O. Способ D: время удерживания: 1,76 минуты масса/заряд: 421,1 (М-Н)⁺ Точная масса: 422,1.

DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 190,5°C. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,06 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,2 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,46-3,62 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,57 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,57 (с, 1H)

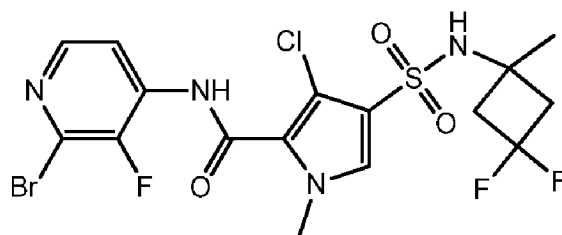
Соединение **176**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **176** (383 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с использованием 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Способ B: время удерживания: 1,01 минуты масса/заряд: 486,9 (М-Н)⁺ Точная масса: 488,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 0,97-1,14 (м, 3H), 1,47-1,68 (м, 3H), 3,44-3,64 (м, 1H), 3,78-3,89 (м, 3H), 7,59 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,14-8,30 (м, 2H), 10,18 (уш.с, 1H).

Соединение **161**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-3-хлор-4-[(3,3-

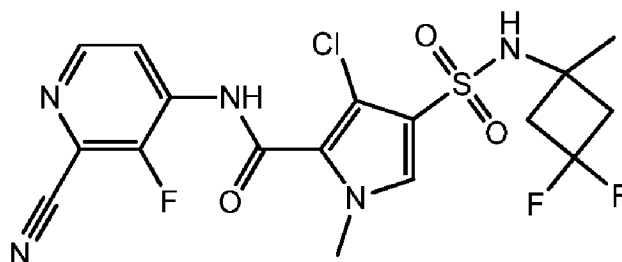
дифтор-1-метил-циклобутил) сульфамойл] -1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-4- [(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил) сульфамойл] -1-метил-пиррол-2-карбоксилат (200 мг, 0,56 ммоль) и 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин (117,8 мг, 0,62 ммоль) растворяли в сухом THF (5 мл). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1M в THF) (1,68 мл, 1 M, 1,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **161** (198 мг) после кристаллизации из смеси MeOH:вода.

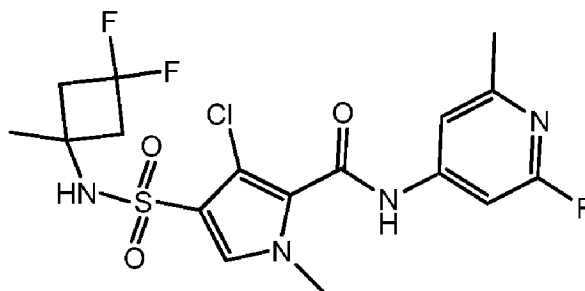
Способ В: время удерживания: 1,14 минуты масса/заряд: 514,9 (M-H)⁻ Точная масса: 516,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 224,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,39 (с, 3H), 2,52-2,57 (м, 2H), 2,84-2,99 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 7,72 (с, 1H), 8,09 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H).

Соединение **162**: 3-хлор-N-(2-циано-3-фтор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил) сульфамойл] -1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **162** (40 мг) получали из соединения **161** подобно тому, как описано для образования соединения **151** из соединения **148**. Способ В: время удерживания: 1,09 минуты масса/заряд: 460,0 (М-Н)⁺ Точная масса: 461,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,40 (с, 3H), 2,53-2,60 (м, 2H), 2,82-3,03 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 7,74 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,39 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,54 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,80 (уш.с, 1H).

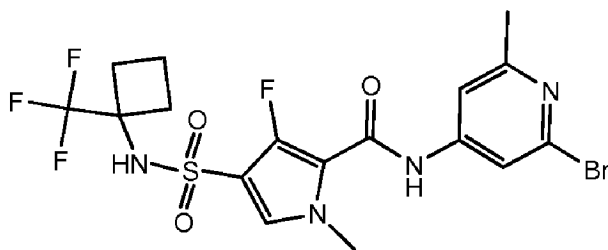
Соединение **163**: 3-хлор-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **163** (163 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **161**, с использованием 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин вместо 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин. Соединение **163** кристаллизовали из MeOH/H₂O.

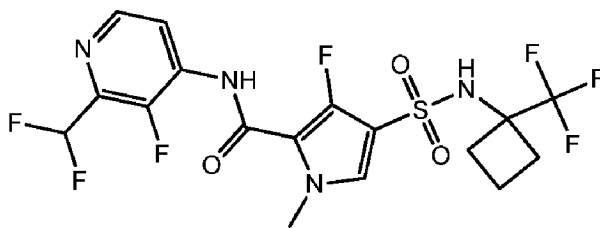
Способ В: время удерживания: 1,06 минуты масса/заряд: 449,1 (М-Н)⁺ Точная масса: 450,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 230,7°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,39 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,52-2,59 (м, 2H), 2,83-3,00 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 10,83 (с, 1H)

Соединение **164**: N-(2-бром-6-метил-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



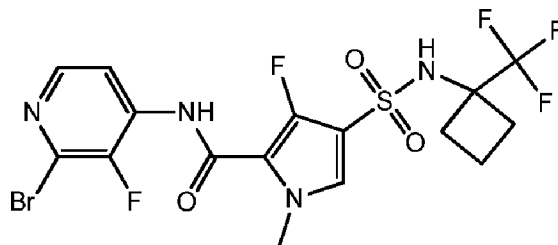
Лития бис(триметилсилил)амид в THF (4,63 мл, 1 М, 4,63 ммоль) добавляли в этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил] сульфоамид] пиррол-2-карбоксилат (492,4 мг, 1,322 ммоль) и 2-бром-6-метилпиридин-4-амин (371,0 мг, 1,98 ммоль) в THF (4 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Полученное твердое вещество растворяли в метаноле (40 мл) и добавляли воду до начала кристаллизации. Продукт отфильтровывали и высушивали в течение ночи *in vacuo* при 50°C с получением соединения **164** (534 мг) в виде белого порошка. Способ D: время удерживания: 1,98 минуты масса/заряд: 511,1 (M-H)⁻ Точная масса: 512,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 202,4°C. ¹H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d₃) δ ч/млн 1,85-1,93 (м, 2H), 2,36-2,46 (м, 5H), 2,47-2,57 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 6,48 (уш.с, 1H), 7,25 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,47 (уш.с, 1H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,79-1,91 (м, 2H), 2,27-2,38 (м, 2H), 2,39-2,49 (м, 5H), 3,82 (с, 3H), 7,52 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).

Соединение **165**: N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил] сульфоамид] пиррол-2-карбоксамида



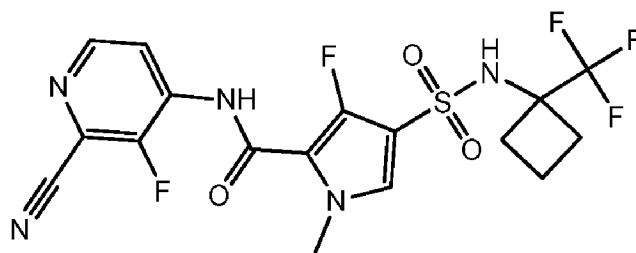
Соединение **165** (59 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **164**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин гидрохлорида вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Соединение **165** кристаллизовали из MeOH/H₂O. Способ D: время удерживания: 1,90 минуты масса/заряд: 487,1 (M-H)⁻ Точная масса: 488,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 203,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,77-1,92 (м, 2H) 2,26-2,39 (м, 2H) 2,41-2,48 (м, 2H) 3,85 (с, 3H) 7,15 (т, J=53,2 Гц, 1H) 7,61 (д, J=4,6 Гц, 1H) 8,21 (т, J=5,6 Гц, 1H) 8,45 (д, J=5,3 Гц, 1H) 8,76 (с, 1H) 10,22 (с, 1H).

Соединение **166**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



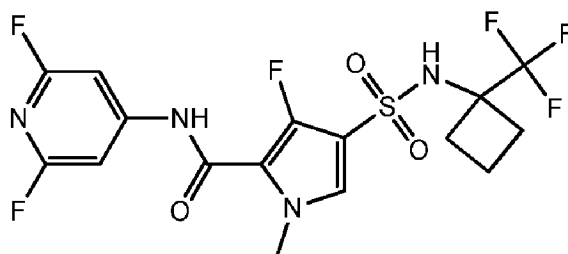
Соединение **166** (283 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **164**, с использованием 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Соединение **166** кристаллизовали из MeOH/H₂O. Способ D: время удерживания: 2,03 минуты масса/заряд: 517,0 (M-H)⁻ Точная масса: 518,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 235,3°C. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,78-1,91 (м, 2H), 2,27-2,38 (м, 2H), 2,40-2,49 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,62 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,04 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H) 10,25 (с, 1H).

Соединение **167**: N-(2-циано-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-

карбоксами́д

Смесь соединения **166** (197 мг, 0,381 ммоль), цианида меди(I) (170,5 мг, 1,90 ммоль) и пропинитрила (3 мл) в атмосфере азота нагревали в течение 3 часов при 160°C с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и осадок прополаскивали большим количеством метанола. Фильтрат концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле (15 мл). Продукт кристаллизовали при добавлении воды. Белый порошок отфильтровывали и высушивали *in vacuo* при 50°C с получением соединения **167** (43 мг). Способ D: время удерживания: 1,92 минуты масса/заряд: 462,1 (M-H)⁻ Точная масса: 463,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 182,6°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,79-1,91 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,62 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=6,4, 5,5 Гц, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 10,44 (с, 1H).

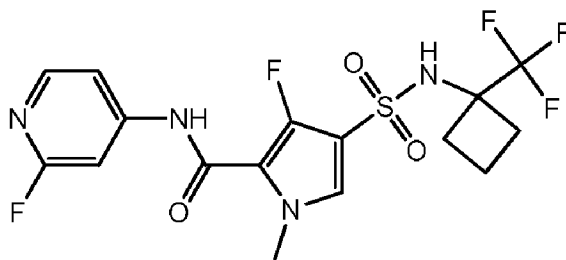
Соединение **168**: N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамойл]пиррол-2-карбоксами́д



Соединение **168** (99 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **164**, с использованием 2,6-дифторпиридин-4-амина вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амина. Способ D: время удерживания: 2,00 минуты масса/заряд: 455,1 (M-H)⁻ Точная масса:

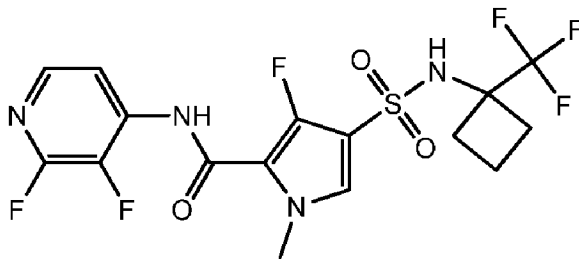
456,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 211,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,79-1,90 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,35 (с, 2H), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 10,87 (с, 1H)

Соединение 169: 3-фтор-N-(2-фтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



Соединение 169 (128 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 164, с использованием 2-фторпиридин-4-амин вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Способ D: время удерживания: 1,83 минуты масса/заряд: 437,1 (M-H)⁻ Точная масса: 438,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 211,1°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,79-1,91 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=5,7, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 10,67 (с, 1H).

