(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992471 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(22) Дата подачи заявки
2014.05.16

(51) Int. Cl. *C07D 207/40* (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

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

(31) **13168291.6; 13175181.0; 13182281.9; 13191209.9; 13198160.7; 14157900.3**
(32) **2013.05.17; 2013.07.04; 2013.08.29; 2013.10.31; 2013.12.18; 2014.03.05**
(33) **EP**
(62) **201592200; 2014.05.16**

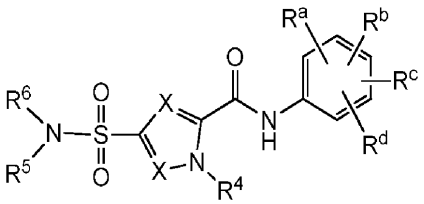
(71) Заявитель:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД ЮСИ (IE)

(72) Изобретатель:
Вандик Коэн, Аше Жервен Ивонн Поль, Ласт Стефан Жюльен, Мак Гоуен Дэвид Крейг, Ромбу Герт, Версхюэрен Вим Гастон, Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар (BE)

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

(57) Ингибиторы репликации HBV формулы (ID)

(ID)



в том числе их стереохимически изомерные формы, а также их соли, гидраты, сольваты, где X, R^a-R^d и R^4-R^6 имеют значения, определенные в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, к содержащим их фармацевтическим композициям, а также к их применению отдельно или в комбинации с другими ингибиторами HBV в терапии, активной против HBV.

201992471 A2

201992471 A2

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАМОИЛПИРРОЛАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МЕДИКАМЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В

Уровень техники

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

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

HBV вызывал эпидемии в некоторых регионах Азии и Африки, и он является эндемичным в Китае. HBV инфицировано примерно 2 миллиарда человек по всему миру, из которых у примерно 350 миллионов человек 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 вирусная ДНК была обнаружена в слюне, слезах и моче хронических носителей с высоким титром ДНК в сыворотке крови.

Существует эффективная и хорошо переносимая вакцина, но прямые методы 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).

WO2013/006394, опубликованная 10 января 2013 года, относится к подклассу сульфамоилариламидов, активных против HBV. WO2013/096744, опубликованная 26 июня 2013 года, относится к соединениям, активным против HBV.

Кроме того, WO2014/033170 и WO2014/033176, опубликованные 6 марта 2014 года, дополнительно относятся к соединениям, активным против HBV.

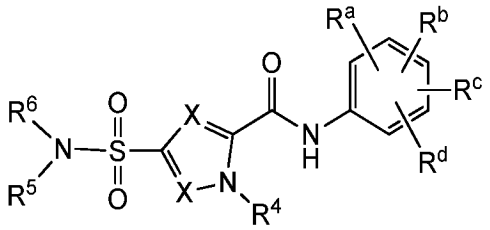
Следует отметить, что база данных Chemical Abstracts Service) раскрывает под номером доступа 1208400-27-4 соединение (3-хлорфенил)-1-метил-4-N-[(пропан-2-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид). В упомянутом выше документе описана только структура соединения и нет упоминания о фармакологической активности этого соединения.

Среди проблем, с которыми можно столкнуться при использовании противовирусных средств прямого действия против HBV, выделяют токсичность, мутагенность, недостаточность селективности, слабую эффективность, слабую биодоступность 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 (ID)



(ID)

или его стереоизомеру или таутомерной форме, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_1-C_3алкила и C_3-C_4циклоалкила;

R^d представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, -CN, фтор, хлор, бром, -CHF_2, -CF_2-метил, -CH_2F, -CF_3, C_1-C_3алкил, необязательно замещенный метокси, C_2-C_3алкенил или C_3-C_4циклоалкил;

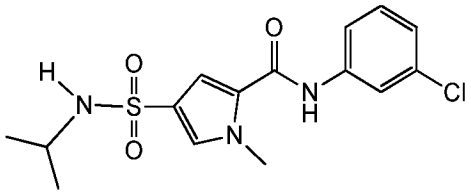
R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, -SO_2-метил, -C(=O)-OR^{11} или -C(=O)-$N(R^{11})_2$;

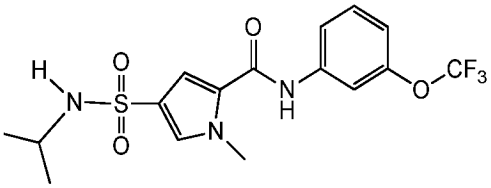
R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, -CHF_2, -CH_2F или -CF_3;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где такое соединение не является



или



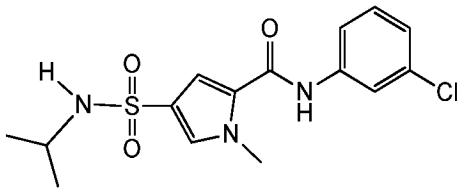
.

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

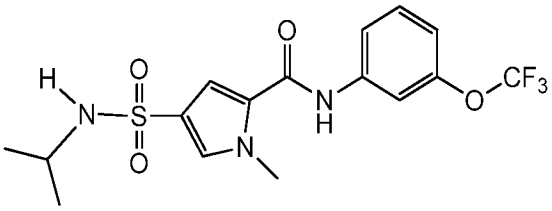
Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (ID) для применения в качестве медикамента, предпочтительно для применения при предупреждении или лечении инфекции, вызываемой HBV, у млекопитающего.

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

Фармацевтическая композиция, применение и комбинация соединений формулы (ID), представленные в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя фармацевтическую композицию, применение и комбинацию



и



.

Определения

Выражения "C_{1-x}алкил" и C_1-C_xалкил можно применять взаимозаменяемо.

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

C_{1-4}алкил 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 C_{1-3}алкила и бутила и т. п.

C_{1-6}алкил и C_{2-6}алкил как группа или часть группы означает насыщенные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной

цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода или от 2 до 6 атомов углерода, такие как группы, определенные для C_{1-4}алкила и пентила, гексила, 2-метилбутила и т.п.

Выражение "C_{2-3}алкенил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу, содержащему 2 или 3 атома углерода, имеющие между собой по меньшей мере одну двойную связь, и, таким образом, включает, к примеру, этенил (винил), 1-пропенил и 2-пропенил.

Выражение "C_{1-3}алкилокси" как группа или часть группы относится к радикалу, характеризующемуся формулой --OR^c, где R^c представляет собой C_{1-3}алкил. Неограничивающие примеры подходящих C_{1-3}алкилокси включают метилокси (также метокси), этилокси (также этокси), пропилокси и изопропилокси.

Используемое в данном документе выражение "3-7-членное моно- или полициклическое насыщенное кольцо" означает насыщенный циклический углеводород с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами углерода и является обобщенным для циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила (моноциклических) и конденсированных или спиро-кольцевых систем с 2 или более насыщенных колец с не более чем 7 атомами углерода (полициклических).

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-2H-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.

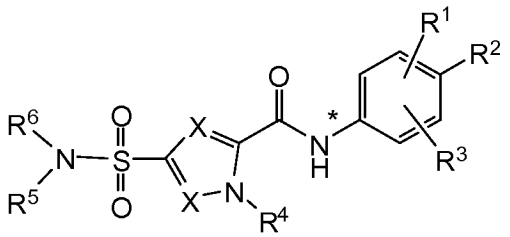
Следует отметить, что в рамках определений, используемых во всем описании, могут существовать различные изомеры разнообразных гетероциклов. Например, если структурно не указано в соответствии с химическим названием или структурой, пирролил может представлять собой 1H-пирролил или 2H-пирролил.

Выражения галогенид и галоген являются обобщенными для

фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительными галогенами являются бром, фтор и хлор.

Также следует отметить, что положения радикалов в любом фрагменте молекулы, используемом в определениях, могут находиться в любом месте такого фрагмента при условии, что он 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*), указаны относительно связи, присоединяющей фенил к основной структуре. Примером положения *пара* R^2 является расположение, указанное относительно азота (*), соединенного с основной структурой:



(I)

.

Если любая переменная (*например*, галоген или C_{1-4}алкил) встречается более одного раза в любом компоненте, каждое определение является независимым.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (ID) 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 (ID). 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 галогенводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота; серная; серная с образованием

гемисульфатов, азотная; фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, аспарагиновая, додецилсерная, гептановая, гексановая, никотиновая, пропановая, 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.

Выражение “соли” также включает гидраты и формы присоединения растворителя, которые могут образовывать соединения в соответствии с настоящим изобретением. Примерами таких форм являются, *например*, гидраты, алкоголяты и т. п.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут 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.

Выражение “стереохимически изомерные формы” соединений согласно настоящему изобретению, используемое 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 согласно 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 основной молекулярной структуры указанного соединения. Подразумевается, что все стереохимически

изомерные формы соединений согласно 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, выражение “стереоизомерно чистый” относится к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком по меньшей мере 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%. Выражения “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 процедур, известных из уровня техники. Например, энантиомеры можно отделять 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 камфорсульфоновая 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 материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Если необходим определенный

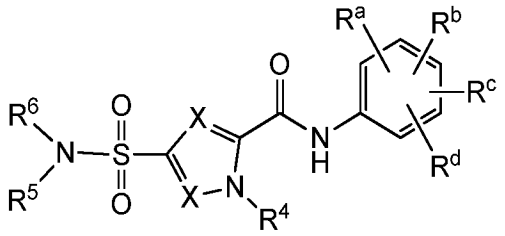
стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано стереоспецифическими способами получения. В этих способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные материалы.

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

Подразумевается, что настоящее изобретение также включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Подробное описание изобретения

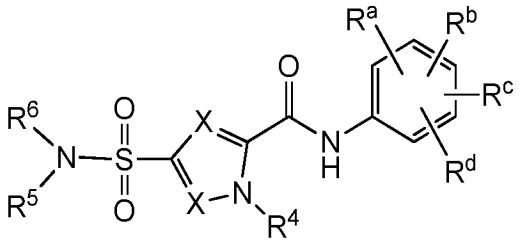
Во всех случаях использования в настоящем документе далее выражение “соединения формулы (ID)”,



(ID)

или “настоящие соединения”, “соединения по настоящему изобретению” или подобное выражение, как подразумевают, включает соединения общей формулы (ID), (IA), (IB), (IC), (I), (Ia), (II), (III), их соли, стереоизомерные формы и рацемические смеси или любые подгруппы.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (ID),



(ID)

или его стереоизомеру или таутомерной форме, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_1-C_3алкила и C_3-C_4циклоалкила;

R^d представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород, C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, -CN, фтор, хлор, бром, $-CHF_2$, $-CF_2$-метил, $-CH_2F$, $-CF_3$, C_1-C_3алкил, необязательно замещенный метокси, C_2-C_3алкенил или C_3-C_4циклоалкил;

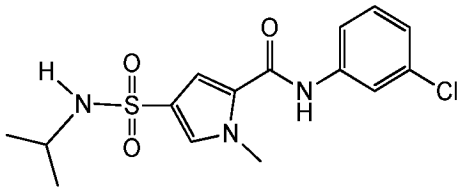
R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

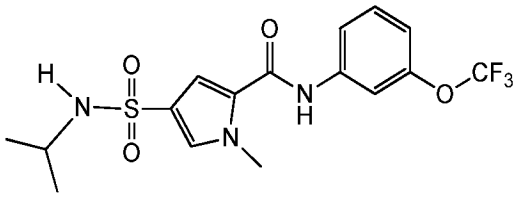
R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, $-SO_2$-метил, $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

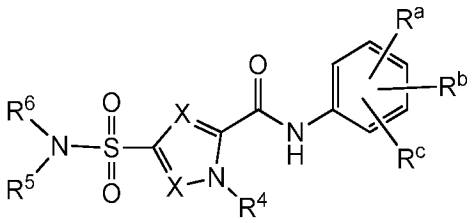
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где

такое соединение не является  или



.

