

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035926**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.01

(21) Номер заявки
201690277

(22) Дата подачи заявки
2014.07.25

(51) Int. Cl. **C07D 207/34** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННОГО ГЛИОКСАМИДОМ ПИРРОЛАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В**

(31) **13177926.6; 14171062.4**

(32) **2013.07.25; 2014.06.04**

(33) **EP**

(43) **2016.05.31**

(86) **PCT/EP2014/066093**

(87) **WO 2015/011281 2015.01.29**

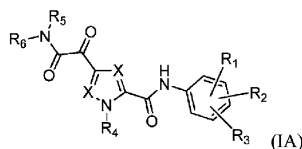
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСИ (IE)**

(72) Изобретатель:
**Вандик Коэн, Кестелейн Барт
Рудольф Романи (BE), Питерс Серж
Мария Алоисиус (NL), Ромбу Герт,
Версхюэрен Вим Гастон, Рабуассон
Пьер Жан-Мари Бернар (BE)**

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

(56) **WO-A1-2013006394
WO-A1-2013096744**

(57) Ингибиторы репликации HBV формулы (IA)



в том числе их стереохимически изомерные формы, а также соли, где X и R¹-R⁶ имеют значения, определенные в данном документе. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим их, а также к лекарственному средству для предупреждения или лечения у млекопитающего инфекции HBV, и к комбинированному препарату, содержащему (a) соединение формулы (IA) и (b) другой ингибитор HBV, выбранный из интерферона-α (IFN-α), пегилированного интерферона-α, ЗТС, адефовира или их комбинации, для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении инфекций, вызываемых HBV.

B1**035926****035926****B1**

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: прекорový/корový ген; ген полимеразы; гены L, M и S, которые кодируют 3 белка оболочки; и ген Х.

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

HBV приводил к возникновению эпидемий в ряде регионов Азии и Африки и он является эндемичным в Китае. HBV инфицировано приблизительно 2 миллиарда людей во всем мире, из которых у приблизительно 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, но варианты направленного лечения в настоящее время ограничены применением интерферона и следующих противовирусных средств: тенофовир, ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин.

Кроме того, гетероарилдигидропиримидины (HAP) идентифицировали как класс ингибиторов HBV в тканевой культуре и в животных моделях (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78). WO 2013/006394, опубликованная 10 января 2013 года, относится к подклассу сульфамойлариламидов, активных против HBV. WO 2013/096744, опубликованная 26 июня 2013 года, относится к соединениям, активным против HBV.

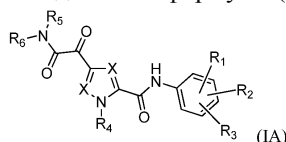
Кроме того, WO 2014/033170 и WO 2014/033176, опубликованные 6 марта 2014 года, дополнительно относятся к соединениям, активным против HBV.

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

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

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA)



или его стереоизомеру или таутомерной форме, где каждый X независимо представляет собой CR⁷;

R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -CF₃, -CN и C₁-C₃алкила;

R⁴ представляет собой водород или C₁-C₃алкил;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и 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 такие C₁-C₆алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C₃-C₄циклоалкила, -OR⁸, -CN, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁸)₂ или C₁-C₃алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, C₃-C₄циклоалкил, -CN, фтор, хлор, бром или C₁-C₃алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

R⁸ представляет собой водород или C₁-C₃алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

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

Настоящее изобретение также относится к комбинированному препарату, содержащему (a) соединение формулы (IA) и (b) другой ингибитор HBV, выбранный из интерферона-α (IFN-α), пегилированного интерферона-α, 3ТС, адефовира или их комбинации для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении инфекций, вызываемых HBV.

Определения.

Термин "C₁₋₃алкил" в качестве группы или части группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_nH_{2n+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_nH_{2n}. C₁₋₃алкильные группы содержат от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно 1-2 атома углерода. C₁₋₃алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода и, таким образом, включает такие, как, например, метил, этил, н-пропил и изопропил.

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, и бутил и т.п.

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

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

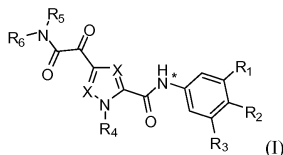
Такое насыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов так, что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в частности из N и O. Примеры включают оксетан, тетрагидро-2Н-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиолан, 1,1-диоксид 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 быть 1Н-пирролилом или 2Н-пирролилом.

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

Также следует отметить, что положения радикала в каком-либо молекулярном фрагменте, используемом в определениях, могут находиться в любом месте на таком фрагменте при условии, что он будет химически стабильным. К примеру, пиридил включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил; пентил включает 1-пентил, 2-пентил и 3-пентил.

Положения, указанные на фениле (например, орто, мета и/или пара), указываются относительно связи, присоединяющей фенил к основной структуре. Примером положения R¹ является любое расположение, указанное относительно азота (*), соединенного с основной структурой



Если какая-либо переменная (например, галоген или C₁₋₃ алкил) встречается более одного раза в каком-либо компоненте, то каждое определение является независимым.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (IA) 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 (IA). 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 согласно 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, энантовая, капроновая, никотиновая, пропионовая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памоевая и подобные кислоты.

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

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

Соединения согласно настоящему изобретению могут также существовать в своих 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 данном документе структурных формулах, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "стереохимически изомерные формы" соединений по настоящему изобретению, используемый в данном документе выше, определяет все возможные соединения, составленные из одних и тех же атомов, связанных с помощью такой же последовательности связей, но 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 включены в объем настоящего изобретения.

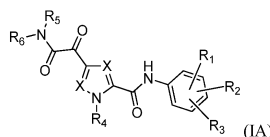
Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений, упомянутых в данном документе, определяются как изомеры, по сути не содержащие другие энантиомерные или диастереомерные формы одной и той же основной молекулярной структуры указанных соединений или промежуточных соединений. В частности, термин "стереоизомерно чистый" относится к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком по меньшей мере от 80% (т.е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) и до стереоизомерного избытка 100% (т.е. 100% одного изомера и отсутствие другого), более конкретно к соединениям или промежуточным соединениям, 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 соединений по настоящему изобретению можно получать путем применения известных в данной области техники процедур. Например, энантиомеры можно разделять друг от друга при помощи селективной кристаллизации их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота и камфорсульфоная кислота. В качестве альтернативы энантиомеры можно разделять при помощи хроматографических методик с использованием хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Если необходим определенный стереоизомер предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано стереоспецифическими способами получения. В этих способах преимущественно будут использоваться энантиомерно чистые исходные вещества.

Диастереомерные формы формулы (IA) можно получать отдельно традиционными способами. Подходящими способами физического разделения, которые можно преимущественно использовать, являются, например, селективная кристаллизация и хроматография, например колоночная хроматография.

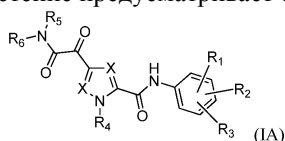
Подробное описание изобретения

Во всех дальнейших случаях использования в данном документе термин "соединения формулы (IA)"



или "соединения по настоящему изобретению", или подобный термин подразумевает включение соединений общей формулы (IA), (Ia), (Ib), солей, стереоизомерных форм и рацемических смесей или любых их подгрупп.

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IA)



или его стереоизомер или таутомерную форму, где

каждый X независимо представляет собой CR^7 ;

R^1 , R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, $-CF_3$, $-CN$ и C_1 - C_3 алкила;

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

R^5 представляет собой водород;

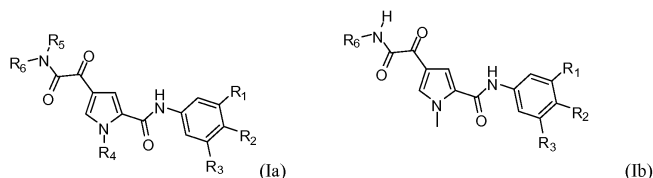
R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такие C_1 - C_6 алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_3 - C_4 циклоалкила, $-OR^8$, $-CN$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-N(R^8)_2$ или C_1 - C_3 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_3 - C_4 циклоалкил, $-CN$, фтор, хлор, бром или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

R^8 представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (Ia) или (Ib)



или их стереоизомер или таутомерную форму, где каждый X независимо представляет собой CR^7 ;

R^2 представляет собой водород или фтор;

R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, $-CF_3$, $-CN$ и метила;

R^4 представляет собой водород или метил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и 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 такие C_1 - C_6 алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C_1 - C_3 алкила, $-CN$, $-C(=O)-OR^8$ или $-C(=O)-N(R^8)_2$;

R^7 представляет собой водород или метил;

R^8 представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В первом варианте осуществления раскрыты соединения формул (IA), (Ia) и (Ib), где R^1 выбран либо из водорода, фтора, хлора, $-CN$, $-CF_3$ либо метила. В другом варианте осуществления R^1 выбран либо из водорода, фтора, хлора, $-CN$, $-CF_3$ либо метила, и по меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой фтор или водород. В еще одном дополнительном варианте осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой фтор, а другой R^1 или R^3 выбран из водорода, фтора, хлора, $-CN$, $-CF_3$ или метила.

В еще одном варианте осуществления раскрыты соединения согласно настоящему изобретению, где R^4 представляет собой метил.

В дополнительном варианте осуществления раскрыты соединения согласно настоящему изобретению, где R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено метилом. В дополнительном варианте осуществления R^6 представляет собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода, при этом такое 4- или 5-членное насыщенное кольцо необязательно замещено метилом.

В другом варианте осуществления R^6 представляет собой разветвленный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, $-CN$, $-C(=O)-OR^8$ или $-C(=O)-N(R^8)_2$. В дополнительном варианте осуществления R^6 представляет собой разветвленный C_1 - C_6 алкил.

Другой вариант осуществления согласно настоящему изобретению относится к тем соединениям формулы (IA) или их любой подгруппе, упоминаемым в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько следующих ограничений:

(a) R^4 представляет собой метил, а R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

(b) R^2 представляет собой водород или фтор;

(c) R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, $-CN$ и метила;

(d) по меньшей мере один R^7 представляет собой хлор или метил;

(e) R^2 представляет собой водород или фтор, а R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и $-CN$;

(f) R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, более конкретно R^6 представляет собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, при этом такое 4-или 5-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из C_1 - C_3 алкила, необязательно замещенного одним

или несколькими атомами фтора или фтором;

(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 замещен C_1 - C_3 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

(h) R^4 представляет собой метил; R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и R^2 представляет собой фтор.

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 с формулой (IA), (Ia), (Ib), представленной в разделе синтеза соединений, и чья активность приведена в таблице.

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

Таким образом, соединения согласно 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 системного введения 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 самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, требуемой 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 можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; 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 преимущественные 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 стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты в жидкой форме непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит 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 быть введены путем пероральной ингаляции или инсуффляции в форме раствора, суспензии или сухого порошка с использованием любой системы доставки, известной из уровня техники.

Особенно преимущественным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных

лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, суппозитории, пакетики с порошком, пластинки, растворы или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные множества.

Соединения формулы (IA) активны в качестве ингибиторов цикла репликации HBV и их можно применять в лечении и профилактике инфекции, вызываемой HBV, или заболеваний, ассоциированных с HBV. Последние включают прогрессирующий фиброз печени, воспаление и некроз, приводящие к циррозу, конечной стадии заболевания печени, и гепатоклеточной карциноме.

Благодаря их противовирусным свойствам, в частности их свойствам, направленным против HBV, соединения формулы (IA) или любая их подгруппа являются пригодными при ингибировании цикла репликации HBV, в частности, при лечении теплокровных животных, в частности людей, инфицированных HBV, и при профилактике инфекций, вызываемых HBV. 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 введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA).

Соединения формулы (IA), определенные в данном документе, таким образом, могут быть использованы в качестве лекарственного средства, в частности в качестве лекарственного средства для лечения или предупреждения инфекции, вызываемой HBV. Указанное применение в качестве лекарственного средства или способ лечения включают систематическое введение субъектам, инфицированным HBV, или субъектам, восприимчивым к инфекции, вызываемой HBV, количества, эффективного для борьбы с состояниями, ассоциированными с инфекцией, вызываемой HBV, или количества, эффективного для предупреждения инфекции, вызываемой HBV.

В общем предполагается, что противовирусное эффективное ежесуточное 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 необходимой 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 комбинированному препарату, содержащему (a) соединение формулы (IA) и (b) другой ингибитор HBV, выбранный из интерферона- α (IFN- α), пегилированного интерферона- α , ЗТС, адефовира или их комбинации для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении инфекций, вызываемых HBV.

Термин "средство против HBV" также включает соединения, способные лечить инфекцию, вызываемую HBV, 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 (IA) или его любой подгруппы, определенным в данном документе, с иммуномодулирующим соединением, более конкретно с агонистом толл-подобного рецептора 7 и/или 8.

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

Общий синтез.

Подразумевают, что заместители, представленные как $R^{1,2,3}$, R^6 или R^7 в этом разделе общего синтеза, включают любой заместитель или реакционноспособные частицы, которые приемлемы для преобразования в любой заместитель $R^{1,2,3}$, R^6 или R^7 в соответствии с настоящим изобретением без излишних затруднений для специалиста в данной области.

Схема 1

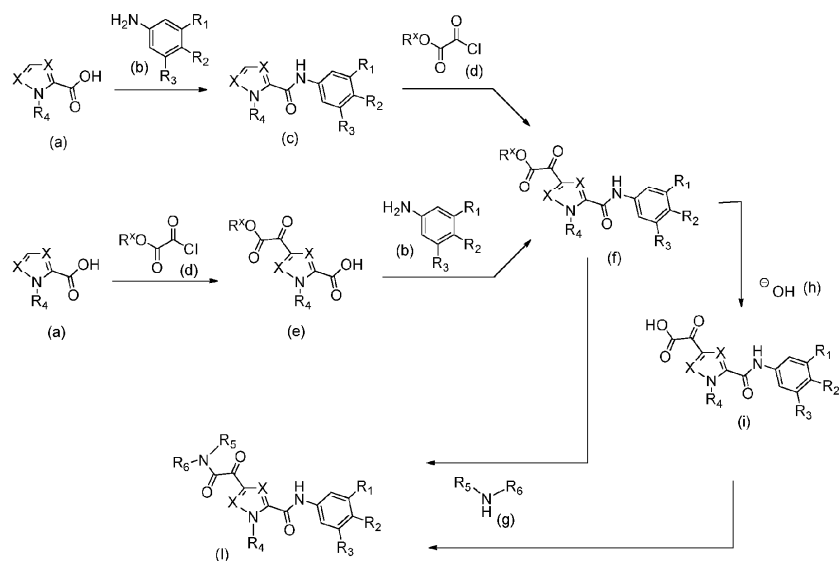
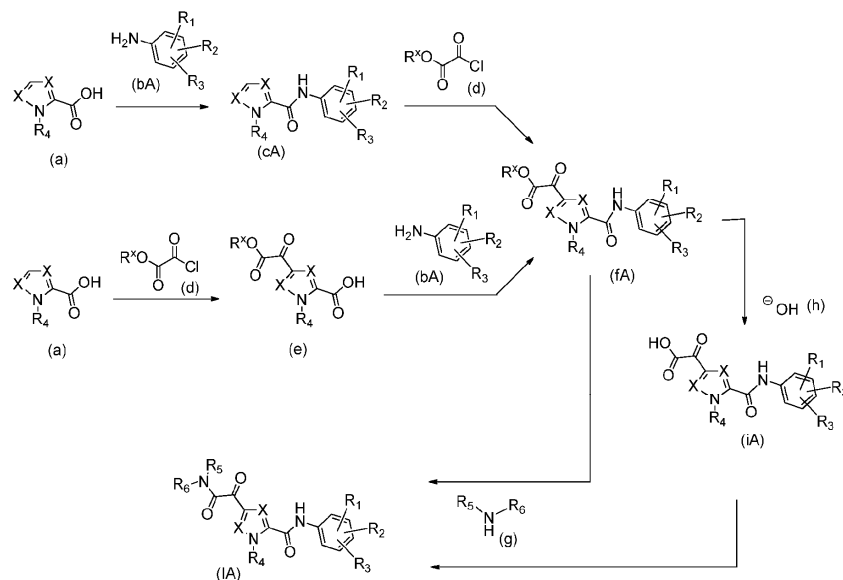


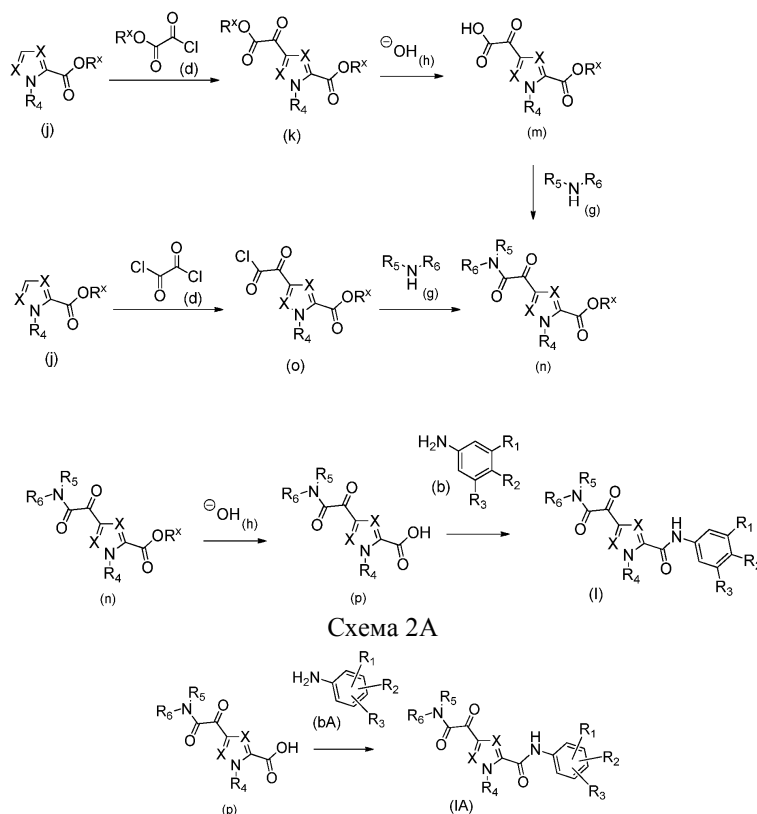
Схема 1А



Синтез соединений общей формулы (I) можно осуществлять как изложено на схеме 1. Каждый R^x независимо представляет собой низший алкил, предпочтительно C_1 - C_3 алкил, а еще более предпочтительно метил или этил. Карбоновую кислоту общей формулы (a) можно сочетать с анилином общей формулы (b) с помощью пептидного реагента сочетания, подобного, например, NATU, в присутствии органического аминного основания, такого как TEA или DIPEA. Полученное соединение общей формулы (c) можно приводить в реакцию со сложным моноалкиловым эфиром оксалилхлорида общей формулы (d) в присутствии кислоты Льюиса как, например, $AlCl_3$, с получением соединения общей формулы (f). В качестве альтернативы соединения общей формулы (f) можно получать путем изменения порядка вышеупомянутых стадий реакции, в частности при помощи реакции карбоновой кислоты общей формулы (a) со сложным моноалкиловым эфиром оксалилхлорида общей формулы (d) в присутствии кислоты Льюиса как, например, $AlCl_3$, с получением соединения общей формулы (e) с последующим сочетанием (e) с анилином общей формулы (b) с помощью пептидного реагента сочетания как, например, NATU, в присутствии органического аминного основания, такого как TEA или DIPEA. В результате реакции соединения общей формулы (f) с амином общей формулы (g) в подходящем растворителе, таком как, например, EtOH, получают соединение общей формулы (I). В качестве альтернативы соединения общей формулы (I) можно получать из соединения общей формулы (f) при помощи процедуры из двух стадий, которая включает гидролиз сложноефирного фрагмента соединения общей формулы (f) неорганическим основанием общей формулы (h) как, например, NaOH, с последующим сочетанием полученной альфа-кетокислоты общей формулы (i) с амином общей формулы (g) с помощью пептидного реагента сочетания, подобного, например, NATU, в присутствии органического аминного основания, такого как TEA или DIPEA. Аналогично, как описано в отношении синтеза соединений общей формулы (I) на схеме 1,

синтез соединений общей формулы IA описан на схеме 1A.