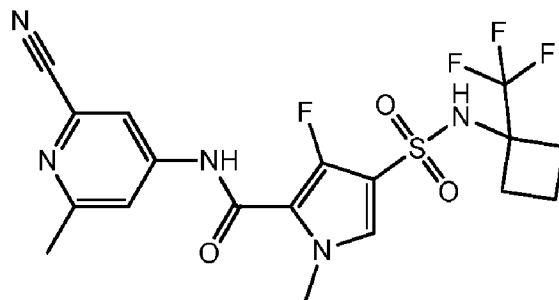
Соединение 170: N-(2,3-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



Соединение 170 (42 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 164, с использованием 2,3-дифторпиридин-4-амин гидрохлорида вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Способ D: время удерживания: 1,94 минуты масса/заряд: 455,1 (M-H)⁻ Точная

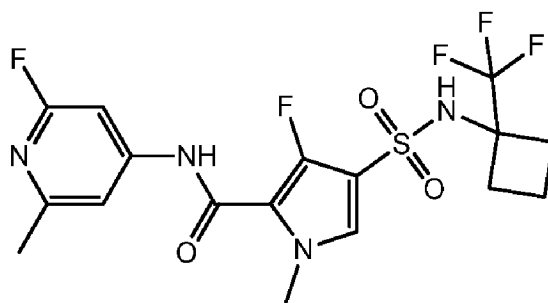
масса: 456,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 219,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,79-1,91 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,42-2,49 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,61 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,90-8,01 (м, 2H), 8,76 (с, 1H), 10,34 (с, 1H)

Соединение 171: N-(2-циано-6-метил-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь соединения **164** (146 мг, 0,284 ммоль) и цианида меди(I) (101,9 мг, 1,14 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали в течение 3 часов при 160°C посредством микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и раствор очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле и добавляли воду до начала кристаллизации. Продукт фильтровали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **171** (17 мг) в виде белого порошка. Способ D: время удерживания: 1,90 минуты масса/заряд: 458,1 (M-H)⁻ Точная масса: 459,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 179,0°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,79-1,90 (м, 2H), 2,27-2,38 (м, 2H), 2,41-2,48 (м, 2H), 2,50 (с, 3H, сигнал под сигналом ДМСО), 3,83 (с, 3H), 7,59 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).

Соединение 172: 3-фтор-N-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)-1-метил-4-[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **172** (77 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **164**, с использованием 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амина вместо 2-бром-6-метил-пиридин-4-амина. Способ D: время удерживания: 1,91 минуты масса/заряд: 451,1 (M-H)⁻ Точная масса: 452,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 217,0°C. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,78-1,90 (м, 2H), 2,26-2,37 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,59 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 10,60 (с, 1H).

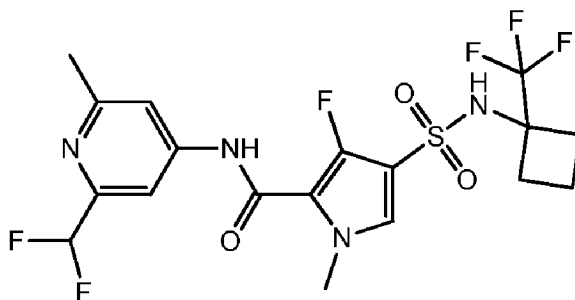
Синтез 2-(дифторметил)-6-метил-пиридин-4-амина

6-Метил-пиридин-2-карбоксальдегид (2000 мг, 16,51 ммоль) растворяли в дихлорметане (75 мл). По капле добавляли диэтиламиносеры трифторид (6,65 г, 41,275 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 2 часов, давая возможность достигнуть комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и промывали дважды соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла (2,29 г) 2-(дифторметил)-6-метил-пиридина. 2-(Дифторметил)-6-метил-пиридин (2,29 г, 16 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл). Добавляли пероксид водорода 30% (27,2 г, 240 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (50,41 г, 240 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали NaOH 1 М (500 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водой (80 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от пентана до этилацетата/пентана 50/50. Фракции, содержащие

соединение, концентрировали с получением 2-(дифторметил)-6-метил-1-оксидо-пиридин-1-ия в виде желтого масла (1,09 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,65 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,39 (т, J =7,8 Гц, 1H), 7,36-7,08 (м, 1H), 2,38 (с, 3H). 2-(Дифторметил)-6-метил-1-оксидо-пиридин-1-ий (1,09 г, 6,85 ммоль) растворяли в серной кислоте (10 мл) и по капле добавляли в азотную кислоту (4 мл) при 0°C. Смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0°C и нейтрализовали NaOH 10 М (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой промывали водой (2×80 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента пентана/EtOAc от 4/1 до 2/1. Фракции, содержащие соединение, концентрировали с получением 2-(дифторметил)-6-метил-4-нитро-1-оксидо-пиридин-1-ия в виде белого твердого вещества (0,9 г). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,63 (д, J =2,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J =3,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J =52,6 Гц 1H), 2,48 (с, 3H). 2-(Дифторметил)-6-метил-4-нитро-1-оксидо-пиридин-1-ий (0,9 г, 4,41 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл), добавляли Pd на углеороде (10%, 300 мг) и смесь дегазировали в вакууме и несколько раз подавали водород под давлением. Смесь гидрогенизировали в течение 18 часов в атмосфере водорода при 50 фунтов/кв. дюйм. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC (условие: основание-CAN; элюент: CH_3CN в H_2O (0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) от 12% до 32%, об./об.; колонка: Gemini 150*25 5u). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли под вакуумом. Водный слой регулировали до pH=9 раствором бикарбоната натрия (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×80 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток высушивали с получением 2-(дифторметил)-6-метил-пиридин-4-амин в виде белого твердого вещества (184 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

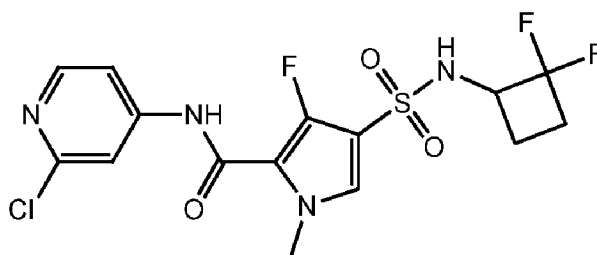
δ 6,61 (т, $J=55,6$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,25 (уш.с, 2H), 2,26 (с, 3H)

Соединение 173: N-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклобутил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксаимид



Соединение **173** (69 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **164**, с использованием 2-(дифторметил)-6-метил-пиридин-4-амин вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Способ D: время удерживания: 1,91 минуты масса/заряд: 483,1 (M-H)⁻ Точная масса: 484,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 186,5°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,78-1,92 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 5 H), 3,83 (с, 3H), 6,86 (т, $J=55,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,84 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 10,53 (с, 1H).

Соединение 174: N-(2-хлор-4-пиридил)-4-[(2,2-дифторциклобутил) сульфамойл] -3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксаимид

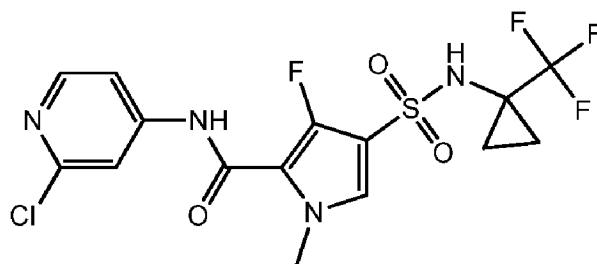


Смесь этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (360 мг, 1,34 ммоль), 2,2-дифторциклобутан-1-амин гидрохлорида (201 мг, 1,40 ммоль, коммерчески доступного от Enamine EN300-89718), NaHCO₃ (336,4 мг, 4,00 ммоль), ацетонитрила (20 мл, 382,9 ммоль) и молекулярных сит 4Å (300 мг) перемешивали

и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением этил-4-[(2,2-дифторциклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (424 мг) в виде светло-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании. Лития бис(триметилсилил)амид (2,27 мл, 1 М, 2,27 ммоль) добавляли к этил-4-[(2,2-дифторциклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилату (193 мг, 0,567 ммоль) и 4-амино-2-хлорпиридину (96,7 мг, 0,74 ммоль) в THF (3 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и после высушивания в течение ночи *in vacuo* при 50°C получали соединение **174** (199 мг) в виде белого порошка. Способ D: время удерживания: 1,76 минуты масса/заряд: 421,1 (M-N)⁻ Точная масса: 422,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,57-1,70 (м, 1H), 1,99-2,12 (м, 1H), 2,18-2,31 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,06-4,19 (м, 1H), 7,54 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H). Соединение **174** (183 мг) разделяли на энантиомеры **174a** и **174b** посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, iPrOH с 0,2% iPrNH₂). **174a** является первым элюированием и **174b** является вторым элюированием на Chiralpak Diacel ADH 4,6×250 мм, подвижная фаза: CO₂, 30% iPrOH с 0,2% iPrNH₂ удержание 4 мин. в направлении 50% iPrOH с 0,2% iPrNH₂ в минутах и удержание 2 мин. при 50%). **174a**: DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 205,7°C. **174b**: DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 205,5°C.

Соединение **175**: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-

(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамида



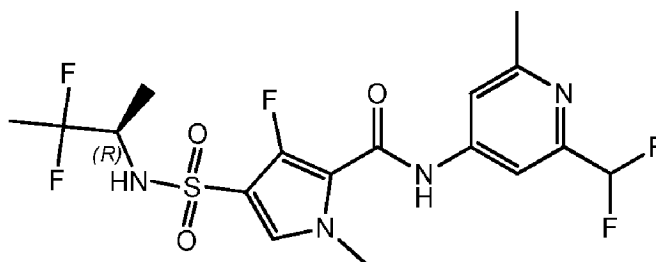
1-(Трифторметил) циклопропан-1-амин (2041 мг, 16,3 ммоль) растворяли в ацетонитриле (93 мл) в пробирке для применения под давлением в атмосфере азота. Добавляли молекулярные сита (4Å/1100 мг) и суспензию перемешивали в течение 10 минут в атмосфере азота. Затем добавляли этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (4 г, 14,83 ммоль) и бикарбонат натрия (3738 мг, 44,5 ммоль), пробирку для применения под давлением закрывали и содержимое перемешивали в масляной ванне при 85°C в течение 24 часов.

Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через стеклянный фильтр и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0-0:100) с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[1-(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата (570 мг), который применяли как таковой.

Этил-3-фтор-1-метил-4-[1-(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилат (570 мг, 1,59 ммоль) и 4-амино-2-хлорпиридин (245,4 мг, 1,91 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали лития бис(триметилсилил)амидом в THF (4,77 мл, 1 М, 4,77 ммоль) и полученное перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли хлорид аммония (водн./насыщ. /10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали один раз с использованием EtOAc (20 мл). Объединенные слои концентрировали *in vacuo* и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0-0:100). Требуемые фракции концентрировали *in vacuo* и высушивали в

вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **175** (332 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,20 (м, 4Н), 3,81 (с, 3Н), 7,55 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н), 7,61 (дд, $J=5,6, 1,9$ Гц, 1Н), 7,81 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 8,30 (д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 9,12 (уш.с, 1Н), 10,57 (уш.с, 1Н). Способ В: время удерживания: 0,94 минуты масса/заряд: 439,0 (М-Н) - Точная масса: 440,0.