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



(IA)

или его стереоизомеру или таутомерной форме, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_1-C_3алкила и C_3-C_4циклоалкила;

R^4 представляет собой водород, C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, -CN, фтор, хлор, бром, -

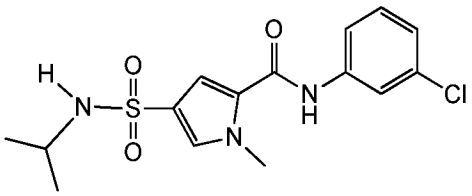
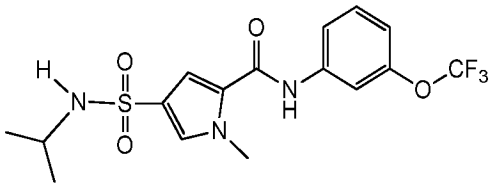
CHF_2, $-CF_2$-метил, $-CH_2F$, $-CF_3$, C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

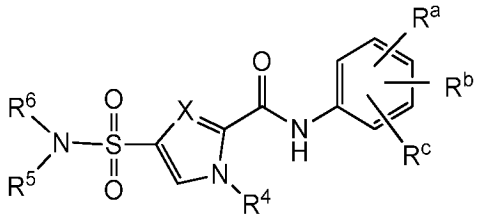
R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, $-SO_2$-метил, $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где такое соединение не является  или  .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IC),



(IC)

, или его стереоизомеру или таутомерной форме, где

X представляет собой CR^7;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_1-C_3алкила и C_3-C_4циклоалкила;

R^4 представляет собой водород, C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

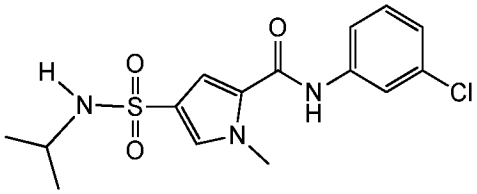
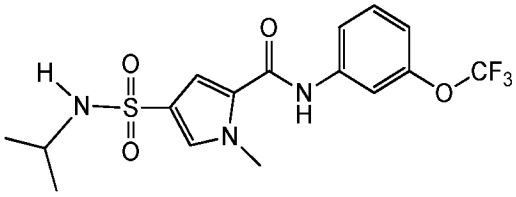
R^7 представляет собой водород, -CN, фтор, хлор, бром, -CHF_2, -CF_2-метил, -CH_2F, -CF_3, C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, -SO_2-метил, -C(=O)-OR^{11} или -C(=O)-$N(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, -CHF_2, -CH_2F или -CF_3;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где такое соединение не является  или  .

Интерес представляют соединения по настоящему изобретению, где

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN и C_1-C_3алкила;

R^4 представляет собой водород или метил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила 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, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, -CN, фтор, хлор, бром, $-CHF_2$, $-CF_2$-метил, $-CH_2F$, $-CF_3$ или метил;

R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, $-SO_2$-метил, $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к тем соединениям формулы (ID), (IA) или их любой подгруппе, упоминаемым в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько следующих ограничений.

(a) R^4 представляет собой C_1-C_3алкил, предпочтительно метил; R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора; и R^7 представляет собой водород, фтор, хлор или C_1-C_3алкил, предпочтительно водород, фтор, хлор или метил.

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

(c) R^a и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -CN и метила.

(d) R^b представляет собой водород или фтор, и R^a и R^c

независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и –CN.

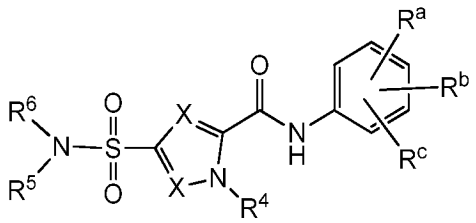
(e) R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, более конкретно R^6 представляет собой 4- или 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода, причем такое 4- или 5-членное насыщенное кольцо необязательно замещено C_1-C_4алкилом, необязательно замещенным R^{10}.

(f) R^6 включает разветвленный C_3-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или где R^6 включает C_3-C_6циклоалкил, где такой C_3-C_6циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора или замещен C_1-C_4алкилом, замещенным одним или несколькими атомами фтора, или где R^6 включает C_3-C_6циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора и/или замещен C_1-C_4алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими атомами фтора.

(g) R^6 включает разветвленный C_3-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или R^6 содержит C_3-C_6циклоалкил, где такой C_3-C_6циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора или замещен C_1-C_4, замещенным одним или несколькими атомами фтора. Более конкретно, R^6 представляет собой разветвленный C_3-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора.

(h) R^4 представляет собой C_1-C_3алкил, предпочтительно метил; R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, причем он необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора; и R^7 представляет собой водород, фтор, хлор или C_1-C_3алкил, предпочтительно водород, фтор, хлор или метил.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA),



(IA)

или его стереоизомеру или таутомерной форме, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

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

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, метил, CN, фтор или хлор;

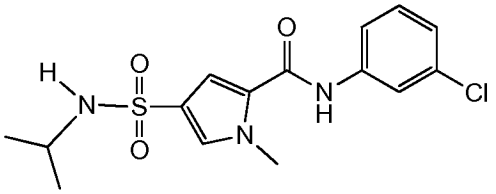
R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, $-SO_2$-метил, $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

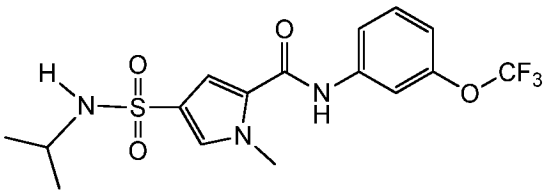
R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где такое соединение не является

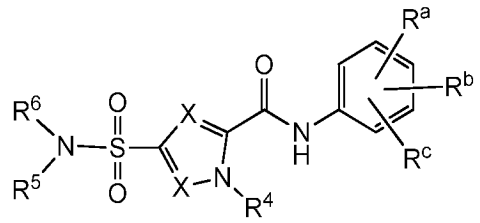


или



.

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



(IA)

или его стереоизомеру или таутомерной форме, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

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

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

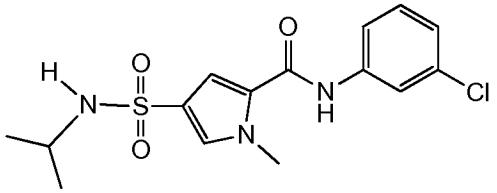
R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, $-SO_2$-метил, $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

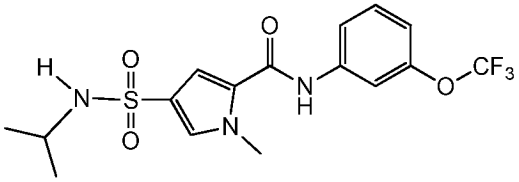
R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где такое соединение не является

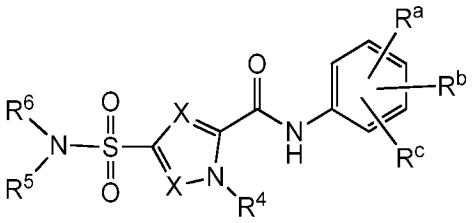


или



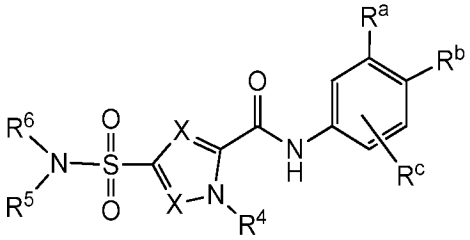
.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы



(IA)

или



(IB)

или его стереоизомеру или таутомерной форме, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

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

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

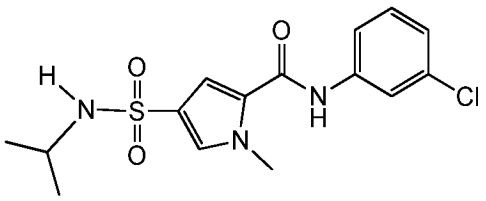
R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, -SO_2-метил, -C(=O)-OR^{11} или -C(=O)-N$(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, -CHF_2, -CH_2F или -CF_3;

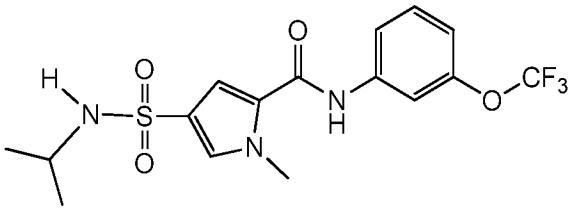
R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату,

причем такое соединение не является



или



.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^4 представляет собой метил.

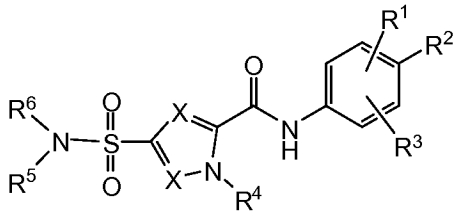
В дополнительном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^b представляет собой водород или фтор. Кроме того, описаны соединения в соответствии с настоящим изобретением, где R^a и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора -CN и метила. Предпочтительно, R^b представляет собой водород или фтор, и R^a и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и -CN.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, 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, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10}. В дополнительном варианте осуществления R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, более конкретно R^6 представляет собой 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода, причем такое 5-членное насыщенное кольцо необязательно замещено C_1-C_4алкилом, необязательно замещенным R^{10}.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^6 включает разветвленный C_3-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора, или R^6 включает C_3-C_6циклоалкил, где такой C_3-C_6циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора или замещен C_1-C_4, замещенным одним или несколькими атомами фтора. Более конкретно, R^6 представляет собой разветвленный C_3-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I),



(I)

или его стереоизомер или таутомерную форму, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

R^2 представляет собой водород, CN, хлор или фтор;

R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN и метила, где самое большее один из R^1, R^2 и R^3 представляет собой водород, если один из R^1 и R^3 представляет собой хлор или $-OCF_3$;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, 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, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или -C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, -SO_2-метил, -C(=O)-OR^{11} или -C(=O)-N(R^{11})$_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, -CHF_2, -CH_2F или -CF_3;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления раскрыты соединения формулы (I), где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

R^2 представляет собой водород, CN или фтор;

R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, -CHF_2, -CH_2F, -CF_3, -CN и метила, где самое большее один из R^1, R^2 и R^3 представляет собой водород, если один из R^1 и R^3 представляет собой хлор;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-

R^8, C_1-C_4алкил-R^9 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, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или -C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой -C(=O)-OR^{11} или -C(=O)-N(R^{11})$_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, -CHF_2, -CH_2F или -CF_3; и

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил.