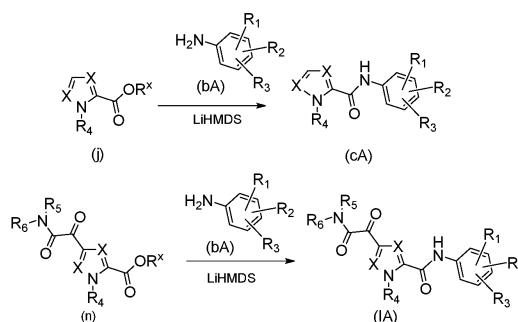
Схема 2



Синтез соединений общей формулы (I) также можно осуществлять как изложено на схеме 2. Каждый R^x независимо представляет собой низший алкил, предпочтительно C_1 - C_3 алкил, а еще более предпочтительно метил или этил. Сложный эфир карбоновой кислоты общей формулы (j) можно приводить в реакцию со сложным моноалкиловым эфиром оксалилхлорида общей формулы (d) в присутствии кислоты Льюиса, подобной, например, $AlCl_3$, с получением соединения общей формулы (k). Гидролиз (k) неорганическим основанием общей формулы (h), подобным $NaOH$, дает соответствующую альфа-кетокислоту общей формулы (m). Соединения общей формулы (n) можно получать путем сочетания (m) с амином общей формулы (g) с помощью пептидного реагента сочетания, подобного, например, HATU, в присутствии органического аминного основания, такого как TEA или DIPEA. В качестве альтернативы соединения общей формулы (n) можно получать из сложного эфира карбоновой кислоты общей формулы (j) при помощи процедуры из двух стадий, осуществляемой в одном реакторе, которая включает реакцию (j) с оксалилхлоридом с последующей обработкой промежуточного соединения общей формулы (o) амином общей формулы (g). Соединение общей формулы (n) можно подвергать гидролизу неорганическим основанием общей формулы (h), подобным, например, $NaOH$. Полученную карбоновую кислоту общей формулы (p) можно сочетать с анилином общей формулы (b) с помощью пептидного реагента сочетания, подобного, например, HATU, в присутствии органического аминного основания, такого как TEA или DIPEA, с получением соединений общей формулы (I). Аналогично, как описано в отношении синтеза соединений общей формулы (I) из соединения общей формулы (p) и анилина (b), показанного на схеме 2, синтез соединений общей формулы IA может быть осуществлен из анилина (bA) и соединения общей формулы (p), как описано на схеме 2A.

В качестве альтернативы промежуточные соединения общей формулы (cA) и соединения общей формулы (IA) можно синтезировать как показано на схеме 3A. В данном случае соединение общей формулы (j) или (n) приводят в реакцию с анилином общей формулы (bA) в условиях воздействия основания, подобного лития бис-(триметилсилил)амиду ($LiHMDS$), с получением соединения общей формулы (cA) и (IA) соответственно.

Схема 3А



Общая процедура способов LCMS.

Измерение в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, которая определена 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.д.) с целью получения ионов, дающих возможность определения номинального моноизотопного молекулярного веса (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, в таблице данных указанный молекулярный ион соответствует [M+H]⁺ (протонированная молекула) и/или [M-H]⁻ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т.е. [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻ и т.д.). Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы 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 этилсилиоксан/диоксид 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.

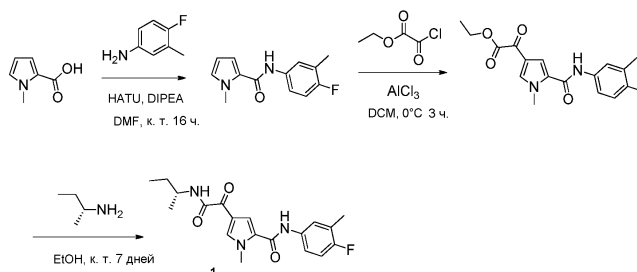
Способы LCMS (поток выражен в мл/мин; температура колонки (T) - в °C; время анализа - в минутах)

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)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: 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)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., выдерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2

C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: 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
D	Waters: Alliance®-DAD - ZQ и ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6*100 мм)	A: 25 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (40% CH ₃ CN, и 40% CH ₃ OH, и 20% H ₂ O с 0,25% CH ₃ COOH	От 100% А до 1% А, 49% В и 50% С за 6,5 мин., до 1% А и 99% В за 0,5 мин., до 100% D за 1 мин. с выдерживанием в течение 1,0 мин. до 100% А за 0,5 мин. и выдерживанием в течение 1,5 мин.	1,6 ----- 40	11

Примеры синтеза.

Соединение 1. (R)-4-(2-(втор-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



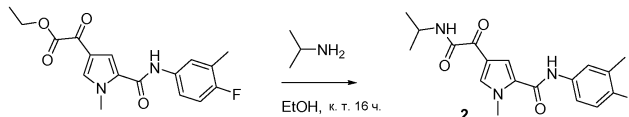
1-Метил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (2,0 г, 16 ммоль), 4-фтор-3-метиланилин (2,0 г, 16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 6,2 г, 48 ммоль) растворяли в 30 мл DMF и охлаждали на льду в атмосфере N₂. Добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 6,69 г, 17,6 ммоль), ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 200 мл EtOAc и промывали 1 н. HCl, раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси из 30 мл MeOH и 15 мл воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (3,22 г) в виде серых иголок, т.пл.=111,3°C. LC Способ B; Rt: 0,99 мин, масса/заряд : 233,2 (M+H)⁺ Точная масса: 232,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,22 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,08 (дд, J=4,0, 2,6 Гц, 1H), 6,95-7,03 (м, 2H), 7,07 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,44-7,54 (м, 1H), 7,62 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 9,69 (с, 1H).

N-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (2,0 г, 8,6 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана и охлаждали на льду в атмосфере N₂. Раствор этилхлороацетата (2,94 г, 21,5 ммоль) в 5 мл дихлорметана добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Алюминия(III) хлорид (3,44 г, 25,8 ммоль) добавляли порциями и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл энергично перемешанной ледяной воды и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из 40 мл EtOH, кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением этил-2-(5-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)-2-оксоацетата (1,29 г) в виде белого твердого вещества, т.пл.=126,3°C. LC Способ B; Rt: 1,04 мин, масса/заряд: 333,1 (M+H)⁺ Точная масса: 332,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,35 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,5 Гц, 1H), 10,07 (с, 1H).

Этил-2-(5-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)-2-оксоацетат (300 мг, 0,9 ммоль) и (R)-(-)-2-аминобутан (196 мг, 2,7 ммоль) смешивали в 5 мл EtOH и перемешивали при комнатной температуре в закрытом сосуде в течение 7 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали при помощи препаративной HPLC (стационарная фаза: RP Vydac Denali C18 - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, растворяли в MeOH и снова концентрировали с получением (R)-4-

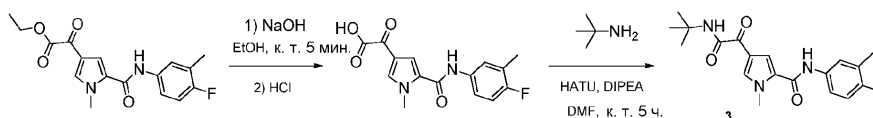
(2-(втор-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 1, 238 мг) в виде белого порошка, т.пл.=136,5°C. LC Способ В; Rt: 1,07 мин, масса/заряд: 358,1 (М-Н). Точная масса: 359,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3Н), 1,12 (д, J=6, 6 Гц, 3Н), 1,39-1,61 (м, 2Н), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3Н), 3,72-3,88 (м, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 7,47-7,58 (м, 1Н), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=7,2, 2,5 Гц, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,38-8,53 (м, 1Н), 10,04 (с, 1Н).

Соединение 2. N-(4-Фтор-3-метилфенил)-4-(2-(изопропиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида



Соединение 2 получали аналогично соединению 1 при помощи реакции этил-2-(5-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетата с 10 экв. изопропиламина путем перемешивания на протяжении ночи при комнатной температуре в EtOH в закрытом сосуде. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали при помощи препаративной HPLC (стационарная фаза: RP Vydac Denali C18-10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, растворяли в MeOH и снова концентрировали с получением N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-(2-(изопропиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 2, 229 мг) в виде пены. LC Способ А; Rt: 1,84 мин, масса/заряд: 344,1 (М-Н). Точная масса: 345,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,15 (д, J=6,6 Гц, 6Н), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 3,96-4,07 (м, 1Н), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 7,49-7,57 (м, 1Н), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=7,2, 2,5 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,52 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 10,04 (с, 1Н).

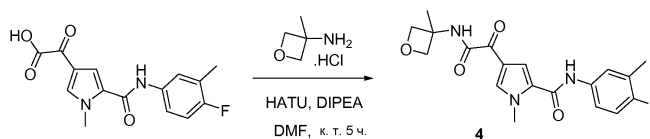
Соединение 3. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида



Этил-2-(5-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетат (980 мг, 2,9 ммоль) растворяли в 20 мл EtOH. По каплям добавляли 1 н. водный раствор NaOH (8,8 мл, 8,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем охлаждали на льду. Добавляли 1 н. HCl до pH 2. Реакционную смесь разбавляли путем добавления воды (50 мл), что вызывало образование белого осадка. Твердый материал отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 2-(5-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (530 мг) в виде белых кристаллов, т.пл.=180,8°C. LC Способ В; Rt: 0,61 мин, масса/заряд: 303,1 (М-Н). Точная масса: 304,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 7,49-7,55 (м, 1Н), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,65 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 10,06 (с, 1Н), 14,05 (уш. с., 1Н).

2-(5-(4-Фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (530 мг, 1,74 ммоль), трет-бутиламин (127 мг, 1,74 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 675 мг, 5,2 ммоль) растворяли в 10 мл DMF и охлаждали на льду в атмосфере N₂. Добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурион гексафторфосфат (HATU, 728 мг, 1,92 ммоль), ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 1 н. HCl, раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси из 10 мл MeOH и 5 мл воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 3, 517 мг) в виде белого порошка. LC Способ В; Rt: 1,12 мин, масса/заряд: 358,2 (М-Н). Точная масса: 359,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,36 (с, 9Н), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 7,50-7,56 (м, 1Н), 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 8,10 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 10,05 (с, 1Н).

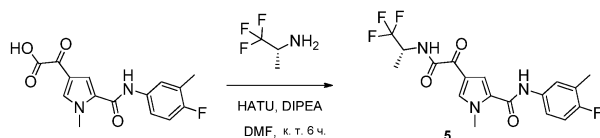
Соединение 4. N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида



2-(5-(4-Фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (410 мг, 1,35 ммоль), 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорид (183 мг, 1,48 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 870 мг, 6,74 ммоль) растворяли в 10 мл DMF и охлаждали на льду в атмосфере N₂. Добавляли 2-

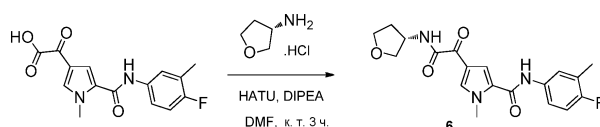
(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 563 мг, 1,48 ммоль), ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и промывали 1 н. HCl, раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, MeOH). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, растворяли в MeOH и снова концентрировали. Остаток кристаллизовали из смеси из 10 мл MeOH и 5 мл воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 4, 183 мг) в виде белого порошка, т.пл.=145,1°C. LC Способ А; Rt: 1,63 мин, масса/заряд: 372,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 373,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,58 (с, 3H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,35 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,72 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,48-7,58 (м, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,26 (с, 1H), 10,05 (с, 1H).

Соединение 5. (R)-N-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(1,1,1-трифторпропан-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида



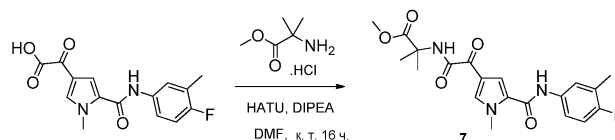
2-(5-(4-Фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (300 мг, 0,95 ммоль), (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (118 мг, 1,04 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 367 мг, 2,84 ммоль) растворяли в 5 мл DMF в атмосфере N₂. Добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 396 мг, 1,04 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и промывали 1 н. HCl, раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси из 10 мл MeOH и 5 мл воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением (R)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(1,1,1-трифторпропан-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 5, 182 мг) в виде белого порошка, т.пл.=156,9°C. LC Способ В; Rt: 1,10 мин, масса/заряд: 398,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 399,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,59-4,79 (м, 1H), 7,09 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,45-7,58 (м, 1H), 7,60-7,71 (м, 2H), 8,10 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,32 (д, J=9,0 Гц, 1H), 10,07 (с, 1H).

Соединение 6. (S)-N-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида



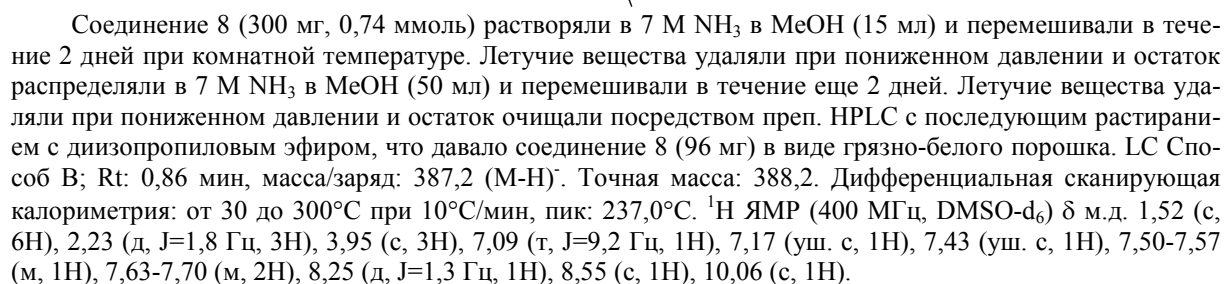
2-(5-(4-Фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (300 мг, 0,95 ммоль), (S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид (128 мг, 1,04 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 611 мг, 4,73 ммоль) растворяли в 5 мл DMF в атмосфере N₂. Добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 396 мг, 1,04 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и промывали 1 н. HCl, раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси из 10 мл MeOH и 5 мл воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 6, 248 мг) в виде белого порошка, т.пл.=155,7°C. LC Способ В; Rt: 0,90 мин, масса/заряд: 372,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 373,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,86-1,99 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 1H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,57 (дд, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,71 (тд, J=8,1, 5,7 Гц, 1H), 3,78-3,87 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,30-4,42 (м, 1H), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,88 (д, J=6,8 Гц, 1H), 10,05 (с, 1H).

Соединение 7. Метил-2-(2-(5-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метилпропаноат

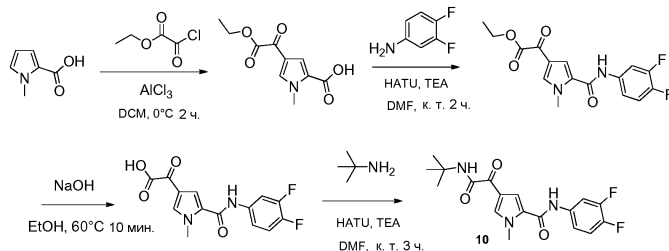


2-(5-(4-Фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (800 мг,

Соединение 8. 4-[[2-Амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)амино](оксо)ацетил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид

C[C@H](N)CC#N

Соединение 10. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид



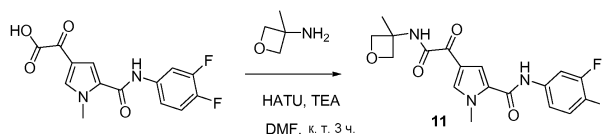
К раствору 4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (750 мг, 3,30 ммоль) и триэтиламина (917 мкл, 6,59 ммоль) в DMF (7,5 мл) добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридия гексафторфосфат (HATU, 1504 мг, 3,96 ммоль) и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 3,4-дифторанилин (851 мг, 6,59 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали в 100 мл воды и осадок отфильтровывали и промывали водой. Влажный порошок растворяли в дихлорметане, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(5-(3,4-дифторфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетата (947 мг) в виде коричневого порошка. LC Способ В; Rt: 1,04 мин, масса/заряд: 335,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 336,3.