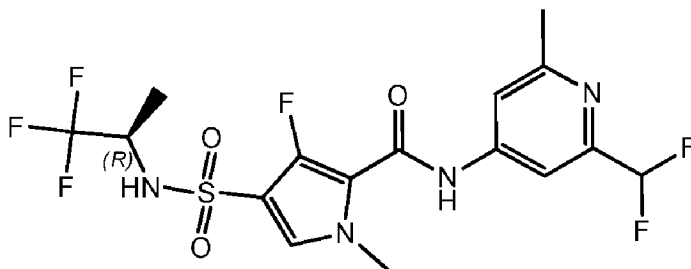
Соединение **178**: N-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамида



2-(Дифторметил)-6-метил-пиридин-4-амин (48,5 мг, 0,31 ммоль) и этил-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (0,31 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (0,92 мл, 1 М, 0,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционные смеси гасили NH_4Cl (водн., насыщ., 10 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Полученные продукты кристаллизовали из смеси MeOH:вода 1:1 с получением соединения **178** (53 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,95 минуты масса/заряд: 453,1 (М-Н) - Точная масса: 454,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 187,5°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,08 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н), 1,58 (т, $J=19,3$ Гц, 3Н), 2,49 (м, 3Н), 3,56 (уш.с, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 6,87 (т, $J=55,2$ Гц, 1Н), 7,56 (д, $J=4,2$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 8,20 (уш.с, 1Н), 10,50 (с, 1Н).

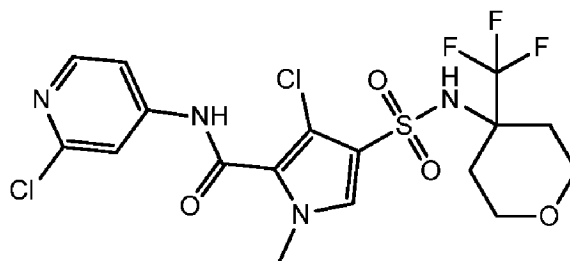
Соединение **179**: N-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-3-

фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **179** (53 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **178**, с использованием этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата вместо этил-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил] сульфамойл]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат. Способ В: время удерживания: 0,96 минуты масса/заряд: 457,0 (М-Н)⁺ Точная масса: 458,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 200,6°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,49 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,91-4,07 (м, 1H), 6,87 (т, J=55,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,63 (уш.с, 1H), 10,53 (с, 1H).

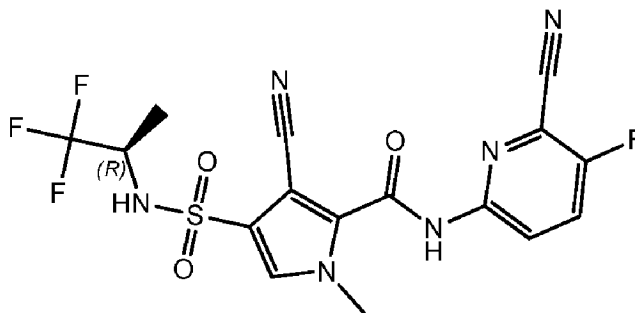
Соединение **180**: 3-хлор-N-(2-хлор-4-пиридил)-1-метил-4-[[4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



4-Хлор-5-[(2-хлор-4-пиридил) карбамоил]-1-метил-пиррол-3-сульфонилхлорид (150 мг, 0,41 ммоль), 4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-амин гидрохлорид (0,61 ммоль), NaHCO₃ (102,55 мг, 1,22 ммоль) и молекулярные сита (4Å, 1 г) распределяли в ацетонитриле (5 мл) и нагревали в течение ночи

при 100°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством преп. HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH) с получением соединения **178** (11 мг) в виде масла. Способ В: время удерживания: 0,92 минуты масса/заряд: 499,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 500,0. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ч/млн 1,80-1,91 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 3,62-3,72 (м, 2H), 3,76-3,83 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,63 (дд, J=5,7, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,7 Гц, 1H)

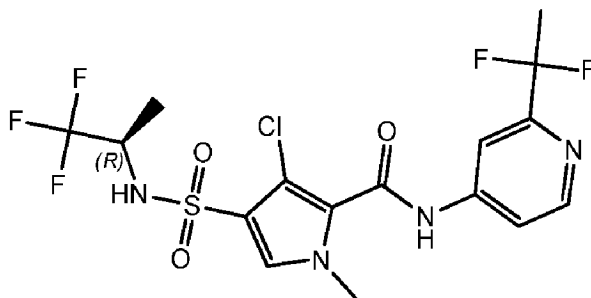
Соединение **181**: 3-циано-N-(6-циано-5-фтор-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **76** (100 мг, 0,2 ммоль), цианид цинка (23,1 мг, 0,2 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (14,45 мг, 0,02 ммоль) распределяли в DMF (4 мл) и нагревали в микроволновой печи в течение 20 минут при 160°C. Реакционную смесь фильтровали и смесь очищали посредством преп. HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH), с получением соединения **181** (11 мг). Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 443,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 444,1.

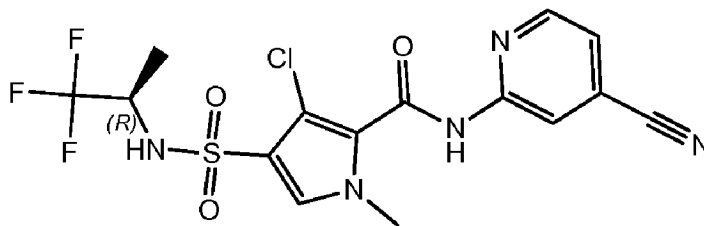
DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 197,2°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,21 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,97-4,09 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,14-8,22 (м, 1H), 8,45 (дд, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 8,71-8,82 (м, 1H), 11,96 (уш.с, 1H).

Соединение 182: 3-хлор-N-[2-(1,1-дифторэтил)-4-пиридил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



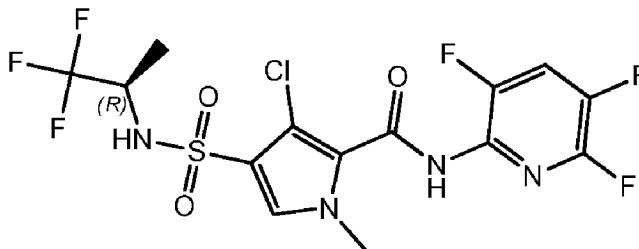
Соединение 16 (50 мг, 0,12 ммоль), натрия 1,1-дифторэтансульфинат (37,02 мг, 0,24 ммоль), ТФА (9,31 мкл, 0,12 ммоль) и трет-бутила гидропероксид (83,4 мкл, 0,94 г/мл, 0,61 ммоль) распределяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и воде (0,4 мл) и интенсивно перемешивали. Добавляли ДМСО (1 мл) и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли больше натрия 1,1-дифторэтансульфината (37,02 мг, 0,24 ммоль) и трет-бутила гидропероксида (83,4 мкл, 0,94 г/мл, 0,61 ммоль) и перемешивание продолжали в течение выходных. Добавляли больше натрия 1,1-дифторэтансульфината (37,02 мг, 0,24 ммоль) и трет-бутила гидропероксида (83,35 мкл, 0,94 г/мл, 0,61 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN) с получением соединения 182 (7 мг). Способ В: время удерживания: 0,98 минуты масса/заряд: 473,0 (M-H)⁻ Точная масса: 474,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,03 (т, J=18,7 Гц, 3H), 3,92-3,99 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 5,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,72 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,5 Гц, 1H).

Соединение 183: 3-хлор-N-(4-циано-2-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **183** (20 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 2-амино-4-цианопиридина вместо 2-амино-5-фтор-6-метилпиридина. Способ В: время удерживания: 0,94 минуты масса/заряд: 434,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 435,0. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 3,90-4,01 (м, 1Н), 7,64 (дд, J=5,1, 1,3 Гц, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,48 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,62-8,65 (м, 1Н), 11,09 (с, 1Н).

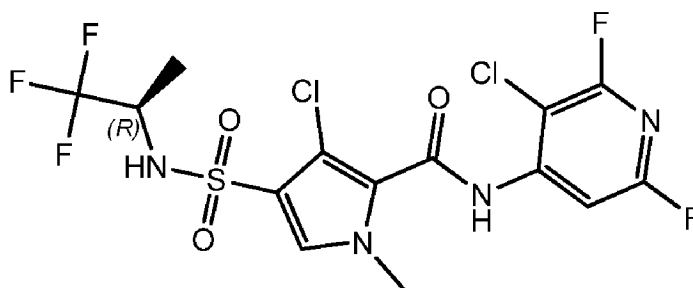
Соединение **184**: 3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]-N-(3,5,6-трифтор-2-пиридил) пиррол-2-карбоксамид



Соединение **184** (65 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **43**, с использованием 2-амино-3,5,6-трифторпиридина вместо 4-амино-2,3,6-трифторпиридина. Способ В: время удерживания: 0,94 минуты масса/заряд: 463,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 464,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 184,8°C.

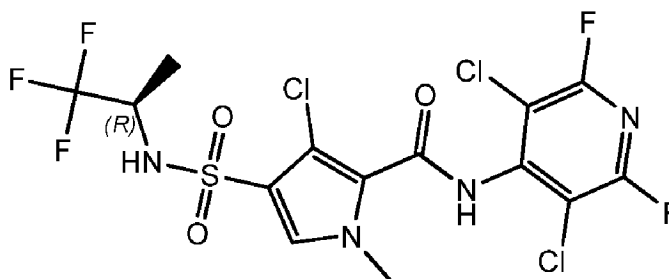
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 3,88-4,02 (м, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 8,36-8,55 (м, 2Н), 10,87 (уш.с, 1Н).

Соединение **185**: 3-хлор-N-(3-хлор-2,6-дифтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил] пиррол-2-карбоксамид



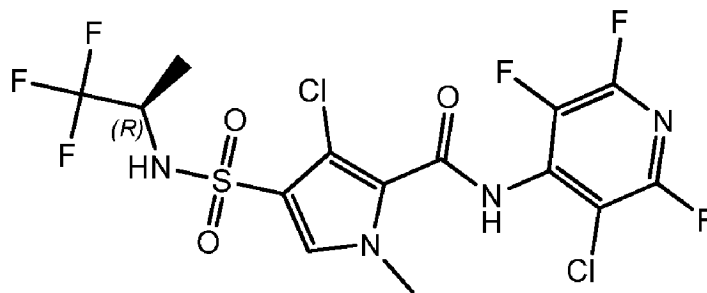
Соединение **185** (169 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **43**, с использованием 4-амино-3-хлор-2,6-дифторпиридина вместо 4-амино-2,3,6-трифторпиридина. Способ В: время удерживания: 1,16 минуты масса/заряд: 479,0 (М-Н)⁺ Точная масса: 480,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 225,5°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,93-4,06 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,18 (с, 1H).