В одном дополнительном варианте осуществления раскрыты соединения формулы (I), 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, брома, хлора, CHF_2, CH_2F, CF_3 и метила, где самое большее один из R^1, R^2 и R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород или метил;

R^5 представляет собой водород;

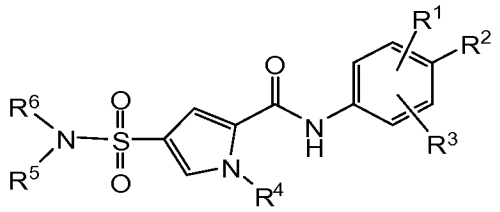
R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^8 и 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, OH, фтора и C_1-C_4алкила;

R^7 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N.

В одном варианте осуществления для соединений в соответствии с формулой (I) по меньшей мере один×представляет собой CH.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (Ia),



(Ia)

или его стереоизомер или таутомерную форму, где

R^2 представляет собой водород, CN или фтор;

R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, -CN и метила, где самое большее

один из R^1, R^2 и R^3 представляет собой водород, если один из R^1 и R^3 представляет собой хлор;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, C_1-C_4алкил-R^9 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, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или -C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов,

каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одной из форм варианта осуществления раскрыты соединения формулы (I), где

R^2 представляет собой водород или фтор;

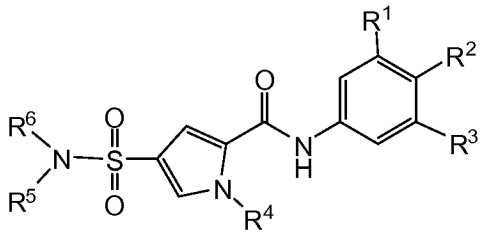
R^1 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, CHF_2, CH_2F, CF_3 и метила, где самое большее один из R^1, R^2 и R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород или метил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила 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, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_1-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, OH и C_1-C_4алкила.

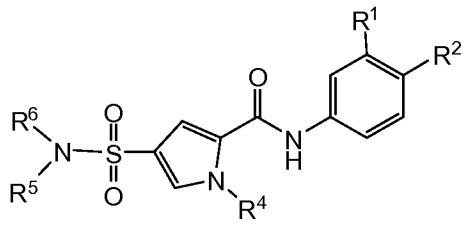
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представлены формулой (II),



(II)

.

В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представлены формулой (III),



(III)

.

Для обоих соединений формулы (II) и (III)

R^2 представляет собой водород, CN или фтор;

R^1 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, -CN и метила, где если R^1 представляет собой хлор, R^2 не является водородом;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, C_1-C_4алкил-R^9 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, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или -C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

R^9 представляет собой $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил.

В одном варианте осуществления раскрыты соединения по настоящему изобретению, где R^1 выбран либо из брома, хлора, фтора или метила, либо из фтора или метила. В другом варианте осуществления R^1 выбран либо из фтора, либо из метила, и по

меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой фтор. В еще одном дополнительном варианте осуществления R^1 выбран либо из фтора, либо из метила, и по меньшей мере один из R^1 и R^3 представляет собой фтор, а другой R^1 или R^3 выбран из метила, фтора, CHF_2, CH_2F, CF_3 и метила.

В другом варианте осуществления по меньшей мере два из R^1, R^2 и R^3 представляют собой галогены, предпочтительно бром, фтор или хлор, еще более предпочтительно фтор или хлор. В дополнительном варианте осуществления каждый из R^1, R^2 и R^3 представляет собой галоген, предпочтительно бром, фтор или хлор, еще более предпочтительно фтор или хлор.

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

В дополнительном варианте осуществления раскрыты соединения по настоящему изобретению, где R^6 содержит 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один атом кислорода, предпочтительно

R^6 представляет собой 5-членное насыщенное кольцо, содержащее один атом кислорода.

В другом варианте осуществления раскрыты соединения по настоящему изобретению, где R^6 включает C_1-C_4алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора. Кроме того, раскрыты соединения по настоящему изобретению, где R^6 включает разветвленный C_3-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора, или где R^6 включает C_3-C_6циклоалкил, где такой C_3-C_6циклоалкил замещен одним или несколькими атомами фтора, или замещен C_1-C_4, замещенным одним или несколькими атомами фтора.

В еще одном варианте осуществления раскрыты соединения по настоящему изобретению, где R^6 включает атом углерода без заместителя-водорода. Предпочтительно, углерод без водорода-заместителя непосредственно прикреплен к азоту фрагмента $-N-SO_2\sim$.

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, представленной в разделе синтеза соединений, и чья активность приведена в таблице 1.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически или профилактически эффективное количество соединения формулы (ID), 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 настоящем документе, который включает тщательное перемешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически или профилактически эффективным количеством соединения формулы (ID), определенного в данном документе.

Таким образом, соединения в соответствии с настоящим изобретением или их любая 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 иметь самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Данные фармацевтические композиции являются желательными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для перорального, ректального,

чрескожного введения или введения 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, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные формы единицы дозирования для перорального введения, в случае которых применяются твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель будет, как правило, по меньшей мере в значительной степени 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 непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает 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 предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в стандартной

лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Стандартная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных 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 (ID) являются активными 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 (ID) или их любая подгруппа являются пригодными при ингибировании цикла репликации HBV, и, 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 подвергающиеся риску инфицирования HBV, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (ID).

Соединения формулы (ID), определенные в настоящем документе, таким образом, могут быть использованы в качестве медицинского препарата, в частности, в качестве медицинского препарата для лечения или предупреждения инфицирования HBV. Указанное применение в качестве медицинского препарата 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.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением при получении медикамента для лечения или 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 нескольких частей дозы с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединения формулы (ID) или его любой подгруппы, определенной в данном документе, с другими средствами против HBV. Выражение “комбинация” может относиться к продукту или набору, содержащему (a) соединение формулы (ID), определенное выше, и (b) по меньшей мере одно другое соединение, способное лечить инфекцию, вызываемую HBV (в данном документе обозначенное средством против HBV), в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении инфекций, вызываемых HBV. В варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (ID) или его любой подгруппы по меньшей мере с одним средством против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (ID) или

его любой подгруппы по меньшей мере с двумя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (ID) или его любой подгруппы по меньшей мере с тремя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (ID) или его любой подгруппы по меньшей мере с четырьмя средствами против HBV.

Выражение 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, например агонисты толл-подобного рецептора 7 и/или 8. Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к комбинациям соединения формулы (ID) или его любой подгруппы, указанной 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, 3TC, адефовир или их комбинация, и соединения формулы (ID) или его любой подгруппы можно применять в качестве медицинского препарата в комбинированной терапии.

Общий синтез

Подразумевают, что заместители, представленные в этом разделе общего синтеза, включают любой заместитель или реакционно-способные частицы, которые приемлемы для преобразования в любой заместитель в соответствии с настоящим изобретением без излишних затруднений для специалиста в данной области.

Возможный синтез соединения общей формулы (I) описан на схемах 1 и 2. Подобным образом, синтез соединений общей формулы (IA) описан на схемах 1a, 2a. Также, подобным образом, синтез соединений общей формулы ID описан на схеме 1b и схеме 2b. Хлорид карбоновой кислоты общей формулы (IV) (например, полученный в соответствии с синтезом, описанным для соединения 2) может селективно реагировать с анилином общей формулы (V),

например путем медленного добавления анилина (V) в нагреваемый до температуры возврата флегмы раствор соединения (IV) в толуоле, что дает в результате соединение (VI). Оставшаяся функциональная группа хлорида сульфоновой кислоты в соединении (VI) дополнительно реагирует с амином общей формулы (VII), что дает в результате соединение общей формулы (I), например в растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии неорганического основания, такого как бикарбонат натрия, или как дополнительно проиллюстрировано в экспериментальном описании синтеза соединений.