Раствор этил-2-(5-(3,4-дифторфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетата (937 мг, 2,79 ммоль) в 30 мл EtOH обрабатывали 1 н. раствором NaOH (8,36 мл, 8,36 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали путем добавления триэтиламина гидрохлорида (1,53 г, 11,14 ммоль). Смесь выпаривали при пониженном давлении и сухой остаток дважды совместно выпаривали с толуолом (50 мл) для удаления оставшихся следов воды. Неочищенный продукт реакции 2-(5-(3,4-дифторфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (LC Способ В; Rt: 0,59 мин, масса/заряд: 307,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 308,2) абсорбировали в сухой DMF (20 мл) и разделяли на две равные части по 10 мл каждая для синтеза соединений 10 и 11.

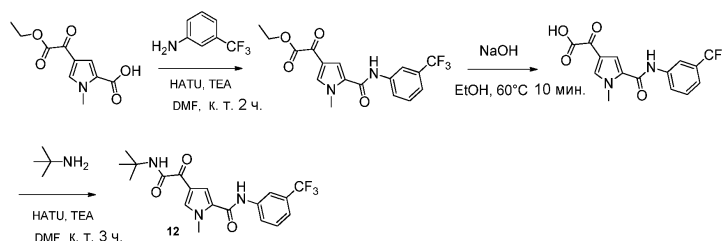
Для синтеза соединения 10 раствор неочищенной 2-(5-(3,4-дифторфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (ориентировочно 1,4 ммоль) в 10 мл DMF смешивали с триэтиламином (582 мкл, 4,2 ммоль) и 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфатом (HATU, 637 мг, 1,67 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли трет-бутиламин (204 мг, 2,79 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и осадок отфильтровывали и промывали водой. Порошок очищали при помощи хроматографии через силикагель с использованием градиента растворителя от 0 до 100% EtOAc в гептане в качестве подвижной фазы с получением 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксиамида (соединения 10, 220 мг) в виде белого порошка, т.пл.=170, 7°C. LC Способ В; Rt: 1,12 мин, масса/заряд: 362,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 363,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 3,95 (с, 3H), 7,40 (дт, J=10,6, 9,2 Гц, 1H), 7,48-7,54 (м, 1H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=13,4, 7,6, 2,5 Гц, 1H), 7,96 (уш. с, 1H), 8,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 10,26 (с, 1H).

Соединение 11. N-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамид



Раствор неочищенной 2-(5-(3,4-дифторфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (ориентировочно 1,4 ммоль; как описано в процедуре синтеза соединения 10) в 10 мл DMF смешивали с триэтиламином (776 мкл, 5,58 ммоль) и 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфатом (HATU, 637 мг, 1,67 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли 3-метил-3-оксетанамин (243 мг, 2,79 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и осадок отфильтровывали и промывали водой. Твердый остаток перекристаллизовывали из смеси из 10 мл MeOH и 5 мл воды, отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамида (соединения 11, 221 мг) в виде бежевого порошка, т.пл.=180,7°C. LC Способ В; Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 376,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 377,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,58 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,35 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,72 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,36-7,45 (м, 1H), 7,48-7,56 (м, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,89 (ддд, J=13,4, 7,5, 2,4 Гц, 1H), 8,20 (уш. д, J=1,1 Гц, 1H), 9,27 (уш. с., 1H), 10,26 (уш. с., 1H).

Соединение 12. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамид



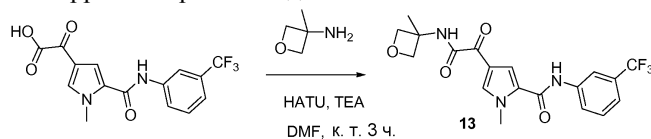
4-(2-Этокси-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту (750 мг, 3,30 ммоль) и триэтиламин (917 мкл, 6,59 ммоль) смешивали в 7,5 мл DMF. Добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 1504 мг, 3,96 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 3-трифторметиланилин (1062 мг, 6,59 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и после этого нагревали до 40°C в течение 30 мин. Смесь выливали в 100 мл

воды и осадок отфильтровывали и промывали водой. Порошок высушивали в вакууме с получением этил-2-(1-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетата (650 мг) в виде бежевого порошка. LC Способ В; Rt: 1,12 мин, масса/заряд: 367,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 368,1.

Раствор этил-2-(1-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетата (650 мг, 1,76 ммоль) в 30 мл EtOH обрабатывали 1 н. раствором NaOH (5,3 мл, 5,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления триэтиламина гидрохлорида (1,22 г, 8,82 ммоль). Смесь выпаривали при пониженном давлении и сухой остаток дважды совместно выпаривали с 50 мл толуола для удаления оставшихся следов воды. Неочищенный продукт реакции 2-(1-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (LC Способ В; Rt: 0,68 мин, масса/заряд: 339,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 340,1) абсорбировали в 10 мл сухого DMF и разделяли на две равные части по 5 мл каждая для синтеза соединений 12 и 13.

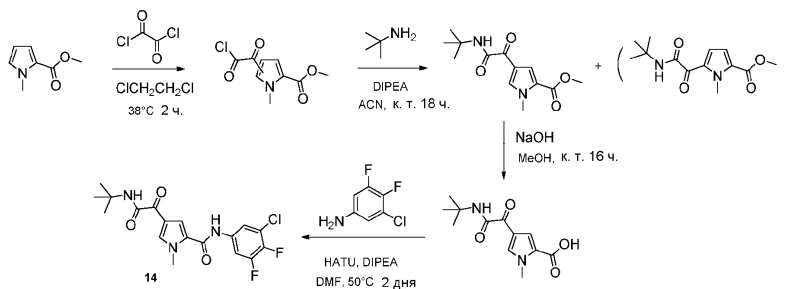
Для синтеза соединения 12 раствор неочищенной 2-(1-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (ориентировочно 0,88 ммоль) в 5 мл DMF смешивали с триэтиламином (490 мкл, 3,53 ммоль) и 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфатом (HATU, 1006 мг, 2,64 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли трет-бутиламин (193 мг, 2,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и осадок отфильтровывали и промывали водой. Порошок очищали при помощи хроматографии через силикагель с использованием градиента растворителя от 0 до 100% EtOAc в гептане в качестве подвижной фазы с получением 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамида (соединения 12, 321 мг) в виде аморфного белого порошка. LC Способ В; Rt: 1,19 мин, масса/заряд: 394,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 395,2. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,38 (с, 9H), 3,98 (с, 3H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,58 (уш. т, J=8,1, 8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,99-8,04 (м, 2H), 8,16 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,21-8,26 (м, 1H), 10,39 (с, 1H).

Соединение 13. 1-Метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамид



Раствор неочищенной 2-(1-метил-5-(3-(трифторметил)фенилкарбамоил)-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (ориентировочно 0,88 ммоль; как описано в процедуре синтеза соединения 12) в 5 мл DMF смешивали с триэтиламином (490 мкл, 2,65 ммоль) и 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфатом (HATU, 1005 мг, 2,65 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли 3-метил-3-оксетанамин (230 мг, 2,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и осадок отфильтровывали и промывали водой. Твердый остаток высушивали в вакууме с получением 1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиррол-2-карбоксиамида (соединения 13, 316 мг) в виде аморфного белого порошка. LC Способ В; Rt: 1,01 мин, масса/заряд: 408,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 409,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,58 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,35 (д, J=6, 6 Гц, 2H), 4,72 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,58 (уш. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,98-8,04 (м, 1H), 8,18-8,24 (м, 2H), 9,28 (с, 1H), 10,36 (с, 1H).

Соединение 14. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксиамид



Оксалилхлорид (2 мл, 23,3 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору метил-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (2 г, 14,4 ммоль) в 10 мл дихлорэтана при комнатной температуре. Смесь после этого нагревали до 38°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в 25 мл ацетонитрила и добавляли частями к перемешиваемому раствору трет-бутиламина (3,05 мл, 28,7 ммоль) и DIPEA (4,95 мл, 28,7 ммоль) в 25 мл ацетонитрила. После перемешивания на протяжении ночи летучие вещества удаляли при помощи выпаривания при пониженном давлении. Остаток

смешивали с водой, экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи флеш-хроматографии через силикагель с использованием смеси растворителей из гептана и дихлорметана в качестве подвижной фазы. Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и, в конечном счете, совместно выпаривали с MeOH при пониженном давлении.

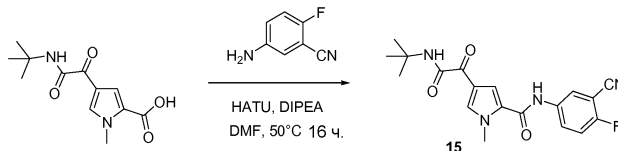
1) Элюирование смесью гептана: DCM в соотношении 60:40 давало метил-5-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (820 мг) в качестве первой фракции. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 3,82 (с, 3H), 4,17 (с, 3H), 6,91 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H).

2) Элюирование смесью гептана: DCM в соотношении 50:50 давало метил-4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (830 мг) в качестве второй фракции. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,35 (с, 9H), 3,78 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 7,32 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,13 (д, $J=1,8$ Гц, 1H).

Метил-4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (780 мг, 2,9 ммоль) растворяли в 10 мл MeOH и добавляли к перемешиваемому раствору 1 н. NaOH (6,44 мл, 6,44 ммоль). После перемешивания на протяжении ночи при комнатной температуре медленно добавляли 1 н. HCl (7 мл). Преципитацию завершали путем добавления 30 мл воды, и после перемешивания в течение 5 мин твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (700 мг) в виде белого порошка. LC Способ В; Rt: 0,49 мин, масса/заряд: 251,1 (M-H^-). Точная масса: 252,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,35 (с, 9H), 3,91 (с, 3H), 7,25 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,06 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 12,78 (уш. с, 5H).

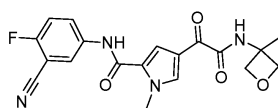
4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту (250 мг, 1 ммоль), 3-хлор-4,5-дифторанилин (162 мг, 1 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламин (DIPEA, 384 мг, 3 ммоль) растворяли в 5 мл DMF в атмосфере N_2 . Добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 414 мг, 1,09 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и промывали 1 н. HCl , раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси из 10 мл MeOH и 4 мл воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)- N -(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 14, 249 мг) в виде аморфного бежевого порошка. LC Способ В; Rt: 1,25 мин, масса/заряд: 396,2 (M-H^-). Точная масса: 397,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 3,95 (с, 3H), 7,66 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,79-7,88 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 10,33 (с, 1H).

Соединение 15. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)- N -(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида



4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту (250 мг, 1 ммоль), 3-циано-4-фторанилин (134 мг, 1 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламин (DIPEA, 384 мг, 3 ммоль) растворяли в 5 мл DMF в атмосфере N_2 . Добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 414 мг, 1,09 ммоль) и смесь перемешивали на протяжении ночи при 50°C . Реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и промывали 1 н. HCl , раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой выпаривали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси из 10 мл MeOH и 5 мл воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)- N -(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида (соединения 15, 292 мг) в виде аморфного бежевого порошка. LC Способ В; Rt: 1,08 мин, масса/заряд: 369,2 (M-H^-). Точная масса: 370,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 3,96 (с, 3H), 7,52 (т, $J=9$, 1 Гц, 1H), 7,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,03 (дд, $J=9,2$, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,23 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 10,39 (с, 1H).

Соединение 16. N -(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино](оксо)ацетил}-1Н-пиррол-2-карбоксамида



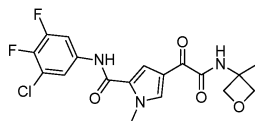
Оксалилхлорид (7,41 мл, 0,086 моль) медленно добавляли к перемешиваемому раствору метил-1-метилпиррол-2-карбоксилата (6 г, 0,0431 моль) в дихлорэтане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в открытом сосуде в течение 1 мин, затем перемешивали в закрытом сосуде при $T_{\text{внутр.}}=38^\circ\text{C}$ (масляная баня= 45°C) в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение 18 ч. Метил-4-(2-хлор-2-оксоацетил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,45 г) отфильтровывали, промывали дихлорэтаном (2×) и использовали как

есть. Метил-4-(2-хлор-2-оксоацетил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,45 г, 6,32 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 3-метилоксетан-3-амин (1,1 г, 12,6 ммоль), DIPEA (2,2 мл, 12,6 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали. Остаток перемешивали в H_2O (15 мл), отфильтровывали, промывали H_2O (3×) и высушивали при 50°C, что давало метил-1-метил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксилат (839 мг). LC Способ А; Rt: 1,29 мин, масса/заряд: 278,9 (М-Н)⁺. Точная масса: 280,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,56 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,34 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,70 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,25 (с, 1H).

NaOH (1 М в H_2O , 6,6 мл) добавляли к перемешиваемой смеси метил-1-метил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксилата (939 мг, 2,99 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Медленно добавляли 1 н. HCl (7 мл) и происходила преципитация. После перемешивания в течение 10 мин смесь оставляли отстаиваться в течение 16 ч, отфильтровывали, промывали H_2O -MeOH 3/1 (2×) и высушивали при 50°C в вакууме с получением 1-метил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоновой кислоты (0,66 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,56 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,34 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,70 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,22 (с, 1H), 12,80 (уш. с, 1H).

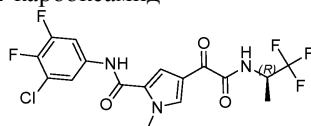
Триэтиламин (0,504 мл, 3,63 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-метил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоновой кислоты (0,322 г, 1,21 ммоль) и CH_3CN (высушенного на молекулярных ситах, 7,5 мл) в атмосфере N_2 . К полученному раствору добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (0,187 г, 1,33 ммоль), затем добавляли NATU (0,483 г, 1,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и медленно выливали в перемешиваемую H_2O (25 мл). После перемешивания в течение 10 мин продукт отфильтровывали, промывали H_2O (3×) и высушивали при 50°C в вакууме с получением соединения 16 (2 91 мг). LC Способ А; Rt: 1,55 мин, масса/заряд: 383,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 384,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,58 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,35 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,72 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,53 (дд, J=9,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 8,20-8,26 (м, 2H), 9,28 (с, 1H), 10,40 (с, 1H).

Соединение 17. N-(3-Хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[[3-(метилоксетан-3-ил)амино](оксо)ацетил]-1Н-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 17 (251 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 16 с использованием 3-хлор-4,5-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 410,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 411,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,58 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,35 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,72 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,79-7,88 (м, 2H), 8,22 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,34 (с, 1H).

Соединение 18. N-(3-Хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-(оксо{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино}ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид

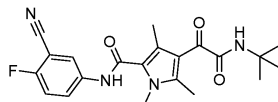


Этил-2-хлор-2-оксо-ацетат (12,3 г, 89,8 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (70 мл) и смесь охлаждали на льду/ N_2 . Добавляли $AlCl_3$ (14,4 г, 108 ммоль). Раствор метил-1-метилпиррол-2-карбоксилата (5 г, 35,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли по каплям в течение 15 мин при охлаждении на льду. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду (300 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением масла, которое растирали с диизопропиловым эфиром (100 мл) с получением метил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (6,1 г), содержащего 2-(5-метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,8 Гц, 1H). LC Способ В; Rt: 0,84 мин, масса/заряд: 240,2 (М+Н)⁺. Точная масса: 239,1.

Метил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (6,1 г) суспендировали в EtOH (40 мл) и смесь охлаждали на льду. Добавляли NaOH (1М, 24,5 мл) и H_2O (30 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 1 н. HCl до pH 1. Добавляли солевой раствор (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (5×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали на Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением белого порошка (5,45 г). Порошок перекристаллизовывали из ацетонитрила (50 мл) с получением 2-(5-метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-

оксоуксусной кислоты (2,48 г) в виде белого порошка. LC Способ А; Rt: 0,69 мин, масса/заряд: 210,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 211,0. 2-(5-Метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (2,48 г, 11,6 ммоль), (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (1,3 г, 11,6 ммоль) и DIPEA (4,5 г, 34,8 ммоль) смешивали в DMF (30 мл) и смесь охлаждали в ванне со льдом. Добавляли NATU (4,9 г, 12,8 ммоль) и через 45 мин смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч реакцию смесь отфильтровывали, осадок промывали EtOAc и высушивали в вакууме с получением метил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата в виде белого порошка (1,4 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,51-4,85 (м, 1H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,10-8,15 (1H), 9,32 (д, J=8,8 Гц, 1H). LC Способ В; Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 305,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 306,1. Фильтрат смешивали с 200 мл EtOAc, промывали 1 н. HCl, NaHCO₃ и соевым раствором и выпаривали досуха с получением белого порошка (2,3 г). Метил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (3,7 г) смешивали с MeOH (35 мл). К полученной смеси добавляли NaOH (1 М, 34,9 мл) и реакцию смесь нагревали при температуре возврата флегмы. Через 1 ч смесь охлаждали на льду и концентрировали, добавляли HCl до pH 1-2. Белый осадок получали, выделяли при помощи фильтрации, промывали водой и высушивали в вакууме при 50°C с получением 1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновой кислоты (2,94 г) в виде грязно-белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,51-4,86 (м, 1H), 7,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,29 (д, J=9,0 Гц, 1H), 12,83 (уш. с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,49 мин, масса/заряд: 291,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 292,1. 1-Метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновую кислоту (300 мг, 1,03 ммоль), 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорид (205 мг, 1,03 ммоль), NATU (429 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (663 мг, 5,1 ммоль) смешивали в DMF (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем при 50-60°C. Через 2 ч и 15 мин при 50-60°C добавляли еще 1 экв. 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорида и смесь перемешивали при 50°C на протяжении выходных. Добавляли EtOAc (100 мл) и смесь промывали 1 н. HCl, NaHCO₃ и соевым раствором. После концентрации в вакууме полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC (стационарная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм), подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN), с получением соединения 18 (253 мг). LC Способ В; Rt: 1,20 мин, масса/заряд: 436,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 437,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,36 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,58-4,81 (м, 1H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,75-7,89 (м, 2H), 8,14 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,33 (уш. с, 1H), 10,30 (уш. с, 1H).