Соединение **186**: 3-хлор-N-(3,5-дихлор-2,6-дифтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



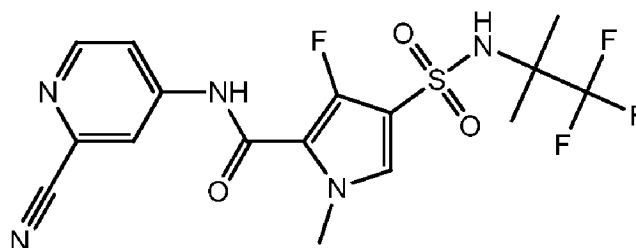
Соединение **186** получали подобно тому, как описано для соединения **43**, с использованием 4-амино-3,5-дихлор-2,6-дифторпиридина вместо 4-амино-2,3,6-трифторпиридина. Способ В: время удерживания: 1,02 минуты масса/заряд: 512,9 (М-Н)⁺ Точная масса: 513,9. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 183,5°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,93-4,04 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 11,05 (с, 1H).

Соединение **187**: 3-хлор-N-(3-хлор-2,5,6-трифтор-4-пиридил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **187** (100 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **43**, с использованием 4-амино-3-хлор-2,5,6-трифторпиридина вместо 4-амино-2,3,6-трифторпиридина. Способ В: время удерживания: 1,03 минуты масса/заряд: 496,9 (М-Н)⁺ Точная масса: 498,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 162,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,92-4,05 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 11,07 (с, 1H).

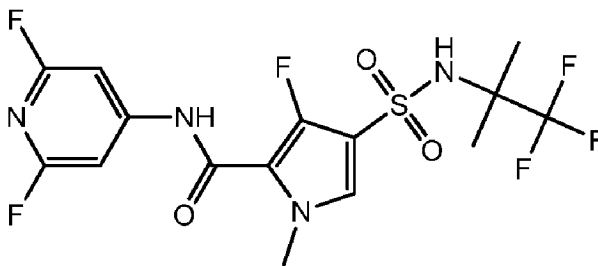
Соединение **188**: N-(2-циано-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (1200 мг, 4,45 ммоль) растворяли в сухом пиридине (21 мл, 0,98 г/мл, 260,17 ммоль). Добавляли 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин (1131,2 мг, 8,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0-0:100) с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (1,15 г) в виде бежевого порошка, который как таковой применяли на следующей стадии. Этил-3-фтор-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (0,15 г, 0,42

ммоля) и 4-аминопиридин-2-карбонитрил (54,55 мг, 0,46 ммоля) растворяли в THF (4,1 мл) в пробирке. Пробирку продували азотом, закрывали мембраной и перемешивали при комнатной температуре. К полученному сразу же добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1,04 мл, 1 М, 1,04 ммоля) с использованием шприца. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов. Затем добавляли хлорид аммония (водн./насыщ. /10 мл) и слои разделяли. Затем полученное экстрагировали один раз с использованием этилацетата (10 мл). Объединенные экстракты концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0-0:100). Полученные фракции концентрировали *in vacuo* и повторно очищали с помощью преп. HPLC (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм), подвижная фаза (0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали дважды с метанолом (2×20 мл) и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **188** (45 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,94 минуты масса/заряд: 432,1 (M-H)⁻ Точная масса: 433,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,39 (с, 6H), 3,83 (с, 3H), 7,58 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (уш.с, 1H), 8,63 (д, J=5,7 Гц, 1H), 10,67 (уш.с, 1H)

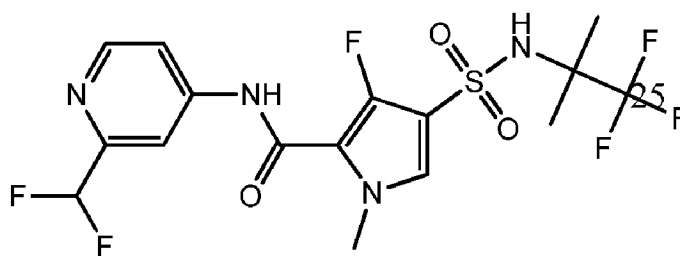
Соединение **189**: N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **189** (86 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **188**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 1,06 минуты масса/заряд: 443,0 (M-H)⁻ Точная масса:

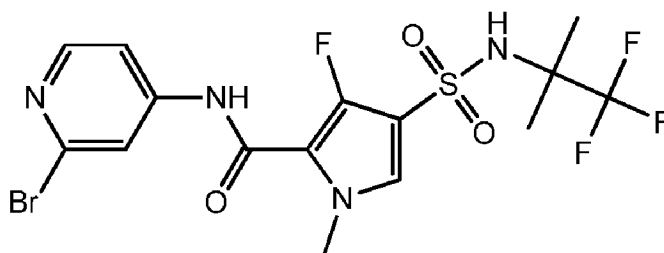
444,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,39 (с, 6H), 3,82 (с, 3H), 7,34 (с, 2H), 7,58 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,47 (уш.с, 1H), 10,84 (уш.с, 1H).

Соединение 190: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **190** (42 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **188**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 0,96 минуты масса/заряд: 457,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 458,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,39 (с, 6H), 3,77-3,88 (м, 3H), 6,92 (т, $J=55,0$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,72-7,84 (м, 1H), 8,03 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,45 (уш.с, 1H), 8,57 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 10,60 (уш.с, 1H).

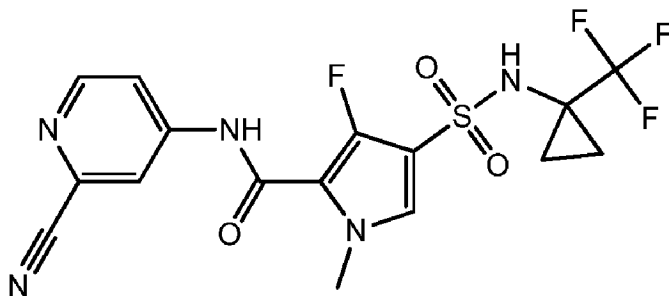
Соединение 191: N-(2-бром-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **191** (89 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **188**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 485,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 486,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,39 (с, 6H), 3,81 (с,

3H), 7,55 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,45 (уш.с, 1H), 10,52 (уш.с, 1H).

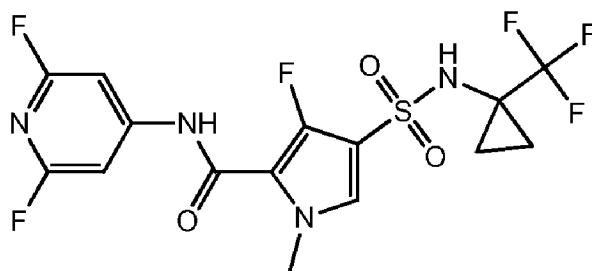
Соединение 192: N-(2-циано-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид



Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (1500 мг, 5,56 ммоль) растворяли в сухом пиридине (26,25 мл, 325,2 ммоль). Добавляли 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин (1392 мг, 11,1 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0 до 0:100) с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,21 г) в виде бежевого порошка. Этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (0,15 г, 0,31 ммоль) и 4-аминопиридин-2-карбонитрил (40,05 мг, 0,34 ммоль) растворяли в THF (3 мл) в пробирке. Пробирку продували азотом, закрывали мембраной и перемешивали при комнатной температуре. К полученному сразу же добавляли лития бис(триметилсилил)амид (0,76 мл, 1 М, 0,76 ммоль) с использованием шприца. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов. Затем добавляли хлорид аммония (водн./насыщ./10 мл) и слои разделяли. Затем полученное экстрагировали один раз с использованием этилацетата (10 мл). Объединенные экстракты концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента

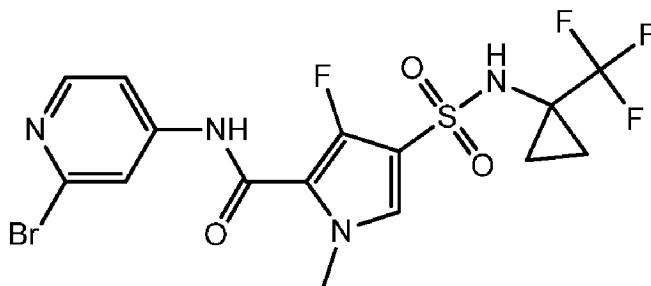
элюирования от гептана до EtOAc. (100:0-0:100). Полученные фракции концентрировали *in vacuo* и повторно очищали посредством преп. HPLC на (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали дважды с метанолом (2×20 мл), а также высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **192** (51 мг) в виде белого порошка. Способ В: время удерживания: 0,90 минуты масса/заряд: 430,1 (M-H)⁻ Точная масса: 431,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,14-1,30 (м, 4H), 3,75-3,89 (м, 3H), 7,57 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=5,7 Гц, 1H), 9,15 (уш.с, 1H), 10,67 (уш.с, 1H).

Соединение **193**: N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



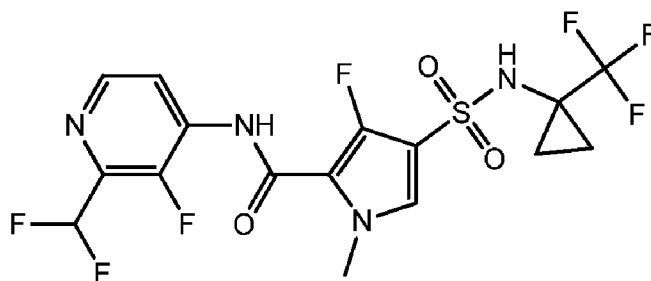
Соединение **193** (87 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **192**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 1,03 минуты масса/заряд: 441,0 (M-H)⁻ Точная масса: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,20 (уш.с, 4H), 3,81 (с, 3H), 7,33 (с, 2H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 9,16 (уш.с, 1H), 10,85 (уш.с, 1H).

Соединение **194**: N-(2-бром-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



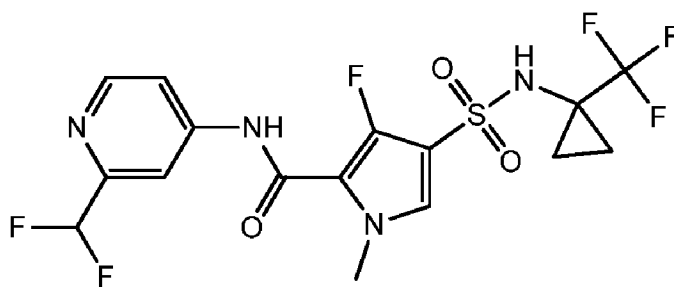
Соединение **194** (80 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **192**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 484,9 (M-H)⁻ Точная масса: 486,0.¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,05-1,30 (м, 4H), 3,72-3,88 (м, 3H), 7,55 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=5,6, 1,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,5 Гц, 1H), 9,13 (уш.с, 1H), 10,53 (уш.с, 1H).

Соединение **195**: N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил] сульфоамил] пиррол-2-карбоксамид



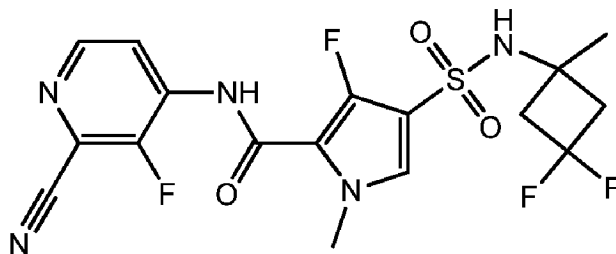
Соединение **195** (53 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **192**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин гидрохлорида вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 473,0 (M-H)⁻ Точная масса: 474,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,15-1,28 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 7,15 (т, J=53,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,20 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 9,12 (уш.с, 1H), 10,22 (уш.с, 1H)

Соединение **196**: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил) циклопропил] сульфоамил] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **196** (89 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **192**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 0,92 минуты масса/заряд: 455,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 456,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,15-1,25 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 6,92 (т, J=54,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,7 Гц, 1H), 9,13 (уш.с, 1H), 10,61 (уш.с, 1H).