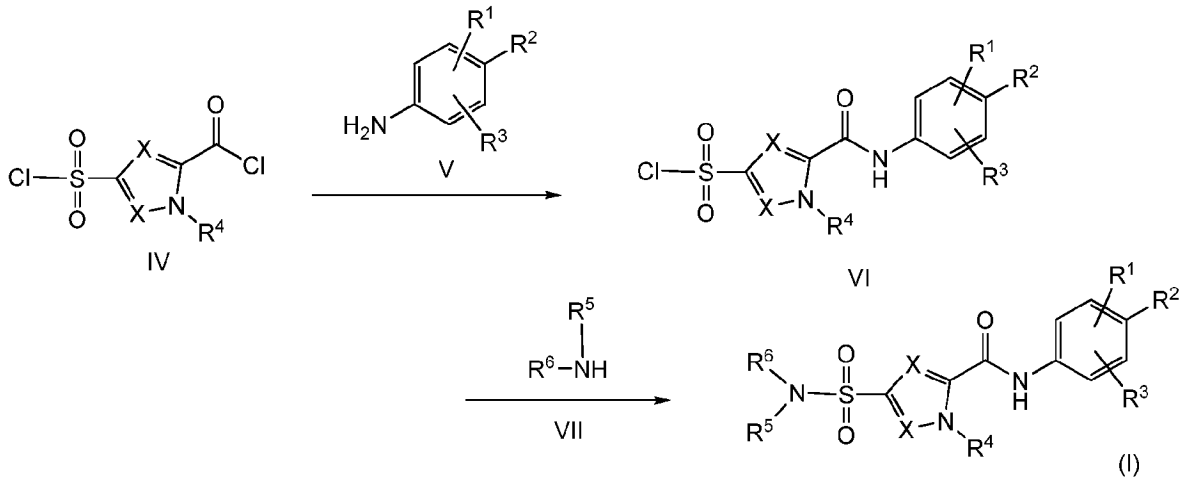


Схема 1

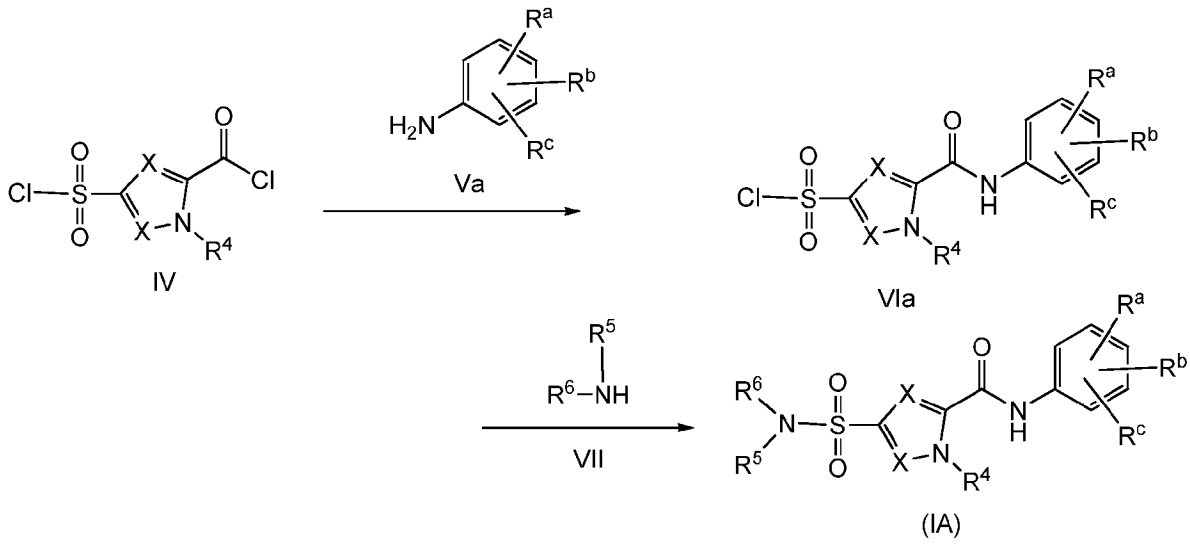


Схема 1a

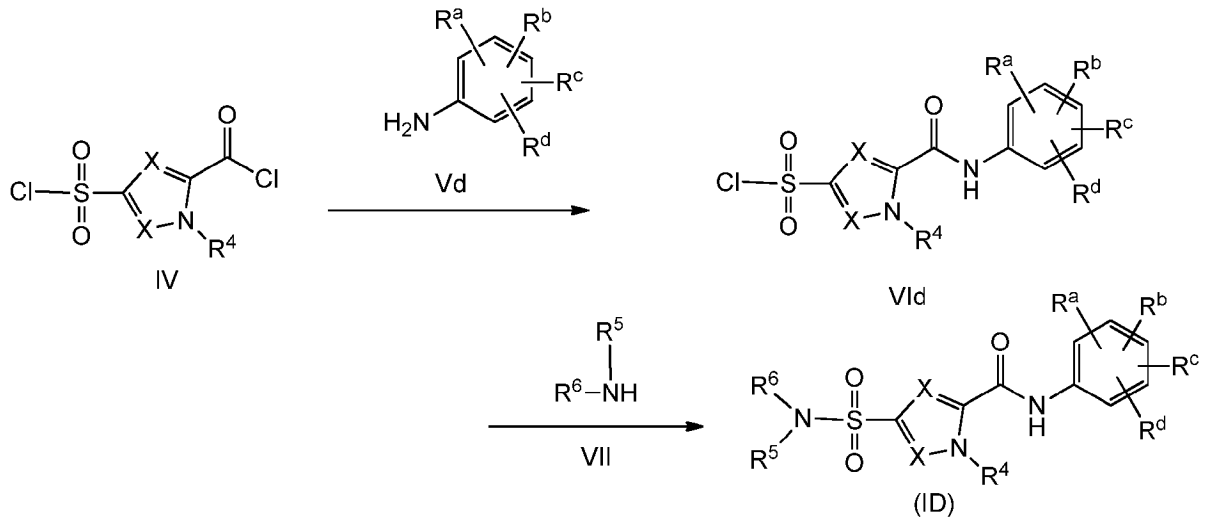


Схема 1b

В качестве альтернативы соединение общей формулы (I) можно получать, как описано на схеме 2. В данном случае хлорид сульфоновой кислоты (VIII) (например полученный в соответствии с синтезом, описанным для соединения 2) реагирует с амином общей формулы (VII), например, в органическом растворителе, таком как CH_2Cl_2, в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или DIPEA. Образованное соединение (IX) соединяется с анилином общей формулы (V) в присутствии активирующего реагента, такого как, например, HATU и органическое основание, такое как триэтиламин или DIPEA.

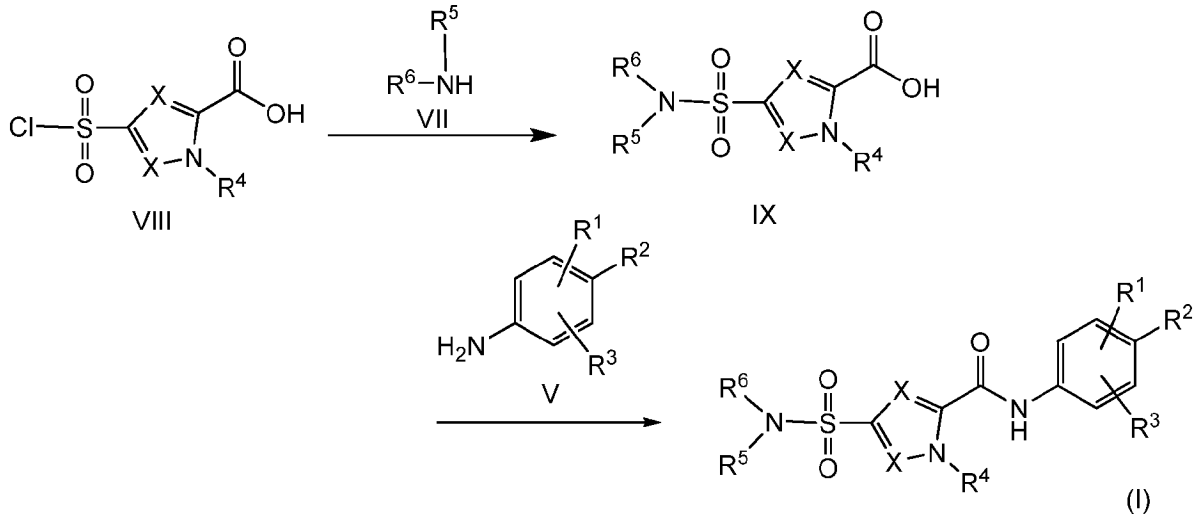


Схема 2

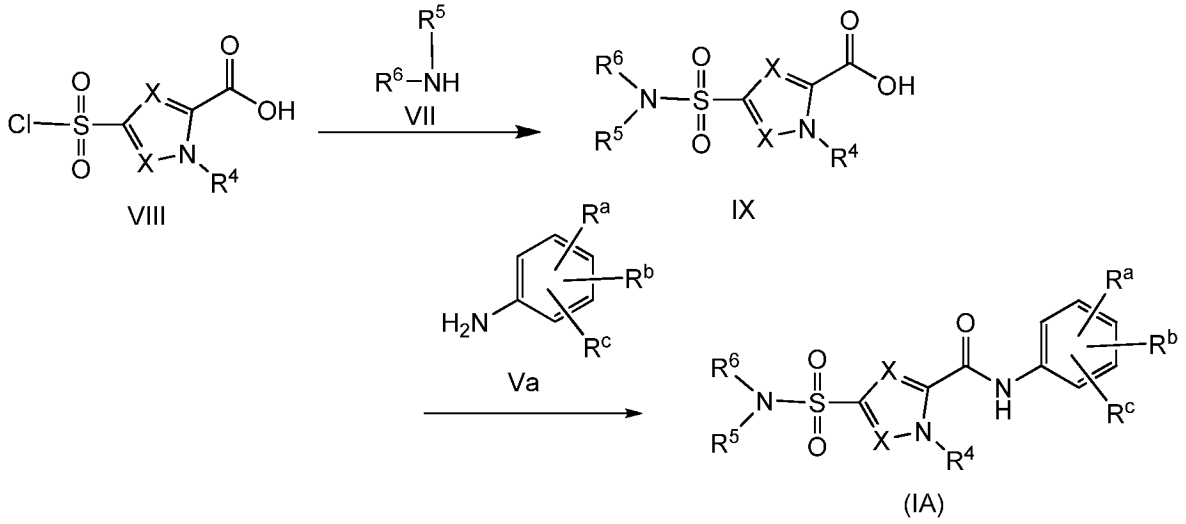


Схема 2a

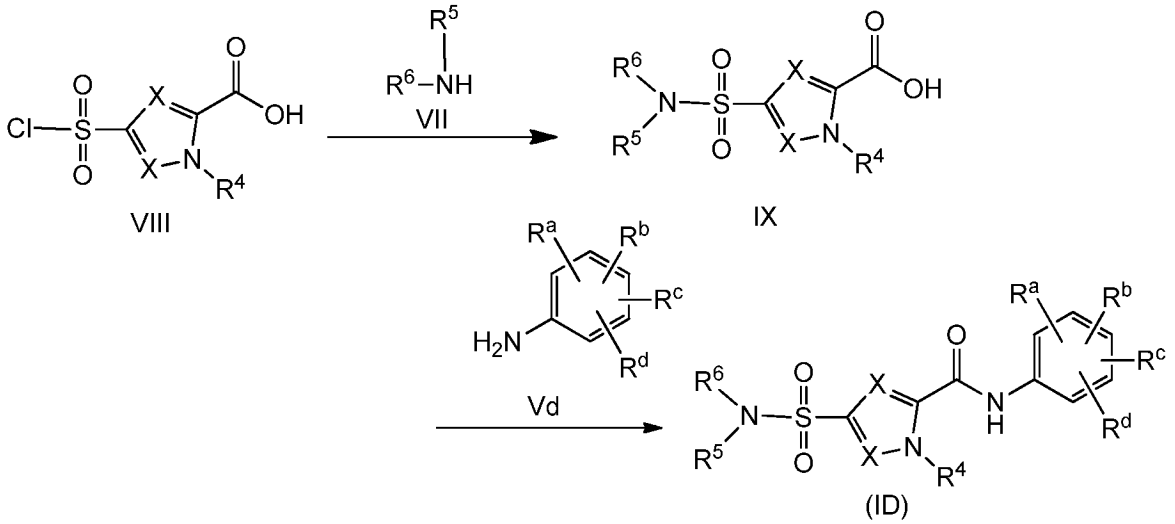


Схема 2b

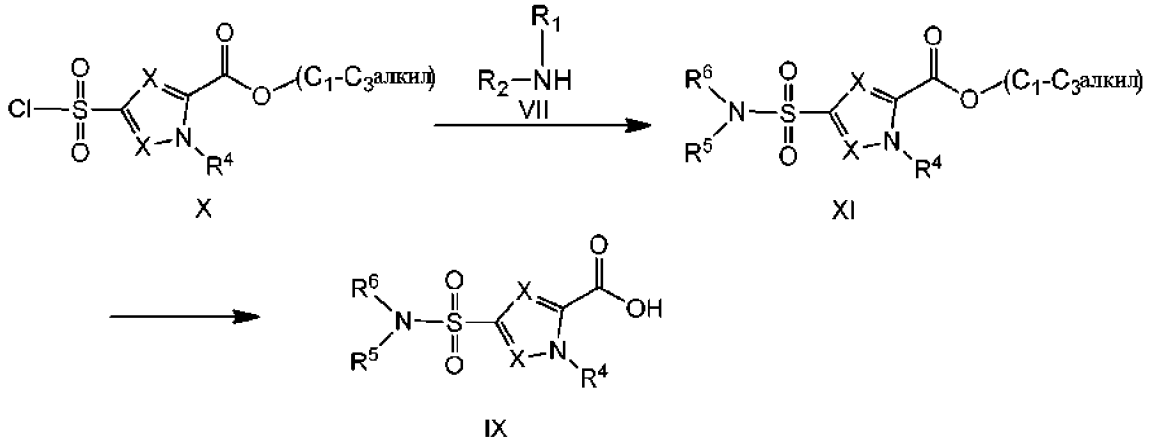


Схема 3

Альтернативный способ синтеза соединений общей формулы IX осуществляют с помощью сложного эфира X, как описано на схеме 3. Реакция×с амином VII, например, в органическом растворителе,