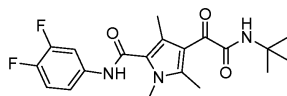
Соединение 19. 4-[(трет-бутиламино) (оксо)ацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат (2 г, 11,0 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (30 мл) и охлаждали на льду. Раствор этил-2-хлор-2-оксоацетата (3,8 г, 27,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли по каплям, а затем порциями добавляли AlCl₃ (4,4 г, 33,1 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при 0°C. Через 2,5 ч смесь выливали в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали досуха с получением неочищенного этил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилата в виде масла (4,6 г). LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 282,1 (М+Н)⁺. Точная масса: 281,1. Неочищенный этил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат (4,6 г) абсорбировали в EtOH (30 мл), добавляли NaOH (33,1 мл, 1 М) и смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь охлаждали на льду и 1 н. HCl добавляли до pH 1. Добавляли воду (30 мл) и осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 2-(5-этоксикарбонил-1,2,4-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (1,97 г) в виде белого порошка. LC Способ В; Rt: 0,47 мин, масса/заряд: 252,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 253,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,27 (кв, J=7,0 Гц, 2H). 2-(5-Этоксикарбонил-1,2,4-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (930 мг, 3,5 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (258 мг, 3,5 ммоль) и DIPEA (1,4 г, 10,6 ммоль) смешивали в DMF (15 мл). NATU (1,47 г, 3,9 ммоль) добавляли при 0°C. Через 10 мин ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч добавляли EtOAc (150 мл) и смесь промывали 1 н. HCl, NaHCO₃ и соевым раствором. После высушивания над Na₂SO₄ смесь концентрировали досуха с получением неочищенного этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилата (1,52 г). Неочищенный этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат растворяли в EtOH (20 мл), добавляли NaOH (1 М, 10,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. При охлаждении на льду добавляли 1 М HCl до тех пор, пока pH не равнялся 1, и образованный белый осадок собирали при помощи фильтрации и высушивали в вакууме с получением 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты (760 мг). LC Способ В; Rt: 0,45 мин, масса/заряд: 279,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 280,1.

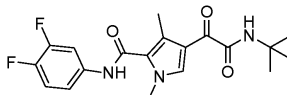
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,33 (с, 9H), 2,39 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 8,18 (с, 1H). 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновую кислоту (250 мг, 0,89 ммоль), 5-амино-2-фторбензонитрил (121 мг, 0,89 ммоль), HATU (373 мг, 0,98 ммоль) и DIPEA (346 мг, 2,68 ммоль) смешивали в DMF (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в закрытом сосуде в течение 3 ч при комнатной температуре и дополнительно при 50-60°C в течение 3 ч. Добавляли еще 5 экв. 5-амино-2-фторбензонитрила и смесь перемешивали при 50-60°C в течение 2 дней. Добавляли еще HATU (100 мг) и смесь дополнительно перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь гасили малым количеством MeOH, добавляли EtOAc, смесь промывали 1 н. HCl, NaHCO₃ и соевым раствором и концентрировали в вакууме с получением масла (450 мг), которое очищали при помощи препаративной HPLC (стационарная фаза: RP Vydac Denali C18 - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN), с получением соединения 19 (150 мг) в виде грязно-белого порошка. LC Способ А; Rt: 1,76 мин, масса/заряд: 397,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 398,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 2,27 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 8,16-8,26 (м, 2H), 10,49 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 188,7°C.

Соединение 20. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 20 (126 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 19, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. LC Способ А; Rt: 1,84 мин, масса/заряд: 390,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 391,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 2,26 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 7,35-7,50 (м, 2H), 7,80-7,93 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 10,37 (с, 1H).

Соединение 21. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-N-(3,4-дифторфенил)-1,3-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид

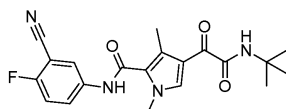


Этил-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилат (2 г, 11,72 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (40 мл) в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (1,5 мл), растворенный в CH₂Cl₂ (10 мл). AlCl₃ (3,1 г, 23,4 ммоль) порциями добавляли к реакционной смеси при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (150 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂. Органические фракции объединяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного этил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилата. Неочищенный этил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилат растворяли в EtOH (20 мл) и добавляли NaOH (23,4 мл, 1 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь охлаждали в ванне со льдом и по каплям добавляли HCl (1 М в H₂O, 23,4 мл, 1 М). Получали осадок. Добавляли воду (20 мл) и осадок отфильтровывали, промывали водой и диизопропиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением 2-(5-этоксикарбонил-1,4-диметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (1,8 г) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,27 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 7,91 (с, 1H), 14,01 (уш. с, 1H). 2-(5-Этоксикарбонил-1,4-диметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (1,8 г, 7,524 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (877 мкл, 8,3 ммоль), основание Хунига (3,9 мл, 22,6 ммоль) смешивали в DMF (30 мл). HATU (3,15 г, 8,3 ммоль) добавляли порциями при 0°C. Через 30 мин ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Смесь выливали в EtOAc (200 мл) и промывали 1 н. раствором HCl, насыщ. раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с помощью элюирования CH₂Cl₂. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилата (1,8 г), который затвердевал при отстаивании. LC Способ В; Rt: 1,16 мин, масса/заряд: 293,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 294,2.

Этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилат (1,8 г, 6,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (22,5 мл, 264,1 ммоль) и добавляли моногидрат гидроксида лития (513 мг, 12,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в воде и нейтрализовали HCl (1 М в H₂O) (11,7 мл, 1 М, 11,7 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоновой кислоты (1,3 г) в виде белого твердого вещества. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоновую кислоту (600 мг, 2,253 ммоль), 3,4-дифторанилин (0,281 мл, 2,82 ммоль), DIPEA (1,17 мл, 6,76 ммоль) растворяли в DMF (3,67 мл, 47,3

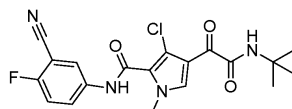
ммоль), добавляли НАТУ (1070 мг, 2,8 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 32 ч. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукты очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования гептан-EtOAc от 100-0 до 50-50. Фракции, содержащие продукт, собрали и концентрировали in vacuo. Продукт кристаллизовали из 2-пропанола/воды, отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением соединения 21 (490 мг) в виде твердого вещества. LC Способ В; Rt: 1,13 мин, масса/заряд: 376,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 377,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (с, 9H) 2,38 (с, 3H) 3,76 (с, 3H) 7,37-7,48 (м, 2H) 7,82-7,90 (м, 1H) 7,96 (с, 1H) 8,03 (с, 1H) 10,38 (с, 1H).

Соединение 22. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение 22 получали подобно тому, как описано для соединения 21, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. LC Способ В; Rt: 1,07 мин, масса/заряд: 383,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 384,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,36 (с, 9H) 2,39 (с, 3H) 3,77 (с, 3H) 7,54 (т, J=9,0 Гц, 1H) 7,94-8,00 (м, 2H) 8,04 (с, 1H) 8,17-8,22 (м, 1H) 10,50 (с, 1H).

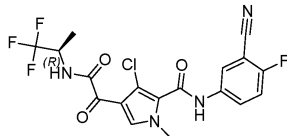
Соединение 23. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Гидрид натрия (1,37 г, 34,3 ммоль) добавляли порциями в течение периода в 10 мин к смеси метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата (4,8 г, 28,6 ммоль) и йодметана (2,1 г, 34,3 ммоль) в DMF (50 мл, 645,7 ммоль), охлажденной при помощи ванны со льдом. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 М HCl (8 мл) и выпаривали досуха. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (25 мл) и промывали водой (25 мл). Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc от 100-0 до 50-50. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением метил-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилата (4,2 г). Метил-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (2 г, 11,5 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (40 мл) в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (2,6 мл, 23,0 ммоль), растворенный в CH₂Cl₂ (10 мл). AlCl₃ (6,15 г, 46,1 ммоль) порциями добавляли к реакционной смеси при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (150 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂. Органические фракции объединяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного метил-3-хлор-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата в виде масла. Данный неочищенный метил-3-хлор-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат растворяли в EtOH (30 мл) и добавляли NaOH (34,6 мл, 1 М, 34,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь охлаждали в ванне со льдом и HCl (1 М в H₂O) добавляли по каплям до pH~4. Получали осадок. Добавляли воду (20 мл) и продукт отфильтровывали, промывали водой и диизопропиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением 2-(4-хлор-5-метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (1,93 г) в виде белого твердого вещества. 2-(4-Хлор-5-метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (1 г, 4,07 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (0,48 мл, 4,48 ммоль), основание Хунига (2,11 мл, 12,2 ммоль) смешивали в DMF (16 мл). НАТУ (1,70 г, 4,48 ммоль) добавляли порциями при 0°C. Через 10 мин ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (150 мл). Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с помощью элюирования CH₂Cl₂. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением метил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (800 мг), который затвердел при отстаивании. LC Способ С; Rt: 1,92 мин, масса/заряд: 299,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 300,1. Метил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (100 мг, 0,333 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (1 мл). К этому добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (58,3 мг, 0,416 ммоль) и смесь охлаждали в ванне с ледяной водой и продували азотом. Лития бис-(триметилсилил)амид (1 М в толуоле, 0,67 мл, 1 М, 0,67 ммоль) добавляли по каплям в процессе охлаждения в течение периода в 2 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч в то время, как охлаждение продолжалось, затем смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием

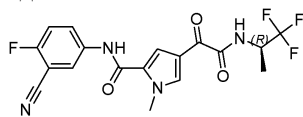
градиента элюирования гептан-EtOAc; 100-0→50-50. Фракции, содержащие продукт, собрали и концентрировали *in vacuo*. Продукт растирали в диизопропиловом эфире, фильтровали и высушивали в вакууме с получением соединения 23 (37 мг) в виде твердого вещества. LC Способ В; Rt: 1,11 мин масса/заряд: 403,2 (М-Н). Точная масса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,36 (с, 9H) 3,82 (с, 3H) 7,56 (т, J=9,13 Гц, 1H) 7,93-8,02 (м, 1H) 8,11 (с, 1H) 8,14 (с, 1H) 8,20 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H) 10,70 (с, 1H).

Соединение 24. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



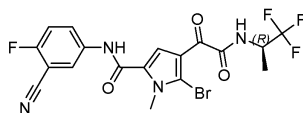
2-(4-Хлор-5-метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (1 г, 4,071 ммоль), (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (582 мг, 4,89 ммоль), основание Хунига (2,11 мл, 12,21 ммоль) смешивали в DMF (16 мл). NATU (2012 мг, 5,29 ммоль) добавляли порциями при 5°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в EtOAc (200 мл) и промывали 1 н. раствором HCl, насыщ. раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента (гептан-EtOAc; 100-0→50-50). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата (657 мг) в виде рассыпчатого твердого вещества. Метил-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (657 мг, 1,928 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (7,1 мл), и воде (1,6 мл, 87,4 ммоль). Добавляли моногидрат гидроксида лития (162 мг, 3,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в воде и нейтрализовали HCl (1 М в H₂O) (3,86 мл, 1 М, 3,86 ммоль). Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток совместно выпаривали с диизопропиловым эфиром с получением 3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновой кислоты (450 мг) в виде белого твердого вещества. 3-Хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновую кислоту (450 мг, 1,38 ммоль), 5-амино-2-фторбензонитрил (242 мг, 1,72 ммоль), DIPEA (0,71 мл, 4,13 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли NATU (655 мг, 1,72 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 32 ч. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и осажденный продукт отфильтровывали и высушивали *in vacuo*. Продукт кристаллизовали из CH₃CN, отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением соединения 24 (246 мг) в виде рассыпчатого белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (д, J=7,04 Гц, 3H) 3,82 (с, 3H) 4,63-4,72 (м, 1H) 7,56 (т, J=9,13 Гц, 1H) 7,98 (ддд, J=9,24, 4,84, 2,64 Гц, 1H) 8,15 (с, 1H) 8,21 (дд, J=5,83, 2,75 Гц, 1H) 9,39 (д, J=8,80 Гц, 1H) 10,74 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,97 мин, масса/заряд: 443,2 (М-Н). Точная масса: 444,1.

Соединение 64. N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



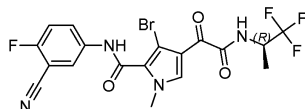
Метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновую кислоту (1700 мг, 5,82 ммоль) диспергировали в DMF (5 мл). Затем добавляли DIPEA (3,0 мл, 17,45 ммоль) и данную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли NATU (2433 мг, 6,4 ммоль) с последующим добавлением 5-амино-2-фторбензонитрила (1584 мг, 11,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем эту смесь вводили непосредственно в подушку из диоксида кремния. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100) с получением соединения 64 в виде ярко-белого порошка (2,1 г). LC Способ С; Rt: 1,94 мин, масса/заряд: 409,0 (М-Н). Точная масса: 410,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,30-1,41 (м, 3H) 3,94-4,01 (м, 3H) 4,60-4,79 (м, 1H) 7,48-7,59 (м, 1H) 7,67-7,73 (м, 1H) 7,99-8,08 (м, 1H) 8,11-8,17 (м, 1H) 8,20-8,27 (м, 1H) 9,23-9,45 (м, 1H) 10,43 (уш. с, 1H).

Соединение 25. 5-Бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида

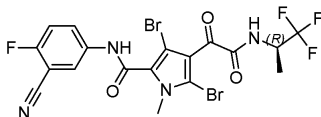


Соединение 26. 3-Бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-

метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 27. 3,5-Дибром-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



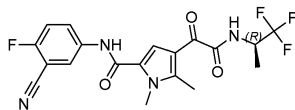
Смесь соединения 64 (2,1 г, 4,99 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) и DMF (15 мл) охлаждали до 0°C. К этому порциями добавляли NBS (888 мг, 4,99 ммоль) во время помешивания. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0) и дополнительно посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: Uptisphere C18 ODB-10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Собранные фракции концентрировали в вакууме и дважды совместно выпаривали с использованием ACN/MeOH (2×20 мл/20 мл). Получали соединение 25 (714 мг), 26 (225 мг) и 27 (117 мг) в виде ярко-белых порошков. Также соединение 64 рекуперировали (14,2 мг).

Соединение 25. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,35 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,58-4,82 (м, 1H), 7,54 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,20 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 9,23-9,58 (м, 1H), 10,58 (уш. с, 1H). LC Способ В; Rt: 1,13 мин, масса/заряд: 487,0 (M-H) $^-$. Точная масса: 488,0.

Соединение 26. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,35 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,60-4,76 (м, 1H), 7,57 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,21 (дд, $J=5,7$, 2,6 Гц, 1H), 9,31-9,44 (м, 1H), 10,81 (уш. с, 1H). LC Способ В; Rt: 1,08 мин, масса/заряд: 489,0 (M-H) $^-$. Точная масса: 490,0.

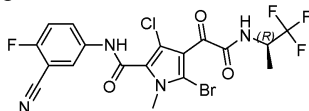
Соединение 27. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,35 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,59-4,80 (м, 1H), 7,57 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,91-8,01 (м, 1H), 8,20 (дд, $J=5,7$, 2,6 Гц, 1H), 9,50 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 10,96 (уш. с, 1H). LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 566,9 (M-H) $^-$. Точная масса: 567,9.

Соединение 28. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 25 (50 мг, 0,1 ммоль), тетраметилолово (0,03 мл, 0,2 ммоль) в DMF (0,49 мл, 6,29 ммоль) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (11,8 мг, 0,01 ммоль) и реакцию смесь облучали микроволновым излучением при 140°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 100% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением соединения 28 в виде белого порошка (104 мг). LC Способ В; Rt: 1,09 мин, масса/заряд: 423,1 (M-H) $^-$. Точная масса: 424,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,34 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,64-4,77 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,02 (дд, $J=9,2$, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=5,9$, 2,6 Гц, 1H), 9,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,46 (уш. с, 1H).

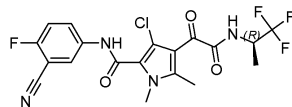
Соединение 29. 5-Бром-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (1,9 г, 5,577 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (100 мл) и DMF (19 мл). Добавляли NBS (1489 мг, 8,37 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Продукт разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; от 100:0 до 50:50. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением метил-5-бром-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата (1,75 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Метил-5-бром-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (1 г, 2,383 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (2 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (200 мг, 4,77 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в воде.

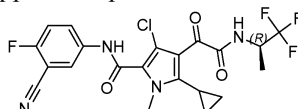
Добавляли HCl (1 М в H₂O) (4,767 мл, 1 М, 4,767 ммоль) и получали осадок. После перемешивания в течение 5 мин продукт отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 5-бром-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновой кислоты (856 мг) в виде белого твердого вещества. Et₃N (0,88 мл, 6,33 ммоль) добавляли к 5-бром-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновой кислоте (856 мг, 2,111 ммоль), HATU (1003 мг, 2,64 ммоль), 5-амино-2-фторбензонитрилу (385 мг, 2,74 ммоль) в DMF (4,6 мл, 58,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 4 ч при 65°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: Uptisphere C18 ODB-10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN) с получением соединения 29 (203 мг). LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 520,9 (М-Н)⁺. Точная масса: 522,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,62-4,74 (м, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,32-9,65 (м, 1H), 10,30-11,17 (м, 1H).