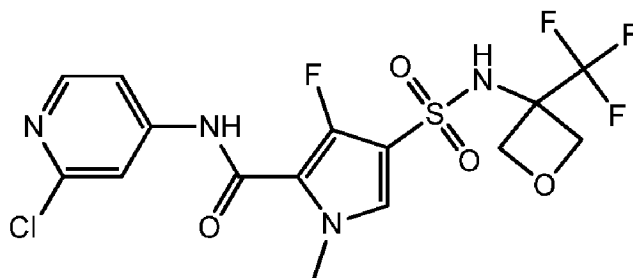
Соединение **197**: N-(2-циано-3-фтор-4-пиридил)-4-[(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



Смесь соединения **131** (200 мг, 0,4 ммоль) и цианида цинка (32,93 мг, 0,28 ммоль) в DMF (5 мл) продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (29,4 мг, 0,04 ммоль). Сосуд продували азотом, закрывали и перемешивали под воздействием микроволнового излучения при 160°C в течение 30 минут. Смесь вводили непосредственно на пробку из силикагеля и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0-0:100). Требуемую фракцию концентрировали *in vacuo* и полученный неочищенный продукт дополнительно очищали посредством

преп. SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH с 0,4% iPrNH₂), с получением соединения **197** (84 мг). Способ D: время удерживания: 1,83 минуты масса/заряд: 444,1 (M-H)⁻ Точная масса: 445,1.¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 2,53-2,62 (м, 2H), 2,79-2,97 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,61 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,33 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,41 (с, 1H).

Соединение **198**: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксаимид

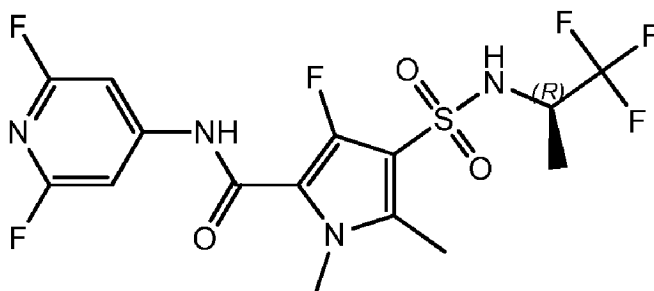


Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (750 мг, 2,78 ммоль) растворяли в сухом пиридине (15 мл, 185,84 ммоль). Добавляли 3-(трифторметил)-3-оксетанамина гидрохлорид (740,7 мг, 4,17 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали in vacuo и совместно выпаривали с использованием толуола (2×50 мл). Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиент элюирования от гептана до EtOAc (100:0 до 0:100) с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (780 мг) в виде бежевого порошка.

Этил-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (102 мг, 0,27 ммоль) и 4-амино-2-хлорпиридин (39,3 мг, 0,3 ммоль) растворяли в THF (3 мл) в пробирке. Пробирку продували азотом, закрывали мембраной и перемешивали при комнатной температуре. К полученному сразу же добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (0,68 мл, 1 М, 0,68 ммоль) с использованием шприца. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов. Затем добавляли хлорид аммония (водн./насыщ. /10 мл) и слои разделяли. Затем полученное экстрагировали один

раз с использованием этилацетата (10 мл). Объединенные экстракты концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0-0:100). Полученные фракции концентрировали *in vacuo* и повторно очищали с использованием преп. HPLC на (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали дважды с метанолом (2×20 мл) и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **198** (83 мг) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,83 (с, 3H), 4,66 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 4,84 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,57-7,70 (м, 2H), 7,82 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 10,64 (с, 1H). Способ В: время удерживания: 0,86 минуты масса/заряд: 455,0 (M-H)⁻ Точная масса: 456,0.

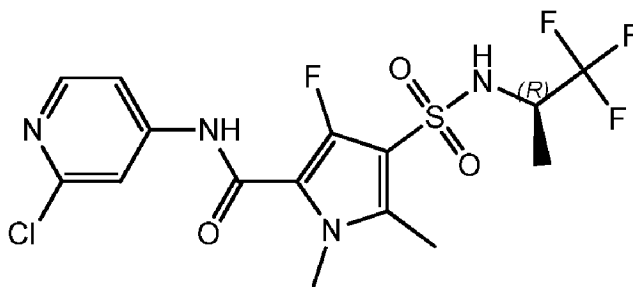
Соединение **199**: N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **199** (101 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **200**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 4-амино-2-хлорпиридина. Способ В: время удерживания: 1,05 минуты масса/заряд: 443,0 (M-H)⁻ Точная масса: 444,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 196,6°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,16 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,92 (уш.с, 1H), 7,33 (с, 2H), 8,60 (уш.с, 1H), 10,84 (уш.с, 1H).

Соединение **200**: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1,5-диметил-4-

[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

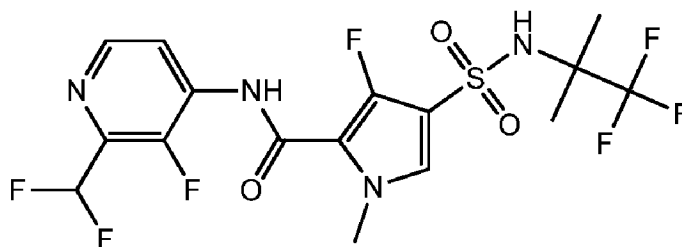


Этил-3-фтор-1-метил-4- [[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (2500 мг, 7,22 ммоль) добавляли к раствору Br₂ (1731 мг, 10,8 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) и доводили до слабого кипения. Реакционную смесь нагревали в течение 2 часов, давали возможность достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали NaHCO₃ (водн., насыщ.), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением этил-5-бром-3-фтор-1-метил-4- [[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата в виде светло-желтого порошка, который как таковой применяли на следующей стадии. Полученный этил-5-бром-3-фтор-1-метил-4- [[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат, тетраметилолово (2718 мг, 14,4 ммоль) в DMF (20 мл) продували азотом в течение 5 минут. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (834,2 мг, 0,72 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 30 минут в микроволновой печи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-3-фтор-1,5-диметил-4- [[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (2,44 г) в виде грязно-белого порошка. Этил-3-фтор-1,5-диметил-4- [[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (250 мг, 0,69 ммоль) и 4-амино-2-хлорпиридин (0,76 ммоль) растворяли

в THF (5 мл). Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (2,08 мл, 1 М, 2,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (водн., насыщ., 10 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Соединение **200** (107 мг) кристаллизовали из смеси MeOH:вода 1:1 с получением белого порошка.

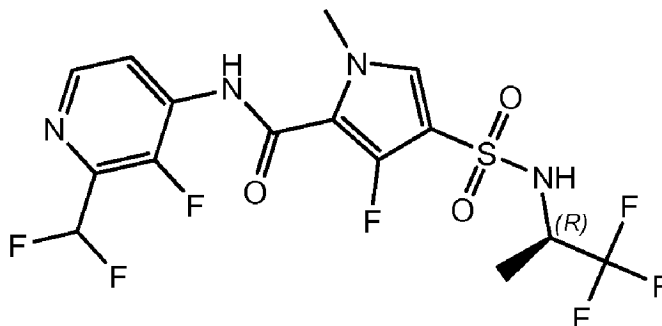
Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 441,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 442,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 229,3°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,92 (уш.с, 1H), 7,60 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,58 (уш.с, 1H), 10,56 (с, 1H).

Соединение **201**: N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



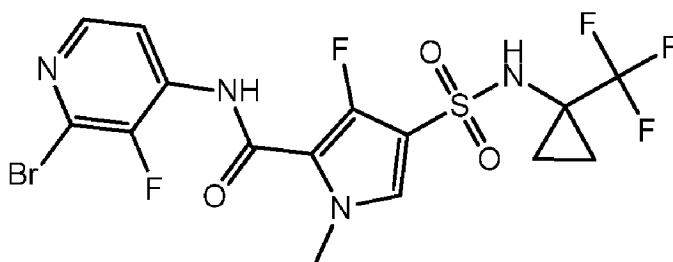
Соединение **201** (91 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **188**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин гидрохлорида вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 1,03 минуты масса/заряд: 475,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 476,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,40 (с, 6H), 3,85 (с, 3H), 7,15 (т, J=53,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,36-8,54 (м, 2H), 10,19 (уш.с, 1H).

Соединение **202**: N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



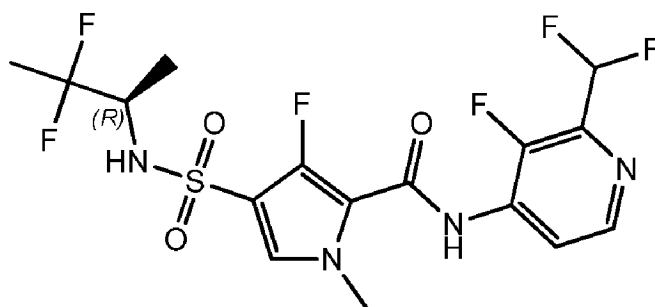
Соединение **202** (118 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **152**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин (77,24 мг, 0,48 ммоль) вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,91-4,07 (м, 1H), 7,15 (т, $J=52,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,21 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,65 (уш.с, 1H), 10,23 (уш.с, 1H). Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 461,0 (M-H^-) Точная масса: 462,06

Соединение **203**: N-(2-бром-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



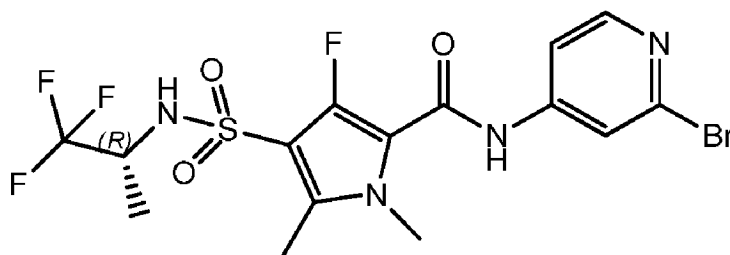
Соединение **203** (43 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **192**, с использованием 2-бром-3-фтор-пиридин-4-амин вместо 4-аминопиридин-2-карбонитрила. Способ В: время удерживания: 1,04 минуты масса/заряд: 500,9 (M-H^-) Точная масса: 502,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,10-1,30 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 7,56 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,03 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 9,14 (уш.с, 1H), 10,20 (уш.с, 1H).

Соединение 204: N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метил-пропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксамид



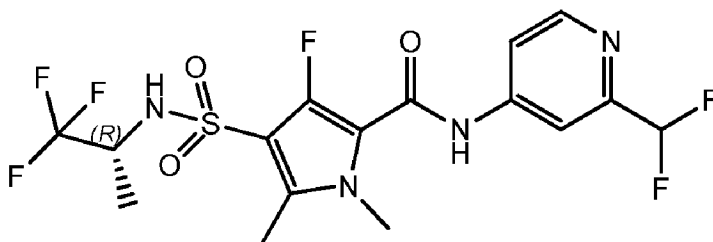
Соединение **204** (130 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин (85,2 мг, 0,53 ммоль) вместо 2-бром-6-метилпиридин-4-амин. Вместо выкристаллизовывания из *i*-PrOH проводили дополнительную очистку с помощью преп. HPLC на (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали дважды с метанолом (2×20 мл) и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **204** (130 мг) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3H), 3,55 (дкв., J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 7,15 (т, J=53,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,13-8,29 (м, 2H), 8,45 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,20 (с, 1H). Способ В: время удерживания: 0,99 минуты масса/заряд: 457,0 (M-H)⁻ Точная масса: 458,08.