таком как ацетонитрил, в присутствии органического основания, например триэтиламина или DIPEA, или неорганического основания, например бикарбоната натрия, дает в результате соединение общей формулы XI, с последующим гидролизом сложного эфира, например с LiOH в THF/H_2O, с последующим подкислением, что приводит к соединению общей формулы IX.

Соединение общей формулы VIII можно преобразовать в соединение общей формулы IV, например, путем обработки оксалилхлоридом в CH_2Cl_2.

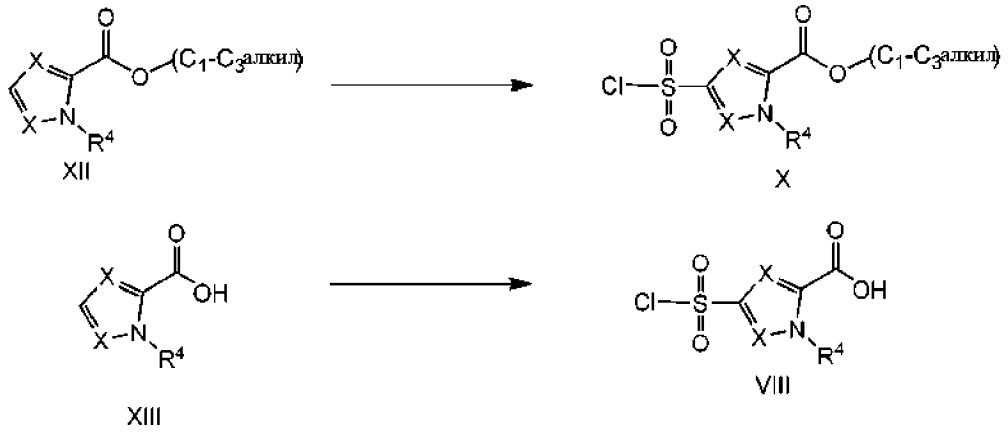


Схема 4

Возможные пути синтеза для соединений общей формулыхи VIII описаны на схеме 4 и дополнительно проиллюстрированы в разделе экспериментов. Хлорсульфонирование сложного эфира карбоновой кислоты XII или карбоновой кислоты XIII может давать в результате соединения общей формулыхили VIII соответственно, например путем обработки хлорсульфоновой кислотой, например при 0°C, при необходимости, с последующим гашением водой. В качестве альтернативы, соединение XII можно обрабатывать хлорсульфоновой кислотой, что дает в результате производное сульфоновой кислоты, например путем обработки соединения XII 1-1,2 экв. хлорсульфоновой кислоты в CH_2Cl_2, полученное производное сульфоновой кислоты можно преобразовать в соединение X, представляющее собой сульфонилхлорид, например путем обработки $SOCl_2$ при 80°C.

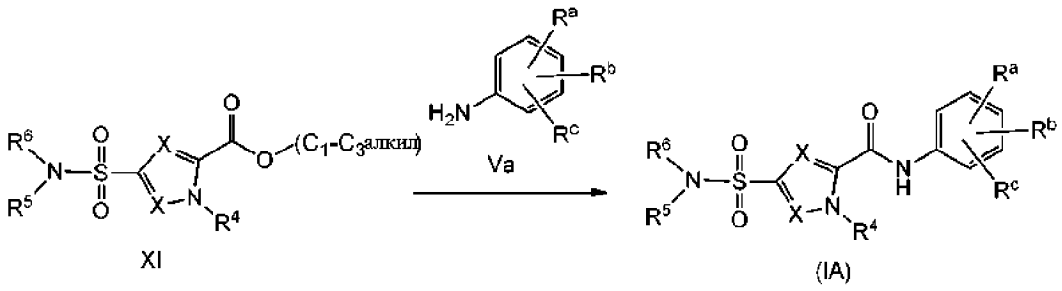


Схема 5

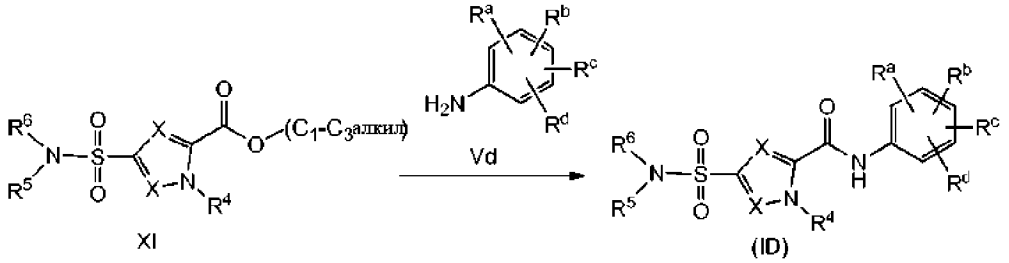


Схема 5а

В качестве альтернативы соединение общей формулы (IA) можно получить, как описано на схеме 5. Соединение общей формулы XI можно объединять с соединением общей формулы Va в присутствии основания, например бис(триметилсилил)амида лития, в растворителе, например THF, что приводит к образованию соединения общей формулы (IA). Подобным образом, соединение общей формулы ID можно получать, как описано на схеме 5а.

Способы LCMS общей методики

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, времени выполнения операции 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 иного, 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. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т.д.). Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

В дальнейшем в данном документе “SQD” означает одиночный квадрупольный детектор, “MSD” - масс-селективный детектор, “RT” - комнатная температура, “BEH” - мостиковый гибрид этилсилоксан/диоксид кремния, “DAD” - детектор на диодной матрице, ”HSS” - диоксид кремния повышенной прочности, “Q-Tof” - квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, “CLND” - хемилюминесцентный азотный детектор, “ELSD” - испарительный детектор светорассеяния.

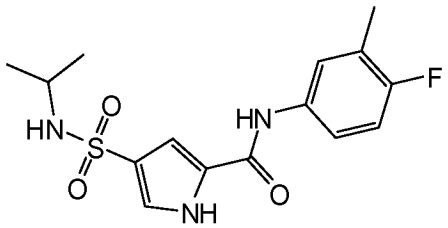
Способы LCMS

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

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ------- T колонки	Время анализа
A	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH_3COONH_4 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,90 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,8 ------- 55	3,5
B	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 мМ CH_3COONH_4 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 95% A до 5% A 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_3COONH_4 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 95% A до 0% A за 2,5 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,8 ------- 55	3
D	Waters: Acquity® UPLC® -DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH_3COONH_4 в 95% H_2O + 5% CH_3CN B: CH_3CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,90 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,7 ------- 55	3,5

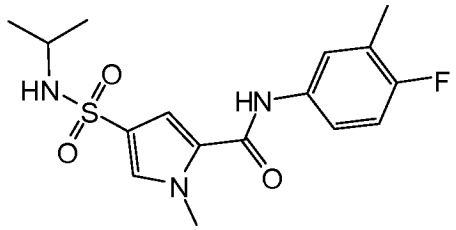
Синтез соединений

Соединение **1:** N-(4-фтор-3-метил-фенил)-4-(изопропилсульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид



4-(Изопропилсульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (857 мг, 3,69 ммоля), 4-фтор-3-метиланилин (461,8 мг, 369 ммоля), COMU ((1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат; номер CAS 1075198-30-9; 1738 мг, 4,06 ммоля) и триэтиламин (2,0 мл, 4,06 ммоля) в дихлорметане (43 мл) перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь обрабатывали 1 M HCl (50 мл). Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из горячего ацетонитрила (50 мл). Твердое вещество фильтровали и высушивали в течение ночи in vacuo с получением бежевого порошка (58 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,20-3,31 (м, 1 H), 7,05-7,20 (м, 2 H), 7,31-7,34 (м, 1 H), 7,34-7,38 (м, 1 H), 7,54-7,60 (м, 1 H), 7,62 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 10,01 (с, 1 H), 12,33 (шир.с, 1 H). Способ A; Rt: 1,51 минуты. масса/заряд: 338,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 339,1.

Соединение **2:** N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Смесь 4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (коммерчески доступной от Enamine, EN300-30498, 954 мг, 3,87 ммоля), 4-фтор-3-метиланилина (485 мг, 3,87 ммоля), COMU (1825 мг, 4,261 ммоля) и триэтиламина (2,15 мл, 4,26 ммоля) в дихлорметане (50 мл) перемешивали в течение 3 часов.

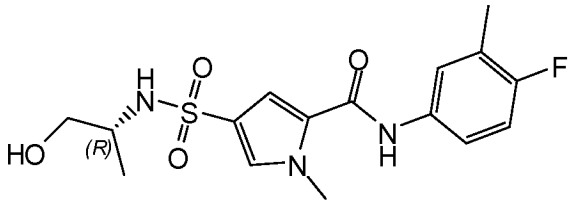
Реакционную смесь промывали 1 M HCl (50 мл), водой и раствором $NaHCO_3$, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: RP Vydac Denali C18 - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением белого порошка, который высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C (30 мг). Способ A; Rt: 1,73 минуты. масса/заряд: 354,0 $(M+H)^+$ Точная масса: 353,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,21-3,30 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,17 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,45-7,57 (м, 2 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 10,01 (с, 1 H).