Соединение 30. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



В сосуд для микроволновой обработки загружали метил-5-бром-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (200 мг, 0,477 ммоль) и тетраметилолово (139,0 мкл, 1,291 г/мл, 0,95 ммоль), растворенные в DMF (1,5 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (55,1 мг, 0,048 ммоль) и сосуд закрывали крышкой. Смесь подвергали воздействию излучения при 140°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали in vacuo. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; от 100-0 до 50-50). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением метил-3-хлор-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата (94 мг) в виде белого твердого вещества. Метил-3-хлор-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (94 мг, 0,265 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,22 мл, 12,0 ммоль). Добавляли моногидрат гидроксида лития (22,2 мг, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и затем растворяли в воде. Добавляли HCl (1 М в H₂O) (0,53 мл, 1 М, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Смесь экстрагировали Me-TNF и органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-хлор-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновой кислоты (85 мг) в виде твердого вещества. 3-Хлор-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновую кислоту (85 мг, 0,249 ммоль), 5-амино-2-фторбензонитрил (43,8 мг, 0,31 ммоль) и DIPEA (0,129 мл, 0,75 г/мл, 0,748 ммоль) растворяли в DMF (1,8 мл). Добавляли HATU (118,6 мг, 0,31 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали in vacuo. Остаток разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN) с получением 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида (40 мг) в виде белого твердого вещества. LC Способ В; Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 457,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 458,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,62-4,74 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,5 Гц, 1H), 9,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,75 (с, 1H).

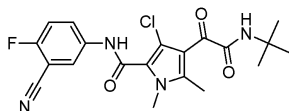
Соединение 31. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



В сосуд для микроволновой обработки загружали метил-5-бром-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (150 мг, 0,36 ммоль), калия циклопропилтрифторборат (79,4 мг, 0,54 ммоль), Cs₂CO₃ (349 мг, 1,07 ммоль), DME (4 мл) и воду (0,4 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (82,6 мг, 0,072 ммоль) и сосуд закрывали крышкой. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали и остаток разделяли между насыщ. раств. NH₄Cl и Me-TNF. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10 г, жидкая фаза) с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; от 100-0 до 50-50. Фракции, со-

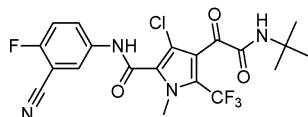
держащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением метил-3-хлор-5-циклопропил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата (114 мг) в виде твердого вещества. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида (22 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 30, с использованием метил-3-хлор-5-циклопропил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-хлор-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата. LC Способ C; Rt: 1,99 мин, масса/заряд: 483,0 (M-H)⁺. Точная масса: 484,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,47-0,57 (м, 2H), 0,94-1,05 (м, 2H), 1,30-1,38 (м, 3H), 1,77-1,86 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,61-4,73 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,32 (д, J=9,0 Гц, 1H), 10,75 (уш. с, 1H).

Соединение 32. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамида



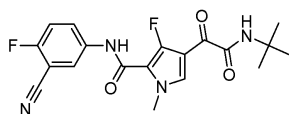
Соединение 32 (81 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 30, с использованием метил-5-бром-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилата вместо метил-5-бром-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата. LC Способ B; Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 417,1 (M-H)⁺. Точная масса: 418,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 2,46 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,94-8,04 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 10,70 (с, 1H).

Соединение 33. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(трифторметил)пиррол-2-карбоксамида



Соединение 50 (100 мг, 0,207 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли 4-метилморфолин (45,5 мкл, 0,413 ммоль), йодид меди (I) (19,7 мг, 0,103 ммоль) и сложный метиловый эфир фторсульфонил(дифтор)уксусной кислоты (78,1 мкл, 0,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали и добавляли воду. Насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) добавляли в реакционную смесь. Затем ее экстрагировали с использованием EtOAc (3×15 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на диоксиде кремния (градиент элюирования: этилацетат:гептан от 0 до 100%). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме с получением соединения 33 (60 мг) в виде белого рассыпчатого твердого вещества. LC Способ C; Rt: 2,16 мин, масса/заряд: 471,1 (M-H)⁺. Точная масса: 472,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,33 (с, 9H), 3,84 (с, 3H), 7,59 (т, J=9,13 Гц, 1H), 7,93-8,02 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,72, 2,64 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 11,15 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 195,7°C.

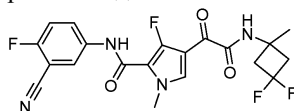
Соединение 34. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамида



Гидрид натрия (5,3 г, 138,7 ммоль, 60%) добавляли порциями к этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилату (18,2 г, 115,6 ммоль) и йодметану (19,7 г, 138,7 ммоль) в DMF (150 мл) в атмосфере азота в ванне со льдом и перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 М HCl и концентрировали. Полученный 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, содержащие продукт, концентрировали с получением этил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата в виде прозрачного масла (10,7 г). Из выпаренного растворителя рекуперировали больше этил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,7 г). Этил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,96 г, 11,5 ммоль), этил-2-хлор-2-оксоацетат (1,99 мл, 17,46 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) и охлаждали в ванне со льдом. Добавляли AlCl₃ (3,06 г, 22,9 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь дополнительно перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Добавляли еще 1 экв. AlCl₃ и перемешивали 1 ч. Реакционную смесь охлаждали в ванне со льдом и гасили ледяной водой. Смесь подкисляли 1 М HCl. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил-4-(2-этокси-2-оксоацетил)-3-

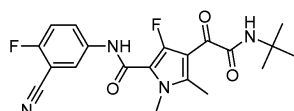
фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (3,29 г). Остаток растворяли в EtOH (20 мл), добавляли NaOH (1 М в H₂O) (11,5 мл, 1 М, 11,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали HCl (1 М в H₂O) (11,5 мл, 1 М, 11,5 ммоль), частично концентрировали и экстрагировали EtOAc/водой. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции концентрировали с получением 2-(5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (1,2 г) в виде белого порошка. LC Способ C; Rt: 0,89 мин, масса/заряд: 242,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 243,1. Et₃N (1,02 мл, 7,35 ммоль) добавляли к раствору 2-(5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (596 мг, 2,45 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (223,9 мг, 3,06 ммоль) и HATU (1164 мг, 3,061 ммоль) в DMF (3 мл) и перемешивали 30 мин при 65°C. Раствор подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (714 мг) в виде прозрачного масла, которое затвердевало при отстаивании. LC Способ C; Rt: 1,98 мин, масса/заряд: 299,1 (М+Н)⁺. Точная масса: 298,11. Смесь этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (204 мг, 0,684 ммоль), LiOH (49,1 мг, 2,05 ммоль), воды (10 мл) и THF (20 мл) перемешивали на протяжении ночи. Добавляли HCl (1М, 2,1 мл) и THF отгоняли. Образованный белый осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C на протяжении ночи с получением 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (121 мг) в виде белого порошка. LC Способ C; Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 269,3 (М-Н)⁻. Точная масса: 270,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 3,86 (с, 3H), 7,97 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 13,05 (уш. с, 1H). Et₃N (0,18 мл, 1,29 ммоль) добавляли к 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоте (115,9 мг, 0,43 ммоль), HATU (203,8 мг, 0,54 ммоль), 5-амино-2-фтор-бензонитрилу (116,76 мг, 0,86 ммоль), растворенным в DMF (0,9 мл), и нагревали при 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь непосредственно подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением соединения 34 (171 мг) в виде белых кристаллов, которые высушивали на протяжении ночи в вакууме при 50°C. LC Способ C; Rt: 2,03 мин, масса/заряд: 387,1 (М-Н)⁻. Точная масса: 388,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 179,2°C. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (с, 9H), 3,85 (с, 3H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,04 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,18 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 10,37 (с, 1H).

Соединение 35. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение 35 получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием 4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты вместо 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты. Соединение 35 (345 мг) кристаллизовали путем добавления воды к раствору MeOH. 4-[2-[(3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту получали подобно тому, как описано для 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты с использованием 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида (коммерчески доступного от Pharmablock PBN20121019) вместо 2-метилпропан-2-амин. LC Способ C; Rt: 1,99 мин, масса/заряд: 435,4 (М-Н)⁻. Точная масса: 436,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 195, 0°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,50 (с, 3H), 2,61-2,73 (м, 2H), 2,96-3,10 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,19 (с, 1H), 10,34 (с, 1H).

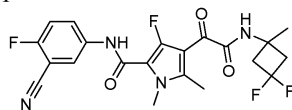
Соединение 36. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



Этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (510 мг, 1,71 ммоль), NBS (456,4 мг, 2,56 ммоль), DMF (2 мл), ACN (2 мл, 0,786 г/мл, 38,29 ммоль) перемешивали на протяжении ночи. Дополнительно добавляли 1,5 экв. NBS и смесь перемешивали дополнительно 30 мин. Раствор очищали непосредственно при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением этил-5-бром-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (255 мг) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 3,88

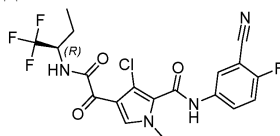
(с, 3H), 4,29 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H). Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (65,9 мг, 0,057 ммоль) добавляли к этил-5-бром-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилату (215 мг, 0,57 ммоль) и тетраметилолову (214,6 мг, 1,14 ммоль), растворенным в DMF (3 мл), и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 90 мин при помощи микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилата (149 мг) в виде прозрачной бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 2,48 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 8,23 (с, 1H). Смесь этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилата (146 мг, 0,467 ммоль), LiOH (33,5 мг, 1,4 ммоль), THF (5 мл, 61,44 ммоль), воды (5 мл, 276,98 ммоль) перемешивали на протяжении ночи. Добавляли HCl (1 М в H₂O (1,4 мл, 1 М, 1,40 ммоль) и THF отгоняли. Образованный белый осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C с получением 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоновой кислоты (95 мг) в виде белого порошка. LC Способ C; Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 283,1 (M-H)⁻. Точная масса: 284,1. ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,31 (с, 9H), 2,48 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 8,24 (с, 1H), 12,92 (уш. с, 1H). Et₃N (0,14 мл, 0,97 ммоль) добавляли к раствору 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоновой кислоты (92 мг, 0,32 ммоль), HATU (153,8 мг, 0,41 ммоль) и 5-амино-2-фтор-бензонитрила (88,1 мг, 0,65 ммоль) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали на протяжении ночи при 40°C. Реакционную смесь очищали непосредственно при помощи хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (10 мл). Продукт кристаллизовали при добавлении воды. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали на протяжении ночи в вакууме при 50°C с получением соединения 36 (68 мг). LC Способ C; Rt: 1,99 мин масса/заряд: 401,1 (M-H)⁻. Точная масса: 402,2. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 153, 4°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,33 (с, 9H), 2,50 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,16 (дд, J=5, 9, 2,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 10,36 (с, 1H).

Соединение 37. N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



NBS (230,0 мг, 1,29 ммоль) добавляли к раствору соединения 35 (282 мг, 0,646 ммоль) в ACN (1 мл) и DMF (1 мл) и перемешивали 1 ч. Реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток кристаллизовали из метанола (20 мл) при добавлении воды. Белый порошок, неочищенный 5-бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид (154 мг), отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C. LC Способ C; Rt: 1,96 мин, масса/заряд: 513,0 (M-H)⁻. Точная масса: 514,0. Азотом барботировали раствор неочищенного 5-бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид (154 мг), тетраметилолову (112,5 мг, 0,60 ммоль) в DMF (2 мл) в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (34,5 мг, 0,030 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 90 мин при помощи микроволнового излучения. Раствор очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и продукт кристаллизовали при добавлении воды. Белый порошок высушивали в вакууме при 50°C с получением соединения 37 (64 мг). LC Способ C; Rt: 1,92 мин, масса/заряд: 449,1 (M-H)⁻. Точная масса: 450,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,50 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,62-2,74 (м, 2H), 2,90-3,03 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,14 (с, 1H), 10,40 (с, 1H).

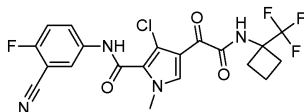
Соединение 38. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-(трифторметил)пропил]амино]ацетилпиррол-2-карбоксамид



Соединение 38 (91 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 40, с использованием (R)-1,1,1-трифтор-2-бутиламина вместо 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида. LC Способ C; Rt: 2,08 мин, масса/заряд: 457,0 (M-H)⁻. Точная масса: 458,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,68-1,85 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,40-4,52 (м, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,98 (ддд,

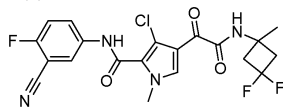
$J=9,2, 4,8, 2,9$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,21 (дд, $J=5,7, 2,6$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 10,74 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 248,53°C.

Соединение 39. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклобутил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



Соединение 39 (152 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 40, с использованием 1-(трифторметил)циклобутан-1-амина вместо 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида. LC Способ С; Rt: 2,08 мин, масса/заряд: 469,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 470,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,87-2,03 (м, 2H), 2,40-2,49 (м, 2H), 2,53-2,67 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,56 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,98 (ддд, $J=9,2, 4,8, 2,8$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,21 (дд, $J=5,8, 2,8$ Гц, 1H), 9,32 (с, 1H), 10,73 (уш. с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 242,2°C.

Соединение 40. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида



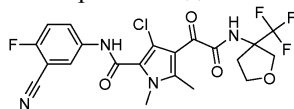
Метил-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (6,2 г, 35,7 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрил (6,27 г, 44,64 ммоль) растворяли в THF (100 мл). Лития бис-(триметилсилил)амид (1M в THF) (44,6 мл, 1M, 44,6 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси при комнатной температуре. Через 2 ч смесь выливали в насыщ. раствор NH₄Cl. Смесь экстрагировали Me-THF. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток растирали в CH₃CN и продукт отфильтровывали. Продукт промывали DIPE и высушивали в вакууме с получением 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамида (5,8 г) в виде бледно-розового твердого вещества. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамида (5,8 г, 20,9 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) и Me-THF (10 мл). Смесь охлаждали в ванне со льдом. При 0-5°C алюминия(III) хлорид (7,24 г, 54,31 ммоль) добавляли порциями. При 0-5°C этилхлоркоацетат (3,63 мл, 31,80 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0-5°C и затем позволяли нагреваться до комнатной температуры. Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 32 ч. Смесь полностью превращали в 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусную кислоту. Смесь выливали на лед и органическую фазу отгоняли. Водный слой экстрагировали Me-THF и органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток обрабатывали 1 н. раствором NaOH и водный слой промывали Me-THF. Водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl. Водный слой экстрагировали Me-THF (2×) и органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (3 г) в виде белого твердого вещества. Et₃N (0,238 мл, 0,728 г/мл, 1,716 ммоль) добавляли к раствору 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (150 мг, 0,429 ммоль), 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида (64,946 мг, 0,536 ммоль), NATU (203,868 мг, 0,536 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали 30 мин при 65°C. Смесь охлаждали и раствор подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Продукт растирали в DIPE, фильтровали и высушивали в вакууме с получением соединения 40 (135 мг) в виде белого рассыпчатого твердого вещества. LC Способ С; Rt: 2,02 мин, масса/заряд: 451,3 (М-Н)⁺. Точная масса: 452,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,50 (с, 3H), 2,59-2,75 (м, 2H), 2,95-3,11 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 7,56 (т, $J=9,13$ Гц, 1H), 7,98 (ддд, $J=9,13, 4,84, 2,75$ Гц, 1H), 8,16-8,25 (м, 2H), 9,18 (с, 1H), 10,71 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 222,1°C.

Синтез 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида.

Смесь 3-оксотетрагидрофурана (30 г, 348,5 ммоль), бензиламина (39,2 г, 365,8 ммоль), MgSO₄ (21 г, 174,5 ммоль) и CH₂Cl₂ (200 мл) перемешивали при 28°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток (63,1 г) непосредственно применяли в следующей стадии. Полученный остаток (63 г) растворяли в ацетонитриле (600 мл). Трифторуксусную кислоту (45 г, 394 ммоль), гидрофторид калия (22,5 г, 288 ммоль) и DMF (60 мл) добавляли к смеси при 0°C. Смесь перемешивали при 0° в течение 10 мин. (Трифторметил)триметилсилан (77 г, 541 ммоль) добавляли к реакционной смеси и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Добавляли насыщенный водный Na₂CO₃ (200 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Полученный

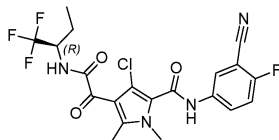
остаток растворяли в 2 М HCl/MeOH и растворитель выпаривали. Полученную в результате хлористоводородную соль кристаллизовали из CH₃CN с получением N-бензил-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин (30,5 г). Смесь N-бензил-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин (30,5 г), палладия на оксиде алюминия (1,5 г) и MeOH перемешивали в атмосфере H₂ (20 фунтов/кв. дюйм) при 28°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида (20,5 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,21-2,43 (м, 2H), 3,83-4,16 (м, 4H), 9,68 (уш. с, 3H).

Соединение 41. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



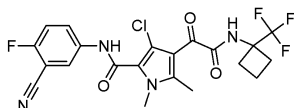
3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид (58 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 43, с использованием рацемического 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амин вместо 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин. LC Способ В; Rt: 0,98 мин, масса/заряд: 499,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 500,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,25-2,40 (м, 1H), 2,45-2,56 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,71-3,84 (м, 1H), 3,85-3,96 (м, 1H), 4,12-4,26 (м, 2H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,99 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,39 (с, 1H), 10,75 (с, 1H).

Соединение 42. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-(трифторметил)пропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-(трифторметил)пропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид (5 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 43, с использованием (R)-1,1,1-трифтор-2-бутиламина вместо 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин. LC Способ С; Rt: 1,97 мин, масса/заряд: 471,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 472,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,59-1,73 (м, 1H), 1,73-1,87 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,39-4,55 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,93-8,03 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,75 (с, 1H).