Соединение 205: N-(2-бром-4-пиридил)-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



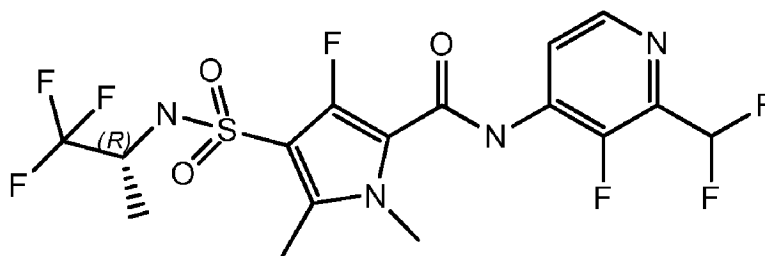
Соединение **205** (60 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **200**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 4-амино-2-хлорпиридина. Способ В: время удерживания: 1,01 минуты масса/заряд: 486,9 (М-Н)⁻ Точная масса: 488,0. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик на 222,7°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,84-4,02 (м, 1H), 7,63 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 10,54 (с, 1H).

Соединение **206**: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **206** (101 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **200**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-хлорпиридина. Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 457,0 (М-Н)⁻ Точная масса: 458,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,85-3,99 (м, 1H), 6,92 (т, J=55,0 Гц, 1H), 7,73-7,81 (м, 1H), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,51-8,59 (м, 2H), 10,60 (с, 1H).

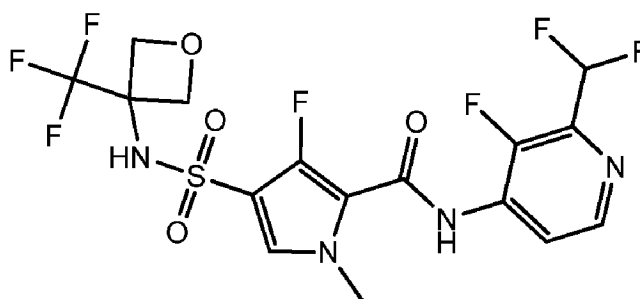
Соединение **207**: N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **207** (54 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **200**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин вместо 4-амино-2-хлорпиридина.

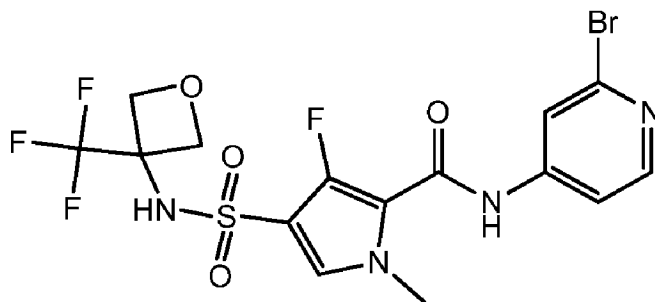
Способ В: время удерживания: 1,02 минуты масса/заряд: 475,0 (М-Н)⁺ Точная масса: 476,1. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 201,9°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,88-3,98 (м, 1H), 7,15 (т, J=53,1 Гц, 1H), 8,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,7 Гц, 1H), 10,21 (уш.с, 1H).

Соединение **208**: N-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



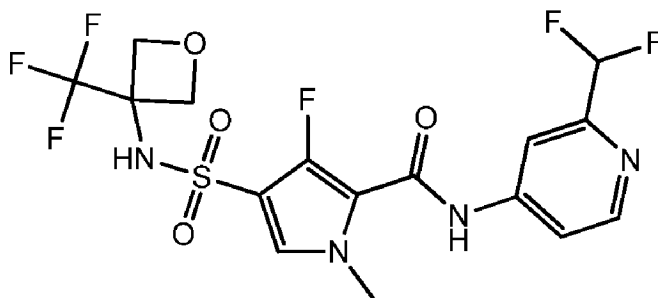
Соединение **208** (70 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **198**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фтор-пиридин-4-амин (61,9 мг, 0,38 ммоль) вместо 4-амино-2-хлорпиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 3,86 (с, 3H), 4,66 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,84 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,13 (т, J=52,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,3 Гц, 1H), 9,29 (уш.с, 1H), 10,30 (уш.с, 1H) Способ В: время удерживания: 0,91 минуты масса/заряд: 489,0 (М-Н)⁺ Точная масса: 490,05.

Соединение 209: N-(2-бром-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



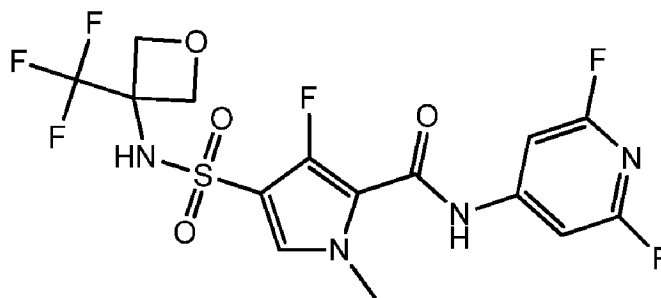
Соединение **209** (70 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **198**, с использованием 4-амино-2-бромпиридина вместо 4-амино-2-хлорпиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,83 (с, 3H), 4,66 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,84 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,58-7,70 (м, 2H), 7,97 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 9,27 (уш.с, 1H), 10,61 (с, 1H) Способ В: время удерживания: 0,9 минуты масса/заряд: 498,9 (M-H)⁻ Точная масса: 499,98.

Соединение 210: N-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **210** (77 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **198**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амина (55,1 мг, 0,38 ммоль) вместо 4-амино-2-хлорпиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,84 (с, 3H), 4,66 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,84 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,93 (т, $J=55,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,78 (м, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 9,27 (уш.с, 1H), 10,68 (с, 1H) Способ В: время удерживания: 0,86 минуты масса/заряд: 471,0 (M-H)⁻ Точная масса: 472,06.

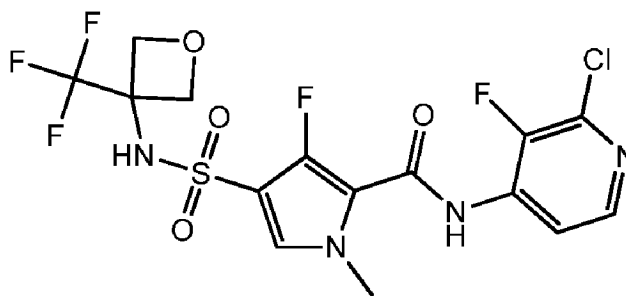
Соединение 211: N-(2,6-дифтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил) оксетан-3-ил] сульфоамид] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **211** (40 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **198**, с использованием 4-амино-2,6-дифторпиридина вместо 4-амино-2-хлорпиридина.

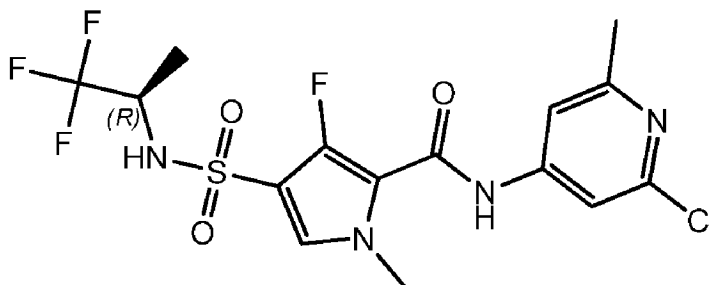
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,84 (с, 3H), 4,66 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,83 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,34 (с, 2H), 7,67 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 9,29 (уш.с, 1H), 10,92 (с, 1H) Способ В: время удерживания: 0,97 минуты масса/заряд: 457,0 (M-H) – Точная масса: 458,05.

Соединение 212: N-(2-хлор-3-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[3-(трифторметил) оксетан-3-ил] сульфоамид] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **212** (43 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **198**, с использованием 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина вместо 4-амино-2-хлорпиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,85 (с, 3H), 4,66 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,84 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,03 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 9,29 (уш.с, 1H), 10,31 (уш.с, 1H) Способ В: время удерживания: 0,95 минуты масса/заряд: 473,0 (M-H) – Точная масса: 474,02.

Соединение **213**: N-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **213** (212 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **152**, с использованием 2-хлор-6-метил-пиридин-4-амин (142 мг, 0,79 ммоль) вместо 2-фтор-6-метил-пиридин-4-амин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,73-3,87 (м, 3H), 3,98 (дт, $J=14,3, 7,2$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,63 (уш.с, 1H), 10,48 (уш.с, 1H) Способ В: время удерживания: 1,00 минуты масса/заряд: 441,0 (M-H)⁻ Точная масса: 442,05.

Синтез 2-хлор-6-фтор-пиридин-4-амин

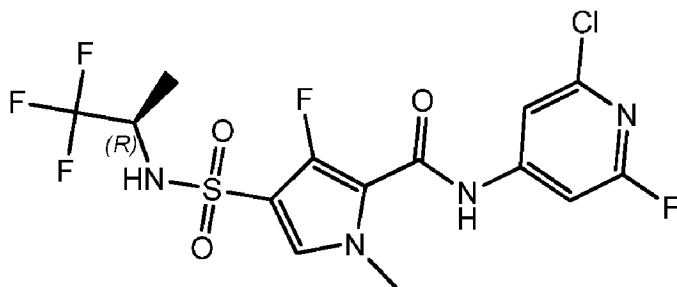
Смесь 2,6-дихлоризоникотиновой кислоты (7 г, 36,46 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (5 г, 182,29 ммоль) в закупоренной пробирке нагревали при 150° в течение 30 минут под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали и очищали посредством преп. HPLC (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; условие: 0,225% HCOOH-ACN скорость потока (мл/мин): 80). Фракции продукта концентрировали с получением 2-хлор-6-[(2,4-диметоксифенил) метиламино] пиридин-4-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (6,5 г). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,56$ (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,98 (с., 1H), 6,79 (с, 1H), 6,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,47 (дд, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).