Синтез 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида и 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метил-пиррол-3-сульфонилхлорида

1-Метил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (5520 мг, 44,1 ммоля) растворяли частями в хлорсульфоновой кислоте (25 мл) на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 70 минут. Смесь добавляли по каплям в лед/воду (200 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Осадок фильтровали, промывали водой и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты в виде порошка (5632 мг). Оксалилхлорид (22,4 г, 176,8 ммоля) добавляли частями к 4-хлорсульфонил-1-метил-пиррол-2-карбоновой кислоте (полученной как описано выше, 7,9 г, 35,37 ммоля) и DMF (0,14 мл) в CH_2Cl_2 (200 мл) и смесь перемешивали на протяжении выходных при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида в виде коричневого твердого вещества (8,6 г), которое применяли как есть. 4-Фтор-3-метил-анилин (2049 мг, 16,37 ммоля) растворяли в толуоле (20 мл) и добавляли по каплям к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (3963 мг, 16,37 ммоля) в толуоле (200 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа и позволяли остыть до комнатной

температуры в течение ночи. Образованный осадок фильтровали и высушивали in vacuo при 50°C с получением 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метил-пиррол-3-сульфонилхлорида (3,14 г) в виде порошка. Способ A; Rt: 1,96 минуты. масса/заряд: 328,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 330,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 2,29 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 4,05 (с, 3 H), 7,00 (т, J=9,0 Гц, 1 H), 7,15 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,27-7,32 (м, 1 H), 7,42 (дд, J=6,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,63 (шир.с, 1 H).

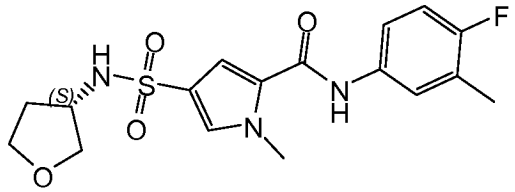
Соединение **3**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-[[(1*R*)-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Смесь D-аланинола (696 мг, 9,08 ммоля) и DIPEA (1,3 мл, 7,57 ммоля), растворенного в дихлорметане (25 мл), добавляли к раствору 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (2250 мг). Реакционную смесь перемешивали 15 минут. Добавляли больше D-аланинола (1,5 экв.) и DIPEA (2 экв.) и реакционную смесь перемешивали еще 15 минут. Реакционную смесь промывали 1 M HCl (3x), водой и раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, 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 и полученный остаток кристаллизовали из подогретого EtOAc (50 мл) путем медленного добавления гептана. Соединение **3** отфильтровывали в виде белых кристаллов и высушивали in vacuo при 50°C (342 мг). Способ A; Rt: 1,47 минуты. масса/заряд: 370,2 $(M+H)^+$ Точная масса: 369,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,07-3,18 (м, 2 H), 3,32-3,39 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 4,65 (т, J=5,5 Гц, 1 H), 7,03-7,15 (м, 2 H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,47-7,57 (м, 2 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1

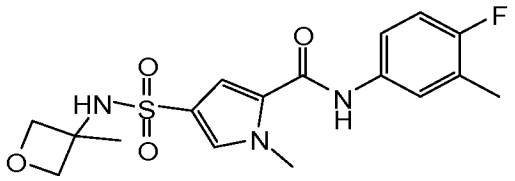
H), 10,02 (с, 1 H).

Соединение **4**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь (*S*)-тетрагидро-3-фуриламина п-толуолсульфонатной соли (822 мг, 3,17 ммоля) и DIPEA (1,09 мл, 6,34 ммоля) в дихлорметане (25 мл) добавляли к раствору 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (785 мг) в дихлорметане (50 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1 M HCl (3x), водой и раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением соединения **4** в виде бежевого твердого вещества, которое высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C (696 мг). Способ A; Rt: 1,57 минуты. масса/заряд: 382,0 $(M+H)^+$ Точная масса: 381,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,77 (м, 1 H), 1,91-2,04 (м, 1 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,39-3,47 (м, 1 H), 3,61 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1 H), 3,66-3,76 (м, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 7,09 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,47-7,59 (м, 3 H), 7,64 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 10,03 (с, 1 H).

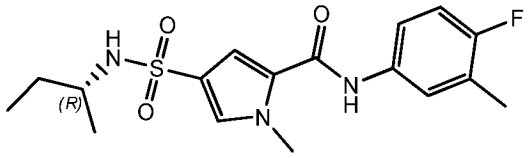
Соединение **5**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (1:1) (391,5 мг, 3,17 ммоля) и DIPEA (1,09 мл, 6,34 ммоля) в дихлорметане (25 мл) добавляли к раствору 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-

метилпиррол-3-сульфонилхлорида (785 мг) в дихлорметане (50 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1 М HCl (3x), водой и раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, 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 соединения **5** в виде бежевого твердого вещества, которое высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C (584 мг). Способ A; Rt: 1,57 минуты. масса/заряд: 399,2 $(M+NH_4)^+$ Точная масса: 381,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 4,13 (д, J=6,0 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=6,0 Гц, 2 H), 7,09 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,48-7,54 (м, 1 H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,94 (с, 1 H), 10,02 (с, 1 H).

Соединение **6**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



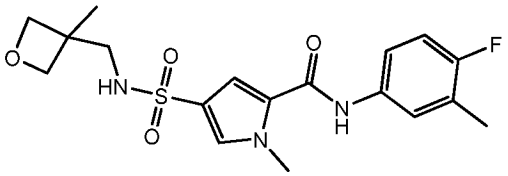
Смесь (*R*)-(-)-2-аминобутана (231,7 мг, 3,17 ммоля) и DIPEA (1,09 мл, 6,34 ммоля) в дихлорметане (25 мл) добавляли к раствору 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (785 мг) в дихлорметане (50 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1 М HCl (3x), водой и раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, 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 соединения **6** в виде бежевого твердого вещества, которое высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C (540 мг). Способ A; Rt: 1,78 минуты. масса/заряд: 368,1 $(M+H)^+$ Точная масса: 367,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 0,96 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 1,29-1,41 (м, 2 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,01-3,12 (м,

1 H), 3,91 (с, 3 H), 7,04-7,16 (м, 2 H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,46-7,57 (м, 2 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

Альтернативный синтез соединения **2**

Раствор изопропиламина (499 мг, 8,45 ммоля) в дихлорметане (25 мл) добавляли к раствору 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (785 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1 М HCl (3x), водой и раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток перекристаллизовывали с помощью медленного добавления гептанов к подогретому раствору EtOAc (50 мл) соединения **2**. Соединение **2** отфильтровывали в виде белого твердого вещества и высушивали in vacuo при 50°C (357 мг).

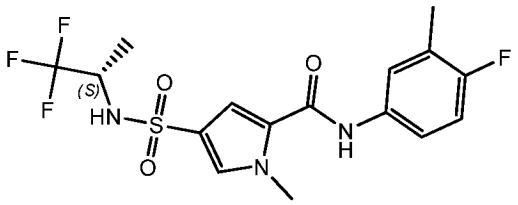
Соединение **7**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)метилсульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Раствор 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (5,05 г, 0,021 моля) в толуоле (225 мл) перемешивали при температуре возврата флегмы в потоке N_2. Раствор 4-фтор-3-метиланилина (2,56 г, 0,020 моля) в толуоле (25 мл) добавляли по каплям в течение 35 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до ~50°C и растворитель удаляли in vacuo с получением неочищенного 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида. Часть данного неочищенного 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (0,63 г, 1,9 ммоля) и 3-метилоксетан-3-ил)метанамина (212 мг, 2,1 ммоля) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем добавляли диизопропилэтиламин (820 мкл, 4,8 ммоля) и полученную смесь перемешивали в течение двух часов. К смеси добавляли HCl (5 мл, водн./1 М) и органический

слой отделяли и загружали непосредственно на подушку из диоксида кремния, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0 до 0:100). Необходимые фракции концентрировали in vacuo и высушивали in vacuo с получением соединения **7** (586 мг) в виде белого порошка. Способ A; Rt: 1,60 минуты. масса/заряд: 394,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18-1,24 (с, 3 H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 2,96 (с, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 4,17 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,41-7,54 (м, 2 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,64 (дд, J=6,6, 2,2 Гц, 1 H), 10,04 (с, 1 H).

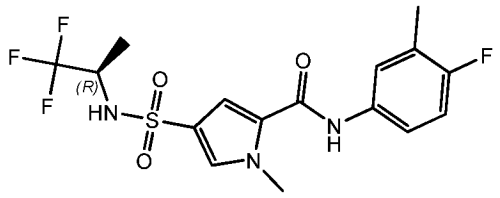
Соединение **8**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Неочищенный 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (полученный как описано в синтезе соединения **7**, 0,5 г, 1,51 ммоля) и (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (0,38 г, 3,33 ммоля) растворяли в ацетонитриле (9 мл). Затем добавляли диизопропилэтиламин (0,78 мл, 4,53 ммоля) и полученную смесь перемешивали в течение двух часов. Добавляли HCl (5 мл, водн./1 M) и смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (3×25 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0 до 0:100). Необходимые фракции концентрировали in vacuo и высушивали in vacuo с получением соединения **8** (557 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 406,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 407,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,83-4,01 (м, 4 H), 7,10 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H),

7,47-7,55 (м, 1 H), 7,57-7,69 (м, 2 H), 8,15 (шир.с, 1 H), 9,90-10,13 (шир.с, 1 H). Колонки: AD-H (250 мм × 4,6 мм), поток: 5 мл/мин., подвижная фаза: 25% MeOH (содержащий 0,2% $iPrNH_2$) с удержанием 4,00 мин., до 50% за 1 мин. и с удержанием 2,00 мин. при 50%, температура: 40°C Rt (соединение **8**): 1,2 мин.

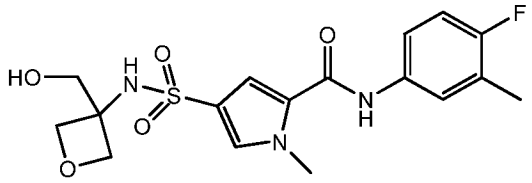
Соединение **9**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Неочищенный 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (полученный, как описано в синтезе соединения **7**, 0,69 г, 2,09 ммоля), (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (472 мг, 4,2 ммоля) и DIPEA (0,72 мл, 4,2 ммоля) перемешивали в запаянной пробирке при 55°C в течение 16 часов. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и оставляли на 4 часа. Твердое вещество отфильтровывали и промывали CH_3CN (2x). Растворитель фильтрата выпаривали и полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2-гептане и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc от 100/0 до 0/100). Необходимые фракции объединяли и растворитель удаляли in vacuo. Полученный остаток перемешивали в CH_2Cl_2 (5 мл), фильтровали и промывали CH_2Cl_2 (2x) с получением соединения **9** (0,244 г). Способ A; Rt: 1,78 минуты. масса/заряд: 408,1 $(M+H)^+$ Точная масса: 407,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,87-3,96 (м, 4 H), 7,10 (дд, J=9,2 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,47-7,55 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 2 H), 8,15 (шир.с, 1 H), 10,03 (с, 1 H).