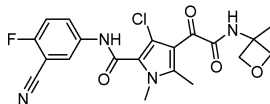
Соединение 43. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклобутил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид (4 г, 14,405 ммоль) растворяли в DCM (69 мл) и смесь охлаждали в ванной со льдом. При 0-5°C добавляли этилхлороксоеат (2,50 мл, 21,9 ммоль). При 0-5°C алюминия (III) хлорид (4,99 г, 37,45 ммоль) добавляли порциями к реакционной смеси. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0-5°C и затем позволяли нагреваться до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0-5°C при помощи ванны со льдом. Осторожно добавляли EtOH (20 мл). Получали прозрачный раствор и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили на льду. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали Me-TNF. Органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток суспендировали в малом количестве Me-TNF и продукт отфильтровывали с получением этил-2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоацетата (1,8 г) в виде белого твердого вещества. Этил-2-[2-бром-4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоацетат (1,8 г) синтезировали подобно тому, как описано для 2-[2-бром-4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты в синтезе соединения 47 с использованием этил-2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоацетата вместо 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты. Этил-2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетат (700 мг) синтезировали подобно тому, как описано для 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты в синтезе соединения 47, с использованием этил-2-[2-бром-4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоацетата (1 г) вместо 2-[2-бром-4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты. Этил-2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетат (700 мг, 1,787 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6,6 мл, 77,2 ммоль) и воде (1,5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,57

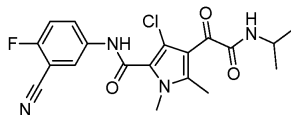
ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в воде. Добавляли HCl (1М в H₂O) (3,6 мл, 1М, 3,573 ммоль) и получали осадок. Продукт отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (400 мг) в виде белого твердого вещества. Соединение 43 (33 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 47, начиная с 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты с использованием 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин вместо 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида. LC Способ С; Rt: 1,97 мин, масса/заряд: 483,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 484,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,81-2,10 (м, 2H), 2,42-2,57 (м, 7H), 3,66 (с, 3H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,75 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 218,9°C.

Соединение 44. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксо-ацетил]пиррол-2-карбоксамид



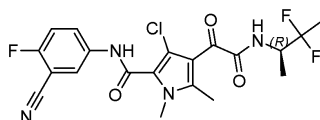
Соединение 44 (60 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 47, с использованием 3-метилоксетан-3-амин вместо 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида. LC Способ С; Rt: 1,60 мин, масса/заряд: 431,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 432,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,59 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,37 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,70 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 10,73 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 210,4°C.

Соединение 45. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-(изопропиламино)-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



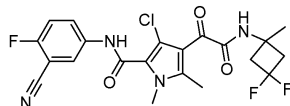
Соединение 45 (59 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 47, с использованием изопропиламина вместо 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида. LC Способ С; Rt: 1,76 мин, масса/заряд: 403,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,14 (д, J=6,6 Гц, 6H), 2,45 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,90-4,02 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,7 Гц, 1H), 10,71 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 238,3°C.

Соединение 46. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



Соединение 46 (64 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 47, с использованием (2R)-3,3-дифторбутан-2-амин вместо 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида. LC Способ С; Rt: 1,85 мин, масса/заряд: 453,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 454,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,21 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,62 (т, J=19,3 Гц, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 4,23-4,39 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,93-8,02 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 6 Гц, 1H), 9,03 (д, J=9, 0 Гц, 1H), 10,74 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 240,5°C.

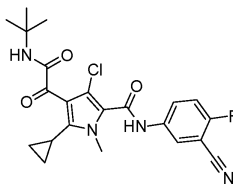
Соединение 47. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



2-[4-Хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусную кислоту (250 мг, 0,715 ммоль) суспендировали в CH₃CN (4,9 мл, 93,3 ммоль) и DMF (2,4 мл, 31,4 ммоль). Добавляли NBS (190,9 мг, 1,07 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. CH₃CN отгоняли и остаток выливали в воду. Продукт отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 2-[2-бром-4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (306 мг). Раствор 2-[2-бром-4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (306 мг, 0,714 ммоль), тетраметилолова (0,208 мл, 1,43 ммоль) в DMF (3,4 мл) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (82,5 мг, 0,071 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 140°C в

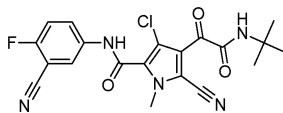
течение 30 мин при помощи микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (260 мг) и использовали как есть на следующей стадии. Et₃N (0,397 мл, 2,9 ммоль) добавляли к раствору 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (260 мг, 0,715 ммоль), 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида (140,8 мг, 0,89 ммоль), NATU (339,7 мг, 0,89 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали 30 мин при 65°C. Смесь охлаждали и раствор подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане и дополнительно препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN) с получением соединения 47 (68 мг) в виде белого рассыпчатого твердого вещества. LC Способ D; Rt: 5,74 мин, масса/заряд: 465,0 (M-H)⁺. Точная масса: 466,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,51 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,59-2,76 (м, 2H), 2,93-3,08 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,95-8,04 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,5, 2,4 Гц, 1H), 9,13 (с, 1H), 10,73 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 168,1°C.

Соединение 48. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение 48 (54 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 31, с использованием трет-бутиламина вместо (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин. LC Способ C; Rt: 2,04 мин, масса/заряд: 443,1 (M-H)⁺. Точная масса: 444,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,47-0,57 (м, 2H), 0,95-1,05 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,80-1,87 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 7,55 (т, J=9,13 Гц, 1H), 7,93-8,02 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,72, 2,64 Гц, 1H), 10,68 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 198,8°C.

Соединение 49. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-5-циано-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид

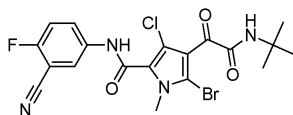


В сосуд для микроволновой обработки загружали соединение 50 (100 мг, 0,207 ммоль), цианид меди(I) (27,8 мг, 0,31 ммоль) в DMF (5,06 мл, 65,03 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и подвергали воздействию излучения при 160°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали in vacuo. Остаток разделяли между водой и EtOAc. Добавляли NH₄OH и органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: этилацетат:гептан от 0 до 100%). Фракции, содержащие продукт, собрали и концентрировали in vacuo. Продукт растирали в DIPE, отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением соединения 49 (24 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. LC Способ B; Rt: 1,05 мин, масса/заряд: 428,1 (M-H)⁺. Точная масса: 429,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32-1,38 (м, 9H), 3,92 (с, 3H), 7,60 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 11,16 (с, 1H).

Синтез метил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилата.

Et₃N (5,09 мл, 36,6 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-хлор-5-метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (3 г, 12,21 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (1,62 мл, 15,27 ммоль), NATU (5,81 г, 15,27 ммоль) в DMF (14,96 мл, 193,26 ммоль) и перемешивали 30 мин при 65°C. Раствор подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением метил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (3,2 г) в виде прозрачного масла, которое затвердевало при отстаивании. LC Способ B; Rt: 1,02 мин, масса/заряд: 299,1 (M-H)⁺. Точная масса: 300,1.

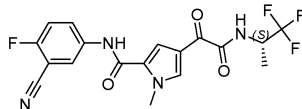
Соединение 50. 5-Бром-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение 50 (500 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения 29, с использованием метил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилата вместо ме-

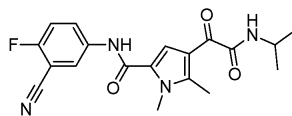
тил-3-хлор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата. LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 481,0 (M-H)⁻. Точная масса: 482,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 (с, 9H), 3,75 (с, 3H), 7,57 (т, J=9,13 Гц, 1H), 7,94-8,03 (м, 1H), 8,20 (дд, J=5,72, 2,64 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 10,88 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 204,4°C.

Соединение 51. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



Раствор 2-(5-метоксикарбонил-1-метилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (0,9 г, 3,45 ммоль) в DMF (20 мл) охлаждали до 5°C в ванне с ледяной водой. Затем добавляли DIPEA (1,8 мл, 10,36 ммоль) и (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (468,5 мг, 4,14 ммоль) и перемешивали в ванне с ледяной водой. Раствор HATU (1444 мг, 3,8 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли по каплям в то время, как охлаждение продолжалось. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при охлаждении. Реакционную смесь гасили водой (25 мл). Образовывался бежевый преципитат, который собирали на фильтре и промывали водой. Затем его высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 ч с получением метил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилата (872 мг) в виде бежевого твердого вещества. Метил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксилат (872 мг, 2,85 ммоль) растворяли в THF (20 мл), добавляли LiOH (272,8 мг, 11,39 ммоль) в воде (2 мл). MeOH (2 мл) добавляли для растворения всех реагентов. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме до тех пор, пока не оставалась только вода. Добавляли HCl (1 M в H₂O) (11,4 мл, 1 M, 11,4 ммоль) и экстрагировали с использованием Me-THF (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-метил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновой кислоты (823 мг) в виде ярко-белого порошка. LC Способ В; Rt: 0,49 мин, масса/заряд: 291,0 (M-H)⁻. Точная масса: 292,1. 1-Метил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоновую кислоту (300 мг, 1,03 ммоль) в DMF (1,6 мл) с DIPEA (0,53 мл, 3,08 ммоль) обрабатывали HATU (429,4 мг, 1,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (209,6 мг, 1,54 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь вводили как есть в подушку из диоксида кремния и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 51 (260 мг). LC Способ В; Rt: 1,03 мин, масса/заряд: 409,1 (M-H)⁻. Точная масса: 410,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,36 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,60-4,76 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 9,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 10,42 (уш. с, 1H).

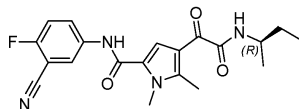
Соединение 52. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-(изопропиламино)-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамида



NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 5875 мг, 147 ммоль) добавляли порциями к раствору этил-5-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (15000 мг, 97,92 ммоль) и йодметана (7,3 мл, 117,5 ммоль) в DMF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли HCl (1 M в H₂O) (49,0 мл, 1 M, 49,0 ммоль). Полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного этил-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилата (8,56 г) в виде желтого порошка, который использовали как есть. Неочищенный этил-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилат (8560 мг) растворяли в THF (высушивали на молекулярных ситах) (144 мл) и добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (7666 мг, 56,3 ммоль). Смесь охлаждали в ванне со льдом. Лития бис-(триметилсилил)амид (1 M в толуоле) (102,4 мл, 1 M) добавляли по каплям в течение периода в 10 мин. Ванну со льдом удаляли и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (300 мл) и полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×150 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (200 мл), высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100). Необходимые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамида (10,2 г) в виде слегка желтого порошка, который использовали как есть. LC Способ В; Rt: 0,98 мин, масса/заряд: 256,1 (M-H)⁻. Точная масса: 257,1. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-

диметилпиррол-2-карбоксамид (5000 мг, 19,44 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) и охлаждали на льду в атмосфере азота. Раствор этил-2-хлор-2-оксоацетат (3,3 мл) в DCM (10 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 15 мин. AlCl_3 (5183 мг, 38,9 ммоль) добавляли порциями. Смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N_2 в течение 5 ч. Смесь разбавляли Me-THF (200 мл) и ее добавляли по каплям в ледяную воду (500 мл). Данную смесь экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали досуха с получением неочищенного этил-2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетата (9,4 г) в виде желтого порошка, который использовали как есть. LC Способ В; Rt: 1,04 мин, масса/заряд: 356,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 357,1. Неочищенный этил-2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоацетат (9,4 г, 26,4 ммоль) растворяли в THF (200 мл) и к нему добавляли NaOH (1М в H_2O , 39,6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали в вакууме до тех пор, пока не оставалась только вода. Затем добавляли HCl (водн./1 М/40 мл) и смесь экстрагировали с использованием Me-THF (3×100 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали на Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (8,02 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как есть. LC Способ В; Rt: 0,58 мин, масса/заряд: 328,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 329,1. Неочищенную 2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусную кислоту (100 мг) в DMF (0,5 мл) с DIPEA (0,13 мл, 0,77 ммоль) обрабатывали HATU (106,7 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли изопропиламин (18,09 мг, 0,31 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем при 50°C в течение 2 ч. Смесь вводили как есть в подушку из диоксида кремния и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). И дополнительно при помощи препаративной HPLC (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Необходимые фракции концентрировали при пониженном давлении и дважды совместно выпаривали (2×15 мл MeOH) и остаток высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 ч с получением соединения 52 в виде грязно-белого твердого вещества. LC Способ В; Rt: 0,99 мин, масса/заряд: 369,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 370,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,15 (д, J=6,6 Гц, 6H), 2,57 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,91-4,10 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,02 (дд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 10,42 (с, 1H).

Соединение 53. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-[(1R)-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид



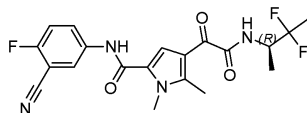
Соединение 53 получали подобно тому, как описано для соединения 52, с использованием (R)-(-)-2-аминобутана вместо изопропиламина. LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 383,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 384,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,12 (д, J=6, 6 Гц, 3H), 1,42-1,57 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 3,73-3,87 (м, 4H), 7,52 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,02 (дд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 10,43 (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 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_2Cl_2 (500 мл) и промывали соевым раствором (3×200 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира: EtOAc 2:1 в качестве элюента с получением трет-бутил-N-[(1R)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (28,9 г). Трет-бутил-N-[(1R)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат растворяли в THF (300 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метилмагния бромид 3,0 М в диэтиловом эфире (85 мл, 255 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 15 ч 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 при помощи хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-N-[(1R)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (18,9 г). К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутил-N-[(1R)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (10 г, 53,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) по каплям добавляли бис-(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (18,9 г, 117,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч при -78°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым 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-метилпропил]карбамата (6,77 г). Трет-бутил-N-[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]карбамат (6,77 г) растворяли в EtOAc (50 мл). HCl в EtOAc добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали в высоком вакууме с получением (2R)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида (3,5 г).

Соединение 54. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид

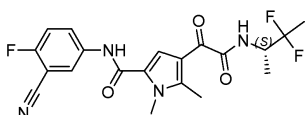


В сосуд загружали неочищенную 2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусную кислоту (250 мг), HATU (266,74 мг, 0,7 ммоль), (2R)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорид (0,77 ммоль) и DMF (1 мл). Данную смесь нагревали и перемешивали при 65°C. Затем добавляли DIPEA (0,33 мл, 1,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, вводили непосредственно в подушку из диоксида кремния и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали при пониженном давлении и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 ч. Полученные твердые вещества кристаллизовали из iPrOH. Кристаллы собирали на фильтре и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 ч с получением соединения 54 (124 мг) в виде белого порошка. LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 419,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 420,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,62 (т, J=19,3 Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,28-4,43 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 10,44 (с, 1H).

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

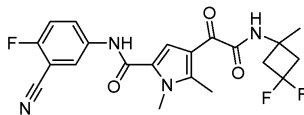
(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (39 г, 206 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (24 г, 246 ммоль), HATU (117 г, 308 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (66,3 г, 513 ммоль) растворяли в DMF (500 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь 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-оксоэтил]карбамата (36 г) в виде белого порошка. Трет-бутил-N-[(1S)-2-[метокси(метил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]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 ч 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-оксопропил]карбамата (22 г) в виде белого порошка. К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (12 г, 64,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли бис-(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (18,9 г, 117,5 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси 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-метилпропил]карбамата (5,8 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Трет-бутил-N-[(1S)-2,2-дифтор-1-метилпропил]карбамат (5,8 г, 27,7 ммоль) растворяли в EtOAc (100 мл). Осуществляли барботирование HCl (газ) через раствор в течение 30 мин 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 м.д. 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 55. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[[(1S)-2,2-дифтор-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



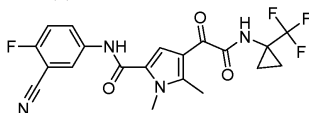
Соединение 55 (130 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 54, с использованием (2S)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида вместо (2R)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида. LC Способ В; Rt: 1,06 мин, масса/заряд: 419,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 420,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,62 (т, J=19,3 Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,28-4,44 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 10,44 (с, 1H).

Соединение 56. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



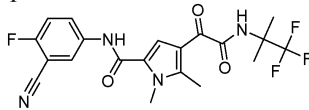
Соединение 56 (147 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 54, с использованием 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида вместо (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида. LC Способ В; Rt: 1,08 мин, масса/заряд: 431,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 432,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,52 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,61-2,77 (м, 2H), 2,91-3,13 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,99-8,06 (м, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,45 (с, 1H).

Соединение 57. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



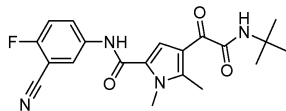
Соединение 57 (138 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 54, с использованием 1-трифторметил-1-циклопропиламина вместо (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида. LC Способ В; Rt: 1,07 мин, масса/заряд: 435,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 436,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,09-1,19 (м, 2H), 1,28-1,36 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,97-8,06 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,49 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).

Соединение 58. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



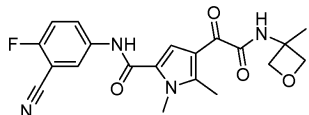
Соединение 58 (129 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 54, с использованием 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина вместо (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида. LC Способ В; Rt: 1,14 мин, масса/заряд: 437,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 438,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,60 (с, 6H), 2,56 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,48-7,57 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 10,48 (с, 1H).

Соединение 59. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



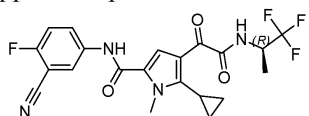
Соединение 59 (54 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 54, с использованием трет-бутиламина вместо (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида. LC Способ В; Rt: 1,10 мин, масса/заряд: 383,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 384,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 2,56 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).

Соединение 60. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 60 (149 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 54, с использованием 3-метил-3-оксетанамина вместо (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида. LC Способ В; Rt: 0,90 мин, масса/заряд: 397,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 398,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,59 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,37 (д, J=6, 6 Гц, 2H), 4,72 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,98-8,06 (м, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 9,22 (с, 1H), 10,45 (с, 1H).

Соединение 61. N-(3-Циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



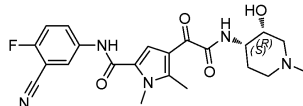
В сосуд для микроволновой обработки загружали соединение 25 (100 мг, 0,2 ммоль), калий циклопропилтрифторборат (45 мг, 0,31 ммоль), Cs₂CO₃ (133 мг, 0,41 ммоль), DME (2,3 мл) и воду (0,23 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (47,24 мг, 0,041 ммоль) и сосуд закрывали крышкой. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали и

остаток разделяли между насыщ. раств. NH_4Cl и Me-THF . Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc -гептан от 0:100 до 100:0) и дополнительно с помощью препаративной HPLC (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH), соединение 61 (16 мг) в виде белого порошка.