Триметилсилил) диазометан (8,7 мл, 17,5 ммоль) добавляли по капле к раствору 2-хлор-6-[(2,4-диметоксифенил) метиламино] пиридин-4-карбоновой кислоты (4,7 г,

14,56 ммоль) в метаноле (5 мл) и дихлорметане (15 мл) при 0°C и перемешивали 25 минут при 25°C. Раствор концентрировали с получением метил-2-хлор-6-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-4-карбоксилата (5,0 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли как таковое. TFA (5 мл) добавляли к раствору метил-2-хлор-6-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-4-карбоксилата (5,0 г, 14,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и перемешивали 30 минут при 25°C. Реакционную смесь концентрировали. Полученное в результате твердое вещество растирали 30 минут в метил-трет-бутиловом эфире (40 мл). Твердые вещества отфильтровывали и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл) с получением метил-2-амино-6-хлор-пиридин-4-карбоксилата (3,0 г) в виде светло-желтого твердого вещества. Гидроксид натрия (3,0 г, 75,0 ммоль) добавляли к раствору метил-2-амино-6-хлор-пиридин-4-карбоксилата (2,8 г, 15 ммоль) в воде (10 мл) и THF (40 мл) при 0°C и перемешивали в течение 3 часов при 25°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли HCl (7 мл). Коричневое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (30 мл) и THF (10 мл) и лиофилизировали с получением 2-амино-6-хлор-пиридин-4-карбоновой кислоты (2,2 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=6,87 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,71 (уш.с, 2H). 2-Амино-6-хлор-пиридин-4-карбоновую кислоту (1,2 г, 6,95 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл). Затем добавляли триэтиламин (2,97 г, 8,35 ммоль), бензиловый спирт (3,01 г, 27,82 ммоль) и дифенилфосфорилазид (2,97 г, 8,35 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали. Добавляли EtOAc (100 мл) и промывали NaHCO₃ (насыщ. водн. 60 мл). Смесь фильтровали и твердые вещества промывали EtOAc (30 мл), органический слой отделяли от фильтрата. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (70 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Масло очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=0-50% с получением бензил-N-(2-амино-6-хлор-4-пиридил) карбамата в виде

бесцветного масла. Нитрит натрия (894 мг, 12,96 ммоль) добавляли к раствору бензил-N-(2-амино-6-хлор-4-пиридил)карбамата (360 мг, 1,30 ммоль) в пиридина гидрофториде (1 мл) при 0°C и перемешивали 2 часа при 25°C. Добавляли NaHCO₃ (100 мл насыщ. водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (70 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/петролейный эфир=0-30%, TLC пентан:EtOAc=3:1, R_f=0,8) с получением бензил-N-(2-хлор-6-фтор-4-пиридил)карбамата (200 мг) в виде бесцветного масла. Диоксид платины (10 мг) добавляли в атмосфере азота к раствору бензил-N-(2-хлор-6-фтор-4-пиридил)карбамата в метаноле (20 мл) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов при 25°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. HPLC (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм. Условие: 0,05% аммиак-ACN). Полученное твердое вещество высушивали с получением 2-хлор-6-фтор-пиридин-4-амин (33 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=6,83 (уш.с, 2H), 6,46 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,06 (д, J=1,6 Гц, 1H).

Соединение 215: N-(2-хлор-6-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (78 мг, 0,23 ммоль) и 2-хлор-6-фтор-пиридин-4-амин (33 мг, 0,23 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (0,68 мл, 1 М, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

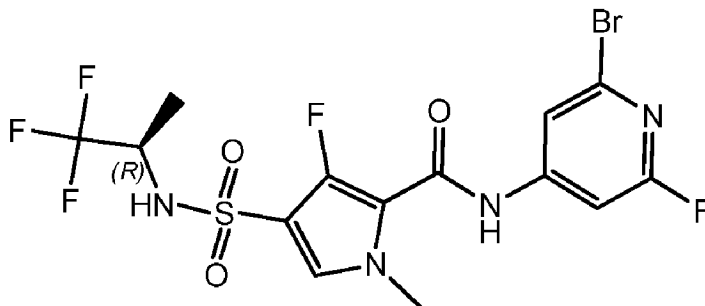
температуре в течение 90 минут. Добавляли больше лития бис(триметилсилил)амида (0,68 мл, 1 М, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (1 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×3 мл) и объединенные органические слои выпаривали досуха. Остаток растворяли в DMF (0,5 мл) и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в гептане от 0 до 100% с получением белого твердого вещества, которое очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN) с получением соединения **215** (42 мг). Способ В: время удерживания: 1,19 минуты масса/заряд: 445,0 (M-H)⁻ Точная масса: 446,02. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,91-4,06 (м, 1H), 7,43 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,69 (уш.с, 1H), 10,76 (уш.с, 1H).

Синтез 2-бром-6-фтор-пиридин-4-амина

2,6-Дифторпиридин-4-амин (250 мг, 1,92 ммоль) в уксусном ангидриде (20 мл, 212 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до 20°C добавляли воду (30 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Водную фазу подщелачивали водным NaHCO_3 до pH=10 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 30/70). Фракции продукта концентрировали с получением желтого твердого вещества (240 мг, 1,36 ммоль). К раствору N-(2,6-дифторпиридин-4-ил)ацетамида (180 мг, 1,05 ммоль) в AcOH (4 мл) добавляли HBr/AcOH (35%, 6,5 г, 16,1 ммоль) в закупоренной пробирке, которую встряхивали при 120°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и дополнительно очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм (элюент: $\text{HCOOH-AcN/H}_2\text{O}$ от 3%

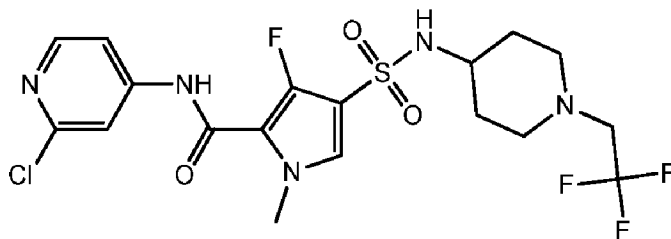
до 33%, об./об., скорость потока: 30 мл/мин). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли под вакуумом. Водный слой лиофилизировали досуха с получением 2-бром-6-фтор-пиридин-4-амина (9,9 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =6,62 (дд, J =1,0, 1,8 Гц, 1H), 6,05 (д, J =2,0 Гц, 1H), 4,52 (уш.с, 2H).

Соединение 216: N-(2-бром-6-фтор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Соединение **216** (9 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **215**, начиная с этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксилата (16 мг), с использованием 2-бром-6-фтор-пиридин-4-амина (9 мг) вместо 2-хлор-6-фтор-пиридин-4-амина. Способ В: время удерживания: 1,20 минуты масса/заряд: 488,9 (М-Н)⁻ Точная масса: 489,97. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,18 (д, J =6,8 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,92-4,02 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,80-7,85 (м, 1H), 8,65 (уш.с, 1H), 10,75 (уш.с, 1H).

Соединение 217: N-(2-хлор-4-пиридил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил] сульфамойл] пиррол-2-карбоксамид



Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (1 г, 3,71 ммоль), молекулярные сита (4 Å) и 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-амин (1,35 г, 7,42 ммоль) растворяли в CH_3CN (19 мл) и добавляли NaHCO_3 (935 мг, 11,1 ммоль) при

комнатной температуре. Затем раствор нагревали до 80°C в течение 1 часа. Раствор отфильтровывали, концентрировали *in vacuo*, экстрагировали EtOAc и промывали водой. Слой EtOAc фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,47 г) в виде светло-желтого твердого вещества. К этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (393 мг, 0,946 ммоль) и 2-хлорпиридин-4-амину (158 мг, 1,23 ммоль) в сухом THF (17 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли LiHMDS (1 М в гексане) (3,78 мл, 1 М, 3,78 ммоль) при 0°C. Через 16 часов добавляли NH₄Cl и раствор разбавляли EtOAc (200 мл). Объединенные органические составляющие высушивали посредством MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от 100/0 до 50/50 гептан/EtOAc с последующим осаждением из диизопропилового эфира и конечной кристаллизацией из смеси MeOH/вода с получением соединения **217** (300 мг) в виде твердого вещества. DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик 191,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,40-1,51 (м, 2H) 1,63-1,71 (м, 2H) 2,28-2,36 (м, 2H) 2,79-2,85 (м, 2H) 2,99-3,16 (м, 3H) 3,80 (с, 3H) 7,51 (д, J=4,8 Гц, 1H) 7,60 (дд, J=5,7, 2,0 Гц, 1H) 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H) 8,29 (д, J=6,8 Гц, 1H) 10,53 (с, 1H). Способ В: время удерживания: 1,06 минуты масса/заряд: 496,0 (M-H)⁺ Точная масса: 497,09.

Биологические примеры - активность соединений формулы (IA) против HBV

Активность против HBV измеряли с применением стабильно трансфицированной клеточной линии HepG2.2.15. Описано, что данная клеточная линия секретирует относительно постоянные высокие уровни вирионных частиц HBV, которые, как было показано, вызывают как острую, так и хроническую инфекцию и заболевание у шимпанзе.

Для анализа противовирусной активности клетки дважды

обрабатывали в течение трех дней с помощью серийно разведенного соединения в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 6 дней обработки определяли противовирусную активность с помощью количественного подсчета очищенной ДНК HBV из секретированных вирионов с применением ПЦР в режиме реального времени, а также HBV-специфического набора праймеров и зонда.

Активность против HBV измеряли также с применением клеточной линии HepG2.117, стабильной, индуцибельно продуцирующей HBV клеточной линии, которая реплицирует HBV в отсутствие доксициклина (система Tet-off). Для анализа противовирусной активности индуцировали репликацию HBV с последующей обработкой серийно разведенным соединением в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 3 дней обработки определяли противовирусную активность с помощью количественного подсчета внутриклеточной ДНК HBV с применением ПЦР в режиме реального времени, а также HBV-специфического набора праймеров и зонда.

Цитотоксичность соединений тестировали с применением клеток HepG2, инкубированных в течение 4 дней в присутствии соединений. Жизнеспособность клеток оценивали с применением анализа с резазурином. Результаты представлены в таблице 1.

В качестве альтернативы цитотоксичность определяли посредством АТР-анализа: Набор ATPlite от Perkin Elmer применяли для оценки цитотоксичности соединения на клеточной линии HepG2 с помощью определения уровней АТР (аденозина трифосфата). АТР представляет собой маркер функциональной целостности и жизнеспособности клеток, поскольку он присутствует во всех метаболически активных клетках и любая форма повреждения клетки будет приводить к быстрому снижению концентрации АТР в клетках. После инкубирования соединения к клеткам добавляли 1 объем раствора ATPlite и измеряли люминесцентный сигнал. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 1

Активность против HBV и цитотоксичность

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
1	0.86	0.65	>25
2	>1	10.4	>25
3	>1	0.75	>25
4	>1	2.34	>25
5	0.92	3.11	>25
6	0.59	0.65	>25
7	0.09	0.25	>25
8	0.09	0.17	>25
9	0.02	0.04	>25
10	0.07	0.16	>25
11	0.02	0.06	>25
12	0.01	0.02	>25
13	0.11	0.18	>25
14	0.06	0.12	>25
15	>1	>1	>25
16	0.40	0.28	>25
17	0.75	0.53	>25
18	0.03	0.03	>25
19	0.16	0.10	>25
20	0.03	0.02	>25
21	0.04	0.03	>25
22	0.44	0.72	>25
23	0.01	0.01	>25
24	0.04	0.04	>25
25	0.19	>1	>25
26	0.11	>1	>25
27		0.10	>25
28	0.36	0.70	>25
29	0.04	0.06	>25
30	<0.1	0.01	>25
31	0.03	0.04	>25
32	0.02	0.02	>25
33	0.008	0.01	>25