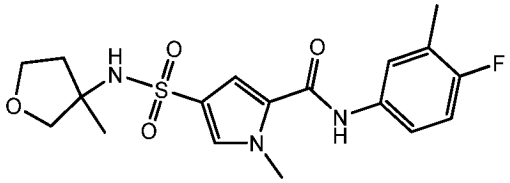
Колонки: AD-H (250 мм × 4,6 мм), поток: 5 мл/мин., подвижная фаза: 25% MeOH (содержащий 0,2% iPrNH2) с удержанием 4,00 мин., до 50% за 1 мин. и с удержанием 2,00 мин. при 50%, температура: 40°C Rt (соединение **9**):1,6 мин.

Соединение **10**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-[[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



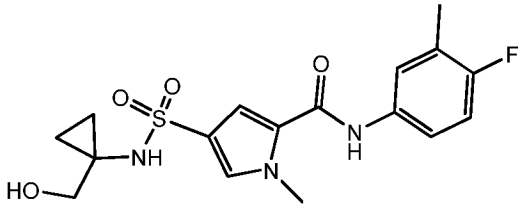
DIPEA (1,44 мл, 0,008 моля) добавляли к перемешиваемой смеси неочищенного 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (полученного как описано в синтезе соединения **7**, 1,38 г, 0,0042 моля) и CH_2Cl_2 (45 мл). Добавляли (3-аминооксетан-3-ил)метанол, 0,47 г, 0,0046 моля) и реакционную смесь перемешивали пи комнатной температуре в течение 16 часов. Летучие вещества выпаривали. Остаток перемешивали в EtOAc (50 мл) и промывали HCl 1 M (25 мл). Отделенный органический слой высушивали при помощи Na_2SO_4, отфильтровывали и выпаривали. Полученный остаток растворяли в EtOAc (3 мл) и добавляли гептан (2 мл). Полученный раствор оставляли отстаиваться в течение ночи. Образованный осадок отфильтровывали, промывали минимальным количеством EtOAc (3x) и высушивали in vacuo. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из CH_3CN (20 мл), отфильтровывали, промывали CH_3CN (3x) и высушивали in vacuo с получением соединения **10** (767 мг). Способ A; Rt: 1,41 минуты. масса/заряд: 395,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,61 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 4,39 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,56 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 5,08 (т, J=5,6 Гц, 1 H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,49-7,54 (м, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,64 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1 H), 7,88 (с, 1 H), 10,02 (с, 1 H).

Соединение **11**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Неочищенный 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (полученный как описано в синтезе соединения **7**, 690 мг) перемешивали в CH_2Cl_2 (25 мл), добавляли 3-метилоксолан-3-амина гидрохлорид (316 мг, 2,3 ммоля) и DIPEA (0,9 мл, 5,2 ммоля) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли этилацетат (300 мл) и смесь промывали 0,5 М HCl (1×100 мл). Органический слой высушивали при помощи Na_2SO_4 и растворитель выпаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением метанола/дихлорметана от 2/98 до 4/96]. Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали. Смесь повторно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc/гептана от 50/50 до 100/0]. Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали. Полученный остаток перекристаллизовывали из 2-пропанола (7 мл). Полученное белое твердое вещество отфильтровывали, промывали 2-пропанолом (2×2 мл) и высушивали in vacuo с получением соединения **11** (211 мг). Способ A; Rt: 1,62 минуты. масса/заряд: 394,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 (с, 3 H), 1,73 (дт, J=12,7, 7,3 Гц, 1 H), 2,11-2,28 (м, 4 H), 3,39 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 3,66-3,79 (м, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 7,09 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,46-7,56 (м, 3 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 10,02 (с, 1 H).

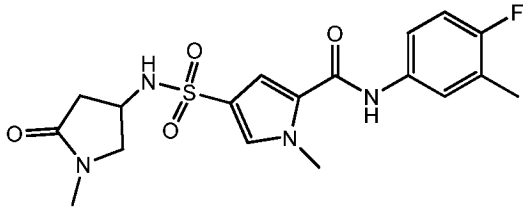
Соединение **12**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-[[1-(гидроксиметил)циклопропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **12** получали подобно тому, как описано для соединения **11**, с использованием 1-аминоциклопропанметанола вместо 3-метилоксолан-3-амина гидрохлорида. После выделения полученное твердое вещество перемешивали в кипящем CH_2Cl_2 и

отфильтровывали. Полученное белое твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением соединения **12** (1,021 г). Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 380,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 381,1. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,54-0,65 (м, 4 H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,37 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,90 (с, 3 H), 4,59 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,10 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,49-7,55 (м, 2 H), 7,65 (дд, J=7,1, 2,4 Гц, 1 H), 7,75 (с, 1 H), 10,03 (с, 1 H).

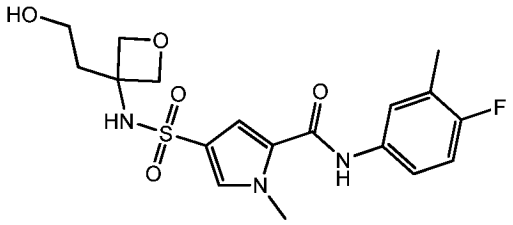
Соединение **13**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **13** получали подобно тому, как описано для соединения **7** с использованием 4-амино-1-метилпирролидин-2-она гидрохлорида вместо 3-метилоксетан-3-ил)метанамина. Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 409,1 $(M+H)^+$ Точная масса: 408,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,07-2,15 (м, 1 H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 2,35-2,50 (м, 1 H), 2,67 (с, 3 H), 3,18 (дд, J=10,1, 4,6 Гц, 1 H), 3,52 (дд, J=10,1, 7,3 Гц, 1 H), 3,76-3,85 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,46-7,55 (м, 1 H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,6 Гц, 1 H), 7,72 (шир.с, 1 H), 10,03 (с, 1 H). Соединение **13** разделяли на его энантиомерные соединение **13a** и соединение **13b** с помощью препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Daicel IC 20×250 мм), подвижная фаза: CO_2, MeOH с 0,4% $iPrNH_2$). Необходимые фракции концентрировали in vacuo и высушивали in vacuo с получением соединения **13a** (192 мг) и соединения **13b** (200 мг) в виде белых порошков. Колонки: ID-H (Diacel) 250 мм × 4,6 мм, поток: 5 мл/мин. Подвижная фаза: 30% MeOH (содержащий 0,2% $iPrNH_2$) с удержанием 4,00 мин., до 50% за 1 мин. и с удержанием 2,00 мин. при 50%. Температура: 40°C; Rt: **13a**: 2,2 мин.; **13b** 2,5 мин.

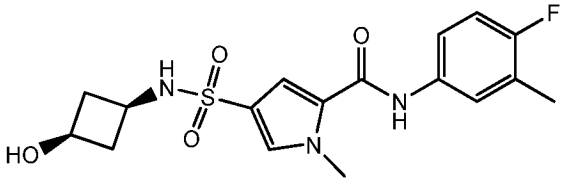
Соединение **14**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-[[3-(2-

гидроксиэтил)оксетан-3-ил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **14** получали подобно тому, как описано для соединения **7**, с использованием 2-(3-аминооксетан-3-ил)этанола вместо 3-метилоксетан-3-ил)метанамина с получением соединения **14** (1,09 г) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,80 минуты. масса/заряд: 410,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 411,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,14 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,42-3,50 (м, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 4,32 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,45 (шир.с, 1 H), 4,56 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 7,10 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,46-7,54 (м, 1 H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,63 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,84 (шир.с, 1 H), 10,02 (с, 1 H).

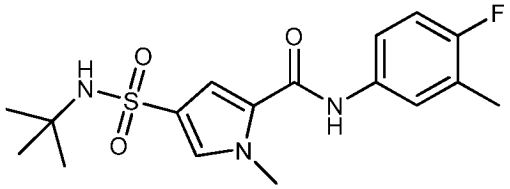
Соединение **15**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-[(3-гидроксициклобутил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



5-[(4-Фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (0,56 г, 1,7 ммоля) перемешивали в CH_2Cl_2 (15 мл). Цис-3-аминоциклобутанола гидрохлорид (0,23 г, 1,9 ммоля) и DIPEA (1,5 мл, 8,5 ммоля) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 60 часов. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан от 2/98 до 4/96). Очищенные фракции объединяли, и растворитель выпаривали, и полученный остаток кристаллизовали из дихлорметана с получением соединения **15** (273 мг) в виде белого твердого вещества после фильтрации и сушки in vacuo. Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 380,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 381,1 ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,59-

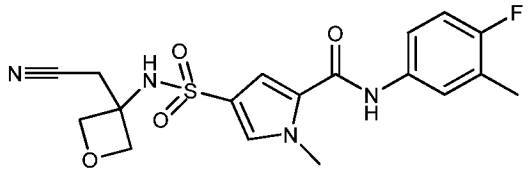
1,71 (м, 2 H), 2,22 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 2,28-2,38 (м, 2 H), 3,02-3,16 (м, 1 H), 3,63-3,75 (м, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 5,02 (д, J=5,9 Гц, 1 H), 7,10 (дд, J=9,1 Гц, 1 H), 7,28 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,47-7,55 (м, 3 H), 7,65 (дд, J=7,1, 2,4 Гц, 1 H), 10,03 (с, 1 H).

Соединение **16**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



5-[(4-Фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонила хлорид (0,60 г, 1,8 ммоля) перемешивали в CH_2Cl_2 (15 мл). Трет-бутиламин (0,23 г, 1,9 ммоля) и DIPEA (0,8 мл, 4,5 ммоля) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 18 часов. Растворитель выпаривали и добавляли EtOAc (50 мл). После промывания 1 M HCl (20 мл) органический слой высушивали при помощи Na_2SO_4 и растворитель выпаривали. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (10 мл) и растворитель медленно выпаривали при 50°C. Выпаривание останавливали, когда начиналось осаждение, и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 15 минут. Осадок отфильтровывали, промывали дихлорметаном (1 мл) и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **16** (136 мг). Способ A; Rt: 1,79 минуты. масса/заряд: 366,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 367,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,05-7,13 (м, 2 H), 7,29 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,45-7,55 (м, 2 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

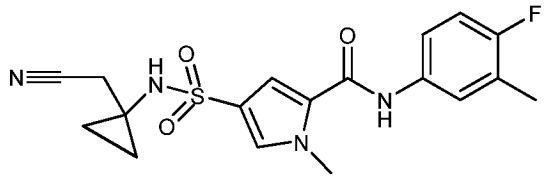
Соединение **17**: 4-[[3-(цианометил)оксетан-3-ил]сульфамоил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **10** (0,46 г, 1,2 ммоля) растворяли в сухом

дихлорметане (30 мл) и добавляли сухой DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоля). Смесь охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,10 мл, 1,3 ммоля) в сухом дихлорметане (10 мл) в течение 10 минут, после перемешивания еще 30 минут при 0°C, смесь промывали 0,5 M HCl (50 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл) и объединенные органические слои высушивали при помощи Na_2SO_4. Растворитель удаляли in vacuo и полученный остаток растворяли в сухом DMSO. Раствор добавляли по каплям к раствору цианида натрия (0,12 г, 2,4 ммоля) в сухом DMSO (25 мл) при 40°C. Смесь перемешивали 2,5 часа при 40°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3×100 мл) и EtOAc (3×150 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и растворитель выпаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента элюирования EtOAc/гептан от 0/100 до 100/0]. Необходимые фракции объединяли и растворитель удаляли с получением соединения **17** (264 мг) в виде бежевого твердого вещества после сушки in vacuo. Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 405,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 406,1 ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,28 (с, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 4,28 (д, J=7,0 Гц, 2 H), 4,55 (д, J=7,0 Гц, 2 H), 7,11 (т, J=9,3 Гц, 1 H), 7,35 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 7,47-7,55 (м, 1 H), 7,61-7,67 (м, 2 H), 8,46-8,53 (м, 1 H), 10,05 (с, 1 H).