LC Способ В; Rt: 1,11 мин, масса/заряд: 449,1 (M-H)⁻. Точная масса: 450,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,61-0,70 (м, 2H), 1,02-1,13 (м, 2H), 1,34 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,76-1,90 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,70 (дкв, $J=15,5$, 7,7 Гц, 1H), 7,52 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,96-8,06 (м, 1H), 8,21 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 9,25 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,42 (с, 1H).

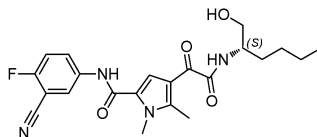
Соединения 62, 63, 65-72 и 74-82 получали подобно тому, как описано для соединения 73, с использованием соответствующего амина вместо (1-аминоциклопропил)метанола.

Соединение 62. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3R,4S)-3-гидрокси-1-метил-4-пиперидил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



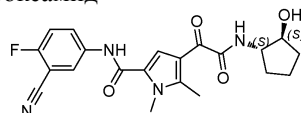
(3R,4S)-4-амино-1-метилпиперидин-3-ол использовали в качестве амина для получения соединения 62 (40,3 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,46-1,65 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,98-2,09 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 4H), 2,54-2,70 (м, 5H), 3,69-3,80 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,60-4,88 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,98-8,09 (м, 2H), 8,22 (дд, $J=5,7$, 2,6 Гц, 1H), 10,43 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,74 мин, масса/заряд: 440,2 (M-H)⁻. Точная масса: 441,2.

Соединение 63. N-(3-Циано-4-фтор-фенил)-4-[2-[(1S)-1-(гидроксиметил)пентил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



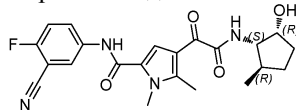
(S)-(+)-2-амино-1-гексанол использовали в качестве амина для получения соединения 63 (33,7 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,80-0,91 (м, 3H), 1,19-1,47 (м, 5H), 1,50-1,69 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 3,34-3,52 (м, 2H), 3,73-3,91 (м, 4H), 4,64-4,81 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,03 (ддд, $J=9,2$, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,7$, 2,6 Гц, 1H), 8,29 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 10,47 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,89 минуты, масса/заряд: 427,3 (M-H)⁻. Точная масса: 428,2.

Соединение 65. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



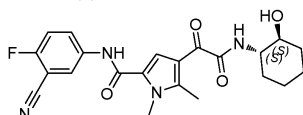
(1S,2S)-транс-2-аминоциклопентанола гидрохлорид использовали в качестве амина для получения соединения 65 (27,1 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,40-1,53 (м, 2H), 1,55-1,73 (м, 2H), 1,75-1,90 (м, 1H), 1,92-2,05 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,87-4,00 (м, 2H), 4,78 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,02 (ддд, $J=9,2$, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,7$, 2,6 Гц, 1H), 8,54 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 10,45 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,74 мин, масса/заряд: 411,4 (M-H)⁻. Точная масса: 412,2.

Соединение 66. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1S,2R,5R)-2-гидрокси-5-метилциклопентил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



(1R,2S,3R)-2-амино-3-метилциклопентанола гидрохлорид использовали в качестве амина для получения соединения 66 (38,2 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,98 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,05-1,32 (м, 2H), 1,48-1,62 (м, 1H), 1,82-2,09 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 4,89 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,96-8,06 (м, 2H), 8,22 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 10,46 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,94 мин, масса/заряд: 425,1 (M-H)⁻. Точная масса: 426,2.

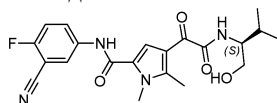
Соединение 67. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



Транс-(1S,2S)-2-аминоциклогексанола гидрохлорид использовали в качестве амина для получения

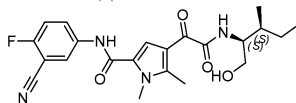
соединения 67 (42,5 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,19-1,35 (м, 4H), 1,51-1,71 (м, 2H), 1,78-1,94 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 3,35-3,58 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,64 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,02 (ддд, $J=9,2, 4,9, 2,6$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,9, 2,6$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 10,45 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,78 мин, масса/заряд: 425,2 (М-Н) $^+$. Точная масса: 426,2.

Соединение 68. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1S)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



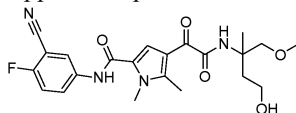
(S)-(+)-2-амино-3-метил-1-бутанол использовали в качестве амина для получения соединения 68 (43,9 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,80-0,95 (м, 6H), 1,83-1,95 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 3,49 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,63-3,74 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,64 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,02 (ддд, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Гц, 1H), 8,18-8,26 (м, 2H), 10,46 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,90 мин, масса/заряд: 413,2 (М-Н) $^+$. Точная масса: 414,2.

Соединение 69. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1S,2S)-1-(гидроксиметил)-2-метилбутил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



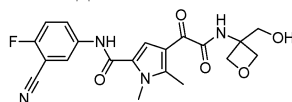
L-изолейцинол использовали в качестве амина для получения соединения 69 (34,8 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,81-0,91 (м, 6H), 1,02-1,15 (м, 1H), 1,33-1,54 (м, 1H), 1,55-1,76 (м, 1H), 2,55-2,61 (м, 3H), 3,45-3,57 (м, 2H), 3,68-3,79 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,53-4,69 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,03 (ддд, $J=9,2, 5,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,17-8,29 (м, 2H), 10,47 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,88 мин, масса/заряд: 427,3 (М-Н) $^+$. Точная масса: 428,2.

Соединение 70. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[3-гидрокси-1-(метоксиметил)-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



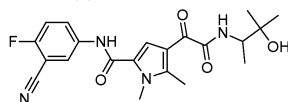
3-Амино-4-метокси-3-метилбутан-1-ол использовали в качестве амина для получения соединения 70 (13,5 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,35 (с, 3H), 1,72-1,83 (м, 1H), 1,92-2,04 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,54 (кв, $J=9,1$ Гц, 4H), 3,83 (с, 3H), 4,54-4,70 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,03 (ддд, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Гц, 1H), 8,18-8,27 (м, 2H), 10,48 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,92 мин, масса/заряд: 443,1 (М-Н) $^+$. Точная масса: 444,2.

Соединение 71. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



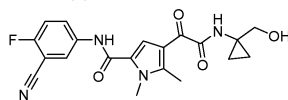
(3-Аминооксетан-3-ил)метанол использовали в качестве амина для получения соединения 71 (36,4 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,58 (с, 3H), 3,66-3,74 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,54 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,66 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,14-5,31 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 8,22 (дд, $J=5,6, 2,5$ Гц, 1H), 9,12 (с, 1H), 10,46 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,78 мин масса/заряд: 413,1 (М-Н) $^+$. Точная масса: 414,1.

Соединение 72. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(2-гидрокси-1,2-диметилпропил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



3-Амино-2-метилбутан-2-ол использовали в качестве амина для получения соединения 72 (6,3 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,08 (с, 3H), 1,09-1,15 (м, 6H), 2,56-2,60 (м, 3H), 3,75-3,89 (м, 4H), 4,51 (с, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,02 (ддд, $J=9,2, 5,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 10,45 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,78 мин, масса/заряд: 413,4 (М-Н) $^+$. Точная масса: 414,2.

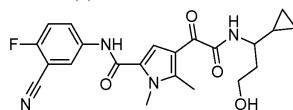
Соединение 73. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[1-(гидроксиметил)циклопропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



В сосуд, содержащий (1-аминоциклопропил)метанол (32 мг, 0,37 ммоль), добавляли НАТУ (128,03

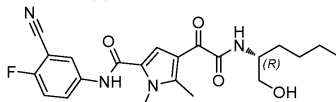
мг, 0,34 ммоль) с последующим добавлением 2-[5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1,2-диметилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (120 мг, 0,31 ммоль) в DMF (0,48 мл, 6,17 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,75 г/мл, 0,92 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои концентрировали и смесь очищали посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH) и дополнительно при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали в вакууме и остаток высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 ч с получением соединения 73 (14 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,67-0,81 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 3,52 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,67-4,80 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,02 (ддд, $J=9,3, 4,9, 2,8$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,8, 2,8$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 10,46 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,80 мин, масса/заряд: 397,1 (М-Н) $^+$. Точная масса: 398,1.

Соединение 74. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



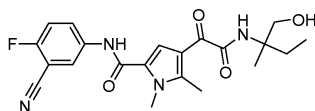
3-Амино-3-циклопропилпропан-1-ол использовали в качестве амина для получения соединения 74 (40 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,18-0,26 (м, 1H), 0,27-0,41 (м, 2H), 0,42-0,52 (м, 1H), 0,91-1,03 (м, 1H), 1,76 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 3,35-3,54 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,32-4,49 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,02 (ддд, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,8, 2,8$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,46 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,75 мин, масса/заряд: 425,2 (М-Н) $^+$. Точная масса: 426,2.

Соединение 75. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1-(гидроксиметил)пентил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



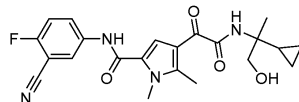
(R)-(-)-2-амино-1-гексанол использовали в качестве амина для получения соединения 75 (22 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,80-0,90 (м, 3H), 1,19-1,46 (м, 5H), 1,52-1,66 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 3,33-3,49 (м, 2H), 3,75-3,89 (м, 4H), 4,68-4,75 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,03 (ддд, $J=9,2, 5,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,8, 2,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,46 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,93 мин, масса/заряд: 427,4 (М-Н) $^+$. Точная масса: 428,2.

Соединение 76. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1-(гидроксиметил)-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



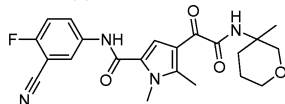
2-Амино-2-метилбутан-1-ол использовали в качестве амина для получения соединения 76 (26 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,81 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,62-1,88 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 3,39-3,47 (м, 1H), 3,51-3,59 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,83-5,02 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,03 (ддд, $J=9,2, 5,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,7, 2,6$ Гц, 1H), 10,47 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,87 мин, масса/заряд: 413,4 (М-Н) $^+$. Точная масса: 414,2.

Соединение 77. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(1-циклопропил-2-гидрокси-1-метилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



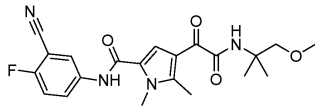
2-Амино-2-циклопропилпропан-1-ол использовали в качестве амина для получения соединения 77 (24 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,28-0,41 (м, 3H), 0,42-0,51 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,20-1,33 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 3,47-3,56 (м, 1H), 3,59-3,66 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,92-4,99 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,03 (ддд, $J=9,1, 5,0, 2,6$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,8, 2,8$ Гц, 1H), 10,48 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,98 мин, масса/заряд: 425,2 (М-Н) $^+$. Точная масса: 426,2.

Соединение 78. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-[(3-метилтетрагидропиран-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид



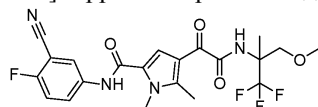
3-Метилоксан-3-амин использовали в качестве амина для получения соединения 78 (15 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,31 (с, 3H), 1,40-1,70 (м, 3H), 2,24 (м, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 3,34-3,38 (м, 1H), 3,38-3,47 (м, 1H), 3,62-3,70 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,88-3,95 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,97-8,07 (м, 2H), 8,22 (дд, $J=5,9$, 2,6 Гц, 1H), 10,47 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,99 мин, масса/заряд: 425,1 (M-H) $^-$. Точная масса: 426,2.

Соединение 79. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(2-метокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



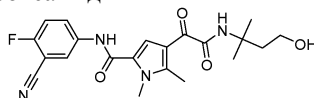
1-Метокси-2-амино-2-метилпропан использовали в качестве амина для получения соединения 79 (31 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,33 (с, 6H), 2,56 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,95-8,08 (м, 2H), 8,22 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 10,48 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 2,02 мин, масса/заряд: 413,2 (M-H) $^-$. Точная масса: 414,2.

Соединение 80. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[2,2,2-трифтор-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



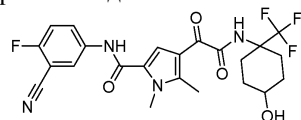
1,1,1-Трифтор-3-метокси-2-метилпропан-2-амина гидрохлорид использовали в качестве амина для получения соединения 80 (52 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,60 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,67 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,96 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,01 (дд, $J=9,2$, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 10,51 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 1,11 мин, масса/заряд: 467,1 (M-H) $^-$. Точная масса: 468,1.

Соединение 81. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



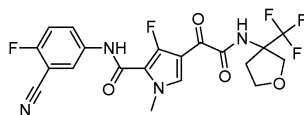
3-Амино-3-метилбутан-1-ол использовали в качестве амина для получения соединения 81 (24 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,38 (с, 6H), 1,84 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 3,51-3,61 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,58-4,72 (м, 1H), 7,52 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,03 (дд, $J=9,2$, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 10,46 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 0,93 мин, масса/заряд: 413,2 (M-H) $^-$. Точная масса: 414,2.

Соединение 82. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[4-гидрокси-1-(трифторметил)циклогексил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид



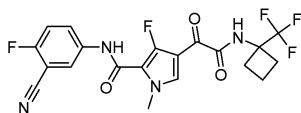
4-Амино-4-(трифторметил)циклогексан-1-ол использовали в качестве амина для получения соединения 82 (10 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,23-1,39 (м, 2H), 1,45-1,62 (м, 2H), 1,69-1,82 (м, 2H), 2,54-2,72 (м, 6H), 3,84 (с, 3H), 4,71 (уш. с, 1H), 7,52 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,02 (дд, $J=9,1$, 5,0, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=5,8$, 2,8 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 10,52 (уш. с, 1H). LC Способ В; Rt: 1,00 мин, масса/заряд: 493,1 (M-H) $^-$. Точная масса: 494,2.

Соединение 83. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



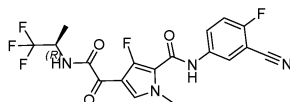
Соединение 83 получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида вместо 2-метилпропан-2-амина. Полученный остаток растворяли в метаноле при нагревании и продукт кристаллизовали при добавлении воды с получением соединения 83 (298 мг) в виде белого твердого вещества. LC Способ С; Rt: 1,94 мин, масса/заряд: 469,3 (M-H) $^-$. Точная масса: 470,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,26-2,42 (м, 1H), 2,54-2,69 (м, 1H), 3,69-3,81 (м, 1H), 3,82-3,94 (м, 4H), 4,14 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,92-8,04 (м, 2H), 8,18 (дд, $J=5,7$, 2,6 Гц, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,37 (с, 1H).

Соединение 84. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклобутил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



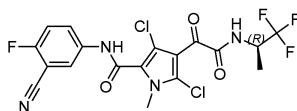
Соединение 84 получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием 1-(трифторметил)циклобутан-1-амина вместо 2-метилпропан-2-амина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,87-2,02 (м, 2H), 2,39-2,48 (м, 2H), 2,52-2,67 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 7,54 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,97 (ддд, $J=9,2, 4,9, 2,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=5,7, 2,6$ Гц, 1H), 9,33 (с, 1H), 10,36 (с, 1H). LC Способ В; Rt: 1,12 мин, масса/заряд: 453,1 (М-Н) $^+$. Точная масса: 454,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 194,7°C.

Соединение 85. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



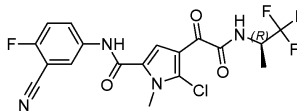
Соединение 85 получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина вместо 2-метилпропан-2-амина. LC Способ С; Rt: 1,95 мин, масса/заряд: 427,2 (М-Н) $^+$. Точная масса: 428,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,35 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,58-4,75 (м, 1H), 7,54 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,97 (ддд, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=5,7, 2,6$ Гц, 1H), 9,39 (д, $J=9, 0$ Гц, 1H), 10,37 (с, 1H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 197,1°C.

Соединение 86. 3,5-Дихлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



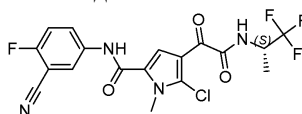
Соединение 64 (50 мг, 0,12 ммоль) растворяли в CH_3CN (1,25 мл) и DMF (0,25 мл). Добавляли NCS (24,41 мг, 0,18 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и затем нагревали при 40°C на протяжении ночи. Смесь вводили в колонку с силикагелем как есть и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0) с получением соединения 86 (26 мг). LC Способ В; Rt: 1,04 мин, масса/заряд: 477,0 (М-Н) $^+$. Точная масса: 478,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,33 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,70 (дкв, $J=15,5, 7,6$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,20 (дд, $J=5,7, 2,6$ Гц, 1H), 9,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,91 (уш. с, 1H).

Соединение 87. 5-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



К раствору соединения 64 (25 мг, 0,061 ммоль) в HOAc (0,5 мл) добавляли NCS (12,2 мг, 0,091 ммоль) с последующим добавлением трифторметансульфоновой кислоты (10 мкл, 0,11 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем ее выливали в воду и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные экстракты промывали NaHCO_3 (20 мл, водн./насыщ.), высушивали на Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC на (RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм). Подвижная фаза (0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH) с получением соединения 87 (3 мг). LC Способ В; Rt: 1,09 мин, масса/заряд: 443,0 (М-Н) $^+$. Точная масса: 444,1. ^1H ЯМР (600 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,44 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 4,02 (с, 3H), 4,65 (дквинт, $J=9,8, 7,0, 7,0, 7,0, 7,0$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,71 (ддд, $J=9,1, 4,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=5,4, 2,8$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H).