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
34	0.05	0.10	>25
35	0.005	0.01	>25
36		0.15	>25
37	0.15	0.20	>25
38	0.04	0.05	>25
39	0.09	0.09	>25
40	0.02	0.02	>25
41	0.07	0.10	>25
42	0.05	0.08	>25
43		0.08	>25
44		0.64	>25
45	0.05	0.04	>25
46	0.01	0.02	>25
47	0.06	0.04	>25
48	0.06	0.04	>25
49	0.11	0.11	>25
50		0.20	>25
51		0.60	>25
52		0.08	>25
53		0.04	>25
54		0.02	>25
55		0.07	>25
56		0.05	>25
57		0.06	>25
58		0.14	>25
59		0.07	>25
60	0.24	0.04	>25
61	0.01	0.02	>25
62		0.19	>25
63	0.01	0.03	>25
64	0.02	0.03	23
65	0.02	0.03	>25
66		0.09	>25

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
67		0.03	>25
68		0.05	>25
69		0.03	>25
70		0.15	>25
71		0.02	>25
72		0.10	>25
73		0.09	21.6
74	0.02	0.02	>25
75		0.06	>25
76		0.05	>25
77		0.30	>25
78		0.26	>25
79		0.15	>25
80	0.01	0.02	>25
81	0.01	0.008	24.3
82	0.07	0.10	>25
83		0.01	>25
84		0.11	>25
85	0.02	0.04	24
86		0.04	21.6
87	0.02	0.03	>25
88	0.007	0.01	>25
89		0.36	>25
90		0.45	>25
91		0.20	>25
92		0.44	>25
93		0.33	>25
94		0.03	>25
95	0.06	0.04	21.6
96	0.04	0.04	>25
97	0.02	0.02	>25
98	0.04	0.03	>25
99	0.01	0.02	>25
100		0.08	>25
101		0.43	>25

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
102		0.18	>25
103		0.14	>25
104	<0.1	0.01	>25
105	<0.1	0.02	>25
106		0.02	>25
107		0.02	>25
108		0.02	>25
109		0.01	>25
110		0.02	>25
111		0.03	>25
112		0.02	>25
113		0.01	>25
114		0.01	>25
115		0.006	>25
116	0.21	0.02	>25
117		0.01	>25
118	0.1	0.01	>25
119		0.005	>25
120		0.005	>25
121		0.04	>25
122		0.01	>25
123		0.01	>25
124	<0.1	0.01	>25
125	<0.1	0.008	>25
126	0.02	0.02	>25
127		0.05	>25
127a		0.03	>25
127b		0.16	>25
128		0.04	>25
129	0.81	0.40	>25
130		0.06	>25
131		0.02	>25
132		0.01	>25
133		0.05	>25
134		0.01	>25

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
135		0.18	13
136		0.02	
137	<0.1	0.02	>25
138		0.09	>25
139		0.02	>25
140		0.20	>25
141		0.04	>25
142		0.02	>25
143	0.18	0.02	>25
144		0.30	>25
145		0.08	
146		0.03	>25
147		0.02	>25
148		0.02	>25
149		0.06	>25
150		0.09	>25
151		0.03	>25
152	<0.1	0.01	>25
153		0.02	>25
154		0.08	>25
155		0.02	>25
156		0.14	>25
157		0.09	>25
158		0.05	>25
159	<0.1	0.009	>25
160		0.01	>25
161		0.01	>25
162		0.02	
163		0.02	>25
164		0.04	>25
165		0.003	>25
166		0.003	>25
167		0.005	>25
168		0.006	>25
169		0.03	>25

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
170		0.04	>25
171		0.10	>25
172		0.01	>25
173		0.02	>25
174		0.11	
174a		0.20	
174b		0.04	
175	0.12	0.02	
176	<0.1	0.003	
177	0.26	0.10	
178	0.24	0.05	
179	0.21	0.07	
180		0.63	>25
181		1.0	>25
182		1.3	>25
183		1.4	>25
184		1.2	>25
185		0.74	>25
186		10.5	>25
187		0.71	>25
188		0.10	
189		0.06	
190		0.05	
191		0.06	
192		0.02	
193		0.009	
194		0.02	
195		0.02	
196		0.02	
197		0.01	
198		0.09	
199	<0.1	0.006	
200	0.11	0.02	
201		0.03	
202		0.008	

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
203		0.008	
204		0.01	
205		0.02	
206		0.02	
207		0.01	
208		0.04	
209		0.09	
210		0.07	

№ соед.	НерG2 2.15 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG2 4 дня CC ₅₀ (мкМ)
211		0.05	
212		0.06	
213		0.05	
214		0.08	
215		0.006	
216		0.01	
217		0.46	

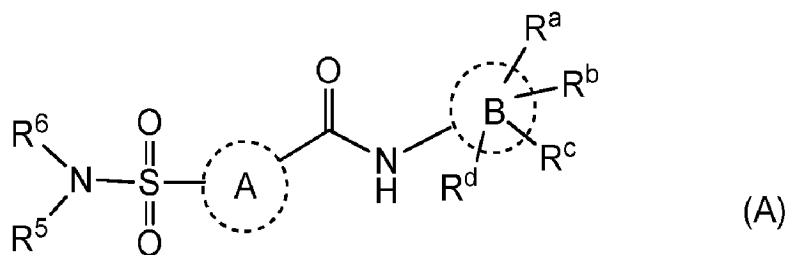
Таблица 2

Результаты АТР на основании анализа токсичности

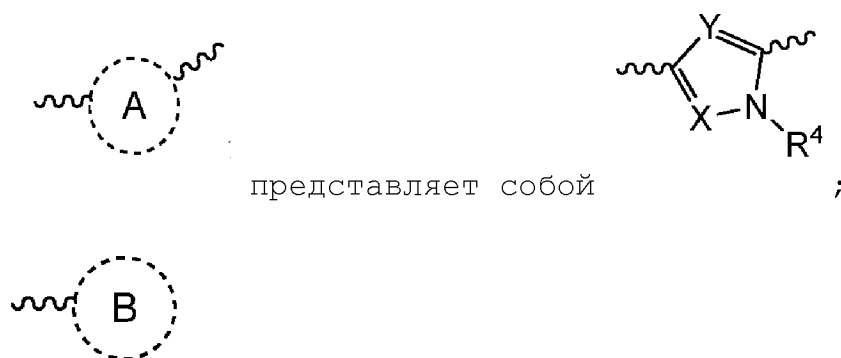
№ соед.	НерG2 4 дня ATPlite CC ₅₀ (мкМ)	№ соед.	НерG2 4 дня ATPlite CC ₅₀ (мкМ)	№ соед.	НерG2 4 дня ATPlite CC ₅₀ (мкМ)	№ соед.	НерG2 4 дня ATPlite CC ₅₀ (мкМ)
7	>25	99	>25	162	>25	198	>25
9	>25	100	>25	172	>25	199	>25
12	>25	104	>25	174	>25	200	>25
18	>25	105	23.3	174a	>25	201	>25
20	>25	106	>25	174b	>25	202	>25
23	>25	108	>25	175	>25	203	>25
24	>25	113	23.7	176	>25	204	>25
32	>25	115	>25	177	>25	205	>25
40	>25	127a	>25	178	>25	206	>25
46	>25	127b	>25	179	>25	207	>25
53	>25	132	>25	185	>25	208	>25
61	>25	134	>25	188	>25	209	>25
63	>25	136	9.5	189	>25	210	>25
74	>25	139	>25	190	>25	211	>25
80	>25	145	>25	191	>25	212	>25
81	>25	146	>25	192	>25	213	>25
83	>25	152	>25	193	>25	214	>25
88	>25	154	>25	194	>25	215	>25
95	>25	158	>25	195	>25	216	>25
97	>25	159	>25	196	>25	217	>25
98	>25	160	>25	197	>25		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (А):



или его стереоизомерная или таутомерная форма, где:



представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота;

X представляет собой CR^7 ;

Y представляет собой CR^8 ;

R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$ -метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, C_3 - C_4 циклоалкила и $-C_1$ - C_4 алкила;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил или C_3 - C_4 циклоалкил;

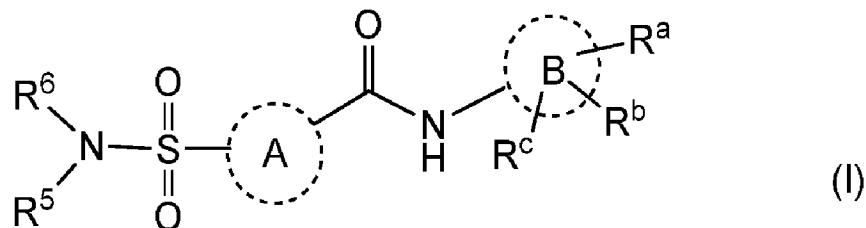
R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-OH$, фтора, оксо и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или $-OH$;

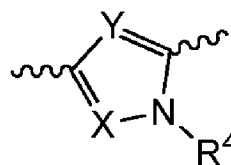
R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, метил, $-\text{CN}$, фтор, бром или хлор;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, представленное формулой (I):



или его стереоизомерная или таутомерная форма, где:



представляет собой ;



представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота;

X представляет собой CR^7 ;

Y представляет собой CR^8 ;

R^a , R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -метила, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, C_3 - C_4 циклоалкила и $-\text{C}_1$ - C_4 алкила;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил или C_3 - C_4 циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

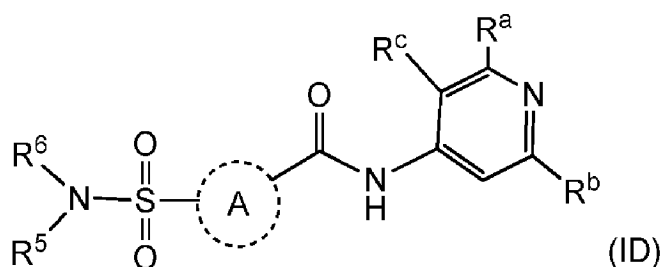
R^6 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2 - C_6 алкил необязательно замещены одним или

несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, фтора, оксо и C₁-C₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или -ОН;

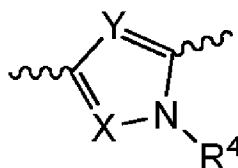
R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород, метил, -CN, фтор, бром или хлор;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, представленное формулой (ID)



или его стереоизомерная или таутомерная форма, где:



представляет собой ;

X представляет собой CR⁷;

Y представляет собой CR⁸;

R^a выбран из группы, состоящей из фтора, брома, хлора, -CHF₂, -CF₂-метила, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃-C₄циклоалкила и -C₁-C₄алкила;

R^b и R^c независимо представляют собой водород или фтор;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₃алкил или C₃-C₄циклоалкил;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное

кольцо или C_2 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, фтора, оксо и C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора и/или -ОН;

R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, метил, -CN, фтор или хлор;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой метил.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой 4-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода, при этом такое 4-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1 - C_4 алкилами.

7. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^6 содержит разветвленный C_3 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или где R^6 содержит C_3 - C_6 циклоалкил, где такой C_3 - C_6 циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора или замещен C_1 - C_4 , который замещен одним или несколькими атомами фтора.

8. Соединение по п. 7, где R^6 представляет собой разветвленный C_3 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^8 представляет собой фтор или хлор.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^b и/или R^c представляют собой водород.

11. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в предупреждении или лечении HBV-инфекции у млекопитающего.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10, а также фармацевтически приемлемый носитель.

13. Продукт, содержащий (а) соединение формулы (A) по любому из пп. 1-10 или фармацевтическую композицию по п. 12 и

(b) другой ингибитор HBV, в виде объединенного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении HBV-инфекций.

По доверенности