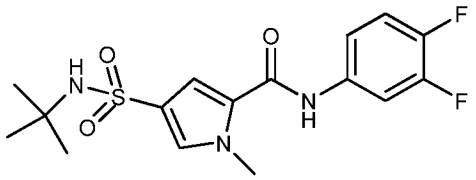
Соединение **18**: 4-[[1-(цианометил)циклопропил]сульфамоил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Получали подобно тому, как описано для соединения **17**, начиная с соединения **12** вместо соединения **10**. Способ C; Rt: 1,69 минуты. масса/заряд: 389,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 390,1.

^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,63-0,74 (м, 4 H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 2,81 (с, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 7,07-7,15 (м, 1 H), 7,26-7,31 (м, 1 H), 7,49-7,59 (м, 2 H), 7,62-7,68 (м, 1 H), 8,13-8,20 (м, 1 H), 10,02-10,09 (м, 1 H).

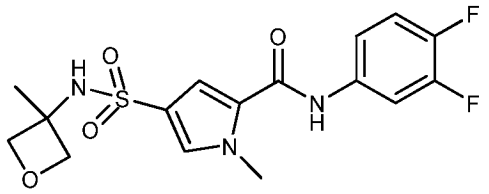
Соединение **19:** 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Раствор 3,4-дифторанилин (1,9 мл, 19,2 ммоля) в толуоле (20 мл) добавляли по каплям (в течение 15 минут) к нагреваемому до температуры возврата флегмы раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида в толуоле (250 мл). После добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре возврата флегмы в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры в атмосфере азота при перемешивании. Серую суспензию концентрировали и полученный остаток, содержащий 5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид, высушивали in vacuo и в дальнейшем использовали без какой-либо дополнительной очистки. Трет-бутиламин (0,3 мл, 2,8 ммоля) добавляли к суспензии неочищенного 5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1,2 г, 2,55 ммоля) в сухом дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли NEt_3 (0,9 мл, 6,4 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и при 50°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (250 мл). 0,5 н. HCl (30 мл) добавляли к реакционной смеси и слои разделяли. Органический слой снова промывали с 0,5 н. NaOH (30 мл), а затем водой. Органический слой высушивали над MgSO4, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2:MeOH 100:0 -> 95:5). Полученное белое твердое вещество растирали в небольшом количестве CH_2Cl_2. После фильтрации, промывания CH_2Cl_2 и сушки in vacuo, получали соединение **19** (310 мг) в виде белого

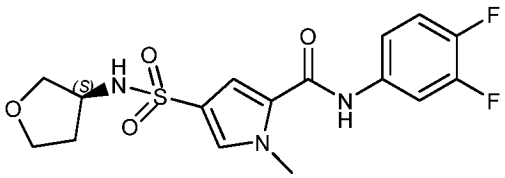
твердого вещества. Способ B; Rt: 1,02 минуты. масса/заряд: 370,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 371,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (с, 9 H) 3,90 (с, 3 H) 7,16 (с, 1 H) 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,35-7,46 (м, 1 H) 7,45-7,53 (м, 1 H) 7,54 (д, J=1,5 Гц, 1 H) 7,88 (ддд, J=13,5, 7,8, 2,2 Гц, 1 H) 10,24 (с, 1 H).

Соединение **20**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **20** получали подобно тому, как описано для соединения **19**, с использованием 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида вместо трет-бутиламина. После обработки полученный остаток растирали в небольшом количестве CH_2Cl_2 и фильтровали с получением белого порошка. Порошок растирали в EtOAc (1 мл), фильтровали и промывали небольшим количеством CH_2Cl_2 с получением соединения **20** (421 мг) в виде белого порошка после сушки in vacuo. Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 384,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H) 3,91 (с, 3 H) 4,13 (д, J=6,2 Гц, 2 H) 4,59 (д, J=6,2 Гц, 2 H) 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,37-7,46 (м, 1 H) 7,46-7,52 (м, 1 H) 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,87 (ддд, J=13,5, 7,4, 2,6 Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 10,25 (с, 1 H).

Соединение **21**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Раствор 3,4-дифторанилина в толуоле (50 мл) медленно добавляли (в течение 1 часа) к нагреваемому до температуры возврата флегмы раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида в толуоле (200 мл). После добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре

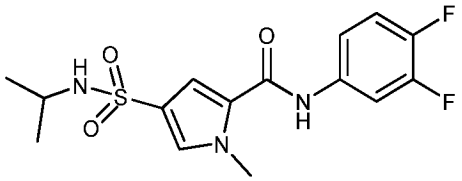
возврата флегмы в течение 45 минут.

Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры в атмосфере азота при перемешивании и затем охлаждали на ледяной бане. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали и высушивали in vacuo с получением остатка, содержащего 5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид.

(S)-3-аминотетрагидрофурантозилат (0,59 г, 2,3 ммоля) добавляли к суспензии 5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1,0 г неочищенного полученного выше) в сухом дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре. Добавляли NEt_3 (0,72 мл, 5,2 ммоля) по каплям и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. 0,5 н. HCl (30 мл) добавляли к реакционной смеси и слои разделяли. Органический слой снова промывали с 0,5 н. NaOH (30 мл), а затем водой. Органический слой высушивали на $MgSO_4$ и выпаривали.

Полученный остаток растирали в небольшом количестве CH_2Cl_2, фильтровали и промывали небольшим количеством CH_2Cl_2 с получением соединения **21** (408 мг) в виде белого порошка после сушки in vacuo. Способ B; Rt: 0,84 минуты масса/заряд: 384,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,76 (м, 1 H) 1,91-2,03 (м, 1 H) 3,40-3,47 (м, 1 H) 3,61 (тд, J=8,1, 5,9 Гц, 1 H) 3,65-3,75 (м, 3 H) 3,92 (с, 3 H) 7,33 (д, J=1,83 Гц, 1 H) 7,37-7,46 (м, 1 H) 7,46-7,52 (м, 1 H) 7,57-7,62 (м, 2 H) 7,88 (ддд, J=13,5, 7,6, 2,4 Гц, 1 H) 10,26 (с, 1 H).

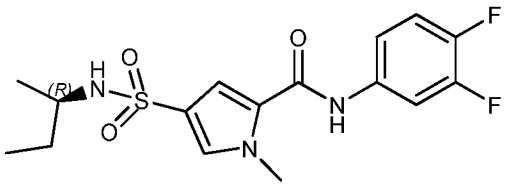
Соединение **22**: N-(3,4-дифторфенил)-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **22** получали подобно тому, как описано для соединения **21**, с использованием изопропиламина вместо (*S*)-3-аминотетрагидрофурантозилата. После обработки (только 0,5 н.

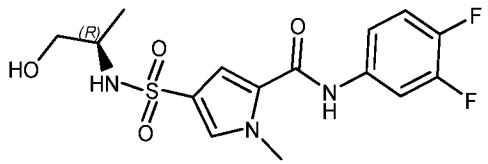
HCl использовали для промывания) полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2:MeOH 100:0 -> 95:5) с получением соединения **22** (534 мг) в виде белого твердого вещества после сушки in vacuo. Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 356,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 357,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 (д, J=6,2 Гц, 6 H) 3,18-3,28 (м, 1 H) 3,91 (с, 3 H) 7,23 (д, J=7,0 Гц, 1 H) 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,36-7,46 (м, 1 H) 7,46-7,53 (м, 1 H) 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,88 (ддд, J=13,4, 7,5, 2,6 Гц, 1 H) 10,25 (с, 1 H).

Соединение **23**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **23** получали подобно тому, как описано для соединения **22**, с использованием (*R*)-(-)-2-аминобутана вместо изопропиламина. После обработки полученный остаток растирали в небольшом количестве CH_2Cl_2, фильтровали и промывали небольшим количеством CH_2Cl_2. Полученное твердое вещество растирали с 0,5 н. NaOH и фильтровали. Белое твердое вещество промывали водой с получением соединения **23** (499 мг) в виде белого твердого вещества после сушки in vacuo. Способ B; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 370,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 371,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (т, J=7,5 Гц, 3 H) 0,95 (д, J=6,6 Гц, 3 H) 1,28-1,41 (м, 2 H) 3,00-3,13 (м, 1 H) 3,91 (с, 3 H) 7,18 (д, J=7,7 Гц, 1 H) 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,36-7,46 (м, 1 H) 7,46-7,53 (м, 1 H) 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,88 (ддд, J=13,4, 7,7, 2,4 Гц, 1 H) 10,25 (с, 1 H).

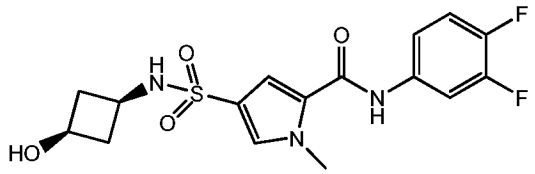
Соединение **24**: N-(3,4-дифторфенил)-4-[[(1*R*)-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **24** получали подобно тому, как описано для

соединения **19**, с использованием D-аланинола вместо трет-бутиламина, с использованием 5 экв. NEt_3 и перемешивания в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (250 мл), 0,5 н. HCl (30 мл) добавляли к реакционной смеси и слои разделяли. Органический слой снова промывали с 0,5 н. NaOH (30 мл), а затем водой. Органический слой высушивали на $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток растирали в небольшом количестве CH_2Cl_2, фильтровали и промывали небольшим количеством CH_2Cl_2 с получением соединения **24** (717 мг) в виде белого порошка после сушки in vacuo. Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 372,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 373,1 ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (д, J=5,9 Гц, 3 H) 3,06-3,17 (м, 2 H) 3,32-3,39 (м, 1 H),3,91 (с, 3 H) 4,69 (т, J=5,3 Гц, 1 H) 7,14 (д, J=6,6 Гц, 1 H) 7,32 (д, J=1,5 Гц, 1 H) 7,36-7,46 (м, 1 H) 7,46-7,53 (м, 1 H) 7,57 (д, J=1,5 Гц, 1 H) 7,88 (ддд, J=13,5, 7,6, 