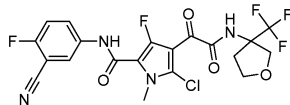
Соединение 88. 5-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамида



Соединение 88 получали подобно тому, как описано для соединения 87 (перемешивая при комнатной температуре в течение 6 ч вместо 18 ч), начиная с соединения 51 вместо соединения 64. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,35 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,62-4,79 (м, 1H), 7,54 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,01 (ддд, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=5,7, 2,6$ Гц, 1H), 9,44 (уш. с, 1H), 10,59 (уш. с, 1H). LC

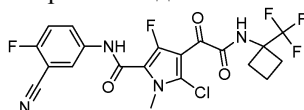
Способ В; Rt: 1,12 мин, масса/заряд: 443,0 (М-Н)⁺. Точная масса: 444,1.

Соединение 89. 5-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксаимид



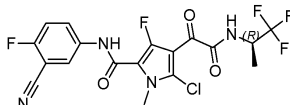
Соединение 83 (84 мг, 0,179 ммоль) суспендировали в сухом ацетонитриле (1,7 мл) и DMF (0,61 мл). Смесь охлаждали в ванной со льдом и добавляли NCS (35,8 мг, 0,268 ммоль). Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и затем нагревали при 55°C в течение 16 ч. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN) с получением соединения 89 (10 мг). LC Способ С; Rt: 1,88 мин, масса/заряд: 503,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 504,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,28-2,42 (м, 1H), 2,45-2,59 (м, 1H), 3,75-3,84 (м, 4H), 3,85-3,97 (м, 1H), 4,10 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,23 (д, J=10,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9, 1 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=5,7, 2,9 Гц, 1H), 9,54 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).

Соединение 90. 5-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклобутил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксаимид



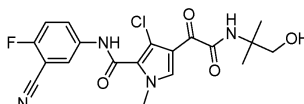
Соединение 90 (29 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 89, начиная с соединения 84 вместо 83. LC Способ С; Rt: 2,02 мин, масса/заряд: 487,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 488,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 174,9°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,84-2,08 (м, 2H), 2,40-2,57 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,91-8,00 (м, 1H), 8,16 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 9,41 (с, 1H), 10,60 (уш. с., 1H).

Соединение 91. 5-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксаимид



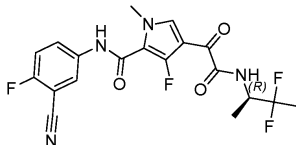
Соединение 91 получали подобно тому, как описано для соединения 89, начиная с соединения 85 вместо 83. LC Способ С; Rt: 1,92 мин, масса/заряд: 461,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 462,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,60-4,77 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,95 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 9,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 10,58 (уш. с., 1H).

Соединение 92. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксаимид



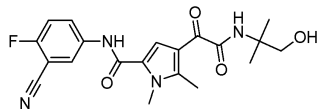
Et₃N (0,18 мл, 1,287 ммоль) добавляли к раствору 2-[4-хлор-5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (150 мг, 0,429 ммоль), HATU (204 мг, 0,536 ммоль), 2-амино-2-метил-1-пропанола (0,051 мл, 0,536 ммоль) в DMF (1,1 мл) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Раствор очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали, растворяли в THF (3 мл) и воде (1 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (30 мг) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и остаток разделяли между водой и CH₂Cl₂. Органический слой отделяли и концентрировали in vacuo. Полученный остаток кристаллизовали из MeOH и воды. Продукт отфильтровывали и промывали водой и диизопропиловым эфиром. Продукт высушивали в вакууме с получением соединения 92 (41 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,29 (с, 6H), 3,45 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,99 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 10,71 (с, 1H). LC Способ С; Rt: 1,72 мин, масса/заряд: 419,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 420,1.

Соединение 93. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксаимид



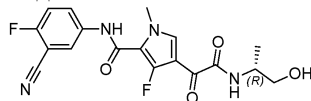
Соединение 93 (130 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием (2R)-3,3-дифторбутан-2-амин гидрохлорида вместо 2-метилпропан-2-амин. LC Способ C; Rt: 1,97 мин, масса/заряд: 423,4 (М-Н)⁺. Точная масса: 424,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 206,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,23 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,61 (т, J=19,3 Гц, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,25-4,40 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,1, 5,0, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 10,35 (уш. с, 1H).

Соединение 94. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксаимид



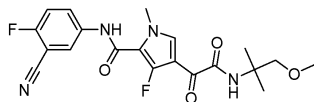
Соединение 94 (46 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 73, с использованием 2-амино-2-метил-1-пропанола вместо (1-аминоциклопропил)метанола. LC Способ C; Rt: 1,72 мин, масса/заряд: 399,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 400,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,30 (с, 6H), 2,56 (с, 3H), 3,45 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,97 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,03 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1H), 10,45 (с, 1H).

Соединение 95. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-4-[2-[[1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксаимид



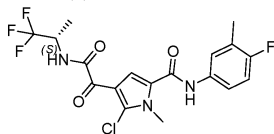
Соединение 95 (28 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием D-аланинола вместо 2-метилпропан-2-амин. LC Способ C; Rt: 1,54 мин, масса/заряд: 389,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 390,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 191,8°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,10 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,32-3,46 (м, 2H), 3,81-3,92 (м, 4H), 4,76 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 10,34 (с, 1H).

Соединение 96. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-4-[2-[(2-метокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксаимид



Соединение 96 (145 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием 1-метокси-2-метилпропан-2-амин вместо 2-метилпропан-2-амин. LC Способ C; Rt: 1,98 мин, масса/заряд: 417,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 418,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,43 (с, 6H), 3,38-3,45 (м, 5H), 3,99 (с, 3H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,66 (ддд, J=9,1, 4,5, 2,8 Гц, 1H), 7,87-7,97 (м, 1H), 8,05 (дд, J=5,5, 2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=4,6 Гц, 1H).

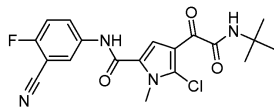
Соединение 97. 5-Хлор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксаимид



2-(5-(4-Фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусную кислоту (500 мг, 1,64 ммоль) растворяли в HOAc (25 мл). Добавляли трифторметансульфоновую кислоту (218 мкл) с последующим добавлением NCS (219 мг, 1,64 ммоль) порциями. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (20 мл) и затем экстрагировали с использованием дихлорметана (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали NaHCO₃ (2×25 мл/насыщ./водн.), промывали соевым раствором (25 мл), высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученное неочищенное вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0) с получением 2-[2-хлор-5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метил-пиррол-3-ил]-2-оксоуксусной кислоты (109 мг) в виде масла, которое использовали как есть. В сосуд загружали 2-[2-хлор-5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]-2-оксоуксусную кислоту (109,4 мг, 0,32 ммоль), (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (43,8 мг, 0,39 ммоль), DMF (1 мл) и DIPEA (0,17 мл) с последующим добавлением HATU (135 мг, 0,36 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (2×15 мл). Смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали в вакууме и полученный остаток высушивали в вакуумной печи при 55°C в

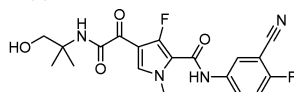
течение 24 ч с получением соединения 97 (17 мг). LC Способ В; Rt: 1,18 мин, масса/заряд: 432,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 433,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,63-4,79 (м, 1H), 7,11 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 1H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 9,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 10,24 (с, 1H).

Соединение 98. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-5-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



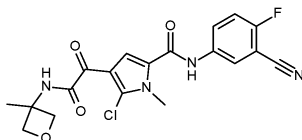
Соединение 98 (17 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 87 (перемешивая при комнатной температуре в течение 5 ч вместо 18 ч), начиная с соединения 15 вместо соединения 64. Полученное неочищенное вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 3,92 (с, 3H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,02 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,14-8,28 (м, 2H), 10,48-10,68 (м, 1H). LC Способ В; Rt: 1,15 мин, масса/заряд: 403,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 404,1.

Соединение 99. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-4-[2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



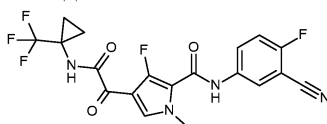
Этил-3-фтор-4-[2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат получали подобно тому, как описано для этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата, с использованием 2-амино-2-метил-1-пропанола вместо 2-метилпропан-2-амина и перемешиванием 2 ч при комнатной температуре вместо 30 мин при 65°C. Соединение 99 (5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием этил-3-фтор-4-[2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата вместо этил-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата. Соединение 99 очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH₄HCO₃ раствор в воде, CH₃CN). LC Способ В; Rt: 0,90 мин, масса/заряд: 403,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 404,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,39 (с, 6H), 3,66-3,71 (м, 2H), 3,72-3,79 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,32-7,39 (м, 1H), 7,61-7,71 (м, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 8,05 (дд, J=5,4, 2,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,6 Гц, 1H).

Соединение 100. 5-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид



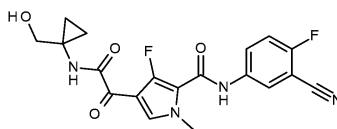
Соединение 100 (12,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 87 (перемешивая при комнатной температуре в течение 5 ч вместо 18 ч с использованием DMF (4,84 мл) вместо HOAc), начиная с соединения 16 вместо соединения 64. Полученное неочищенное вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). LC Способ В; Rt: 0,94 мин, масса/заряд: 417,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 418,08. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,60 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,37 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,73 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,02 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 9,34 (с, 1H), 10,58 (уш. с, 1H).

Соединение 101. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение 101 (17 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием 1-трифторметил-1-циклопропиламина вместо 2-метилпропан-2-амина. LC Способ В; Rt: 1,05 мин, масса/заряд: 439,1 (М-Н)⁺. Точная масса: 440,09. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,07-1,20 (м, 2H), 1,26-1,37 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 9,57 (с, 1H), 10,37 (уш. с, 1H).

Соединение 102. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-4-[2-[[1-(гидроксиметил)циклопропил]амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение 102 (37,7 мг) получали подобно тому, как описано для соединения 34, с использованием 1-аминоциклопропанметанола вместо 2-метилпропан-2-амин. LC Способ В; Rt: 0,81 мин, масса/заряд: 401,2 (М-Н)⁺. Точная масса: 402,11. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 2,56 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 10,46 (с, 1H).

Биологические примеры - активность соединений формулы (IA) против HBV.

Активность против HBV измеряли с применением стабильно трансфицированной клеточной линии HepG2.2.15. Описано, что эта 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 в отношении противовирусной активности клетки обрабатывали дважды в течение трех дней с помощью серийно разведенного соединения в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 6 дней обработки противовирусную активность определяли путем количественного подсчета очищенной ДНК HBV от секретированных вирионов с применением ПЦР в режиме реального времени и HBV-специфичного набора праймеров и зонда.

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

Цитотоксичность соединения 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.

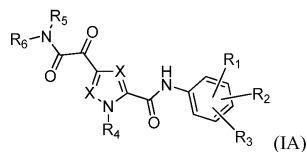
№ соедин.	НерG2.2.15EC50 (мкМ)	НерG2117 EC ₅₀ (мкМ)	НерG24 дни CC ₅₀ (мкМ)
1	0,014	0,10	>25
2	0,029	0,75	>25
3	0,015	0,040	>25
4	0,013	0,015	>25
5	0,056	0,099	>25
6	0,047	0,19	>25
7	0,21	0,058	>25
8	0,052	0,038	>25
9	0,17	0,20	>25
10	0,072	0,042	>25
11	0,050	0,096	>25
12	0,043	0,74	>25
13	0,033	>1	>25
14	0,030	0,038	>25
15	0,027	0,043	>25
16	0,048	0,040	>25
17	0,029	0,57	>25
18	0,054	0,37	>25
19	<0,004	0,002	>100
20	<0,004	0,002	>25
21	0,009	0,011	>25
22	0,010	0,008	>25
23	0,005	0,008	>25
24	0,020	0,024	>25
25		>1	>25
26		0,070	>25
27		0,005	>25
28	<0,004	0,019	>25
29		0,014	>25
30	<0,004	0,003	>25
31	0,012	0,019	>25
32	<0,004	<0,004	>25
33		0,247	>25
34		0,009	>25
35		0,004	>25
36		<0,004	>25
37		0,002	>25

035926

38		0,015	>25
39		0,006	>25
40		0,007	>25
41		0,003	>25
42		0,002	>25
43		0,003	>25
44		0,003	>25
45		0,006	>25
46		0,003	>25
47		<0,004	>25
48		0,022	>25
49		0,034	>25
50		0,004	>25
51		0,042	>25
52		0,067	>25
53		0,039	>25
54		0,010	>25
55		0,009	>25
56		0,005	>25
57		0,006	>25
58		0,006	>25
59		0,004	>25
60		0,011	>25
61		0,12	>25
62		0,23	>25
63		0,21	>25
64		0,066	>25
65		0,16	>25
66		0,11	>25
67		0,094	>25
68		0,078	>25
69		0,049	>25
70		0,025	>25
71		0,024	>25
72		0,018	>25
73		0,017	>25
74		0,015	>25
75		0,014	>25
76		0,013	>25
77		0,012	>25
78		0,008	>25
79		0,008	>25
80		0,007	>25
81		0,012	>25
82		0,003	>25
83		0,006	11,8
84		0,003	21,9
85		0,014	>25
86		0,006	>25
89		0,008	>25
90		0,032	>25
91		0,30	>25
93		0,015	>25
94		0,004	>25
95		0,065	>25
96		0,006	>25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA)



или его стереоизомер или таутомерная форма, где
каждый X независимо представляет собой CR⁷;

R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -CF₃, -CN и C₁-C₃алкила;

R⁴ представляет собой водород или C₁-C₃алкил;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и 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 такие C₁-C₆алкил или 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, C₃-C₄циклоалкила, -OR⁸, -CN, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁸)₂ или C₁-C₃алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора;

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, C₃-C₄циклоалкил, -CN, фтор, хлор, бром или C₁-C₃алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора;

R⁸ представляет собой водород или C₁-C₃алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R¹ выбран из водорода, фтора, хлора, -CN, -CF₃ или метила.

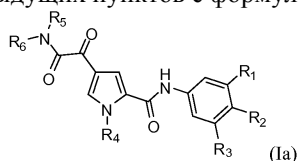
3. Соединение по п.1 или 2, где R⁴ представляет собой метил.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R⁶ представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора или C₁-C₃алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора.

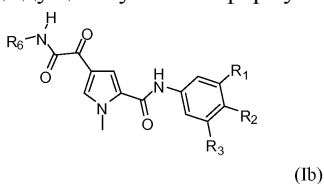
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R⁶ представляет собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, при этом такое 4-или 5-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁-C₃алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора.

6. Соединение по любому из пп.1-3, где R⁶ представляет собой разветвленный C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов с формулой (Ia)



8. Соединение по любому из предыдущих пунктов с формулой (Ib)



9. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

Соединение 1. (R)-4-(2-(втор-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид.

Соединение 2. N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-(2-(изопропиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид.

Соединение 3. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид.

Соединение 4. N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид.

Соединение 5. (R)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(1,1,1-трифторпропан-2-иламино)-ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид.

Соединение 6. (S)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)-ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид.

- Соединение 7. Метил-2-(2-(5-(4-фтор-3-метилфенилкарбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метилпропаноат.
- Соединение 8. 4-{{(2-Амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)амино}(оксо)ацетил}-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 9. 4-{{(1R)-2-циано-1-метилэтил}амино}(оксо)ацетил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 10. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 11. N-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 12. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-1-метил-N-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 13. 1-метил-4-(2-(3-метилоксетан-3-иламино)-2-оксоацетил)-N-(3-(трифторметил)-фенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 14. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 15. 4-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 16. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{{(3-метилоксетан-3-ил)амино}(оксо)ацетил}-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 17. N-(3-Хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-{{(3-метилоксетан-3-ил)амино}(оксо)ацетил}-1Н.
- Соединение 18. N-(3-Хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-(оксо{{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино}ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 19. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 20. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 21. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-N-(3,4-дифторфенил)-1,3-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 22. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 23. 4-[(трет-бутиламино)(оксо)ацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 24. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 25. 5-Бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 26. 3-Бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 27. 3,5-Дибром-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 28. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 29. 5-Бром-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 30. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 31. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[{(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил}амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 32. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 33. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-5-(трифторметил)пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 34. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 35. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 36. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 37. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-3-фтор-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.

- Соединение 38. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-1-(трифторметил)-пропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 39. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)-циклобутил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 40. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 41. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[3-(трифторметил)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 42. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-1-(трифторметил)-пропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 43. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)-циклобутил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 44. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 45. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-(изопропиламино)-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 46. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 47. 3-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 48. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 49. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-5-циано-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 50. 5-Бром-4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 51. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1(S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 52. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-(изопропиламино)-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 53. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-[[1(R)-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 54. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 55. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(S)-2,2-дифтор-1-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 56. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 57. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 58. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 59. 4-[2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил]-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 60. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 61. N-(3-Циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 62. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(R,4S)-3-гидрокси-1-метил-4-пиперидил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 63. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(S)-1-(гидроксиметил)пентил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 64. N-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 65. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 66. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(S,2R,5R)-2-гидрокси-5-метилциклопентил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 67. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.
- Соединение 68. N-(3-Циано-4-фторфенил)-4-[2-[[1(S)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино]-2-оксоацетил]-1,5-диметилпиррол-2-карбоксамид.

[illegible]

Соединение 100. 5-Хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[2-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-2-оксоацетил]пиррол-2-карбоксаимид.

Соединение 101. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-[[1-(трифторметил)-циклопропил]амино]ацетил]пиррол-2-карбоксаимид.

Соединение 102. N-(3-Циано-4-фторфенил)-3-фтор-4-[2-[[1-(гидроксиметил)циклопропил]амино]-2-оксоацетил]-1-метилпиррол-2-карбоксаимид,

или его стереоизомер или таутомерная форма.

10. Лекарственное средство для предупреждения или лечения у млекопитающего инфекции HBV, представляющее собой соединение по любому из предыдущих пунктов.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Комбинированный препарат, содержащий (а) соединение формулы (IA) по любому из пп.1-9 и (b) другой ингибитор HBV, выбранный из интерферона- α (IFN- α), пегилированного интерферона- α , 1ТС, адефовира или их комбинации для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении инфекций, вызываемых HBV.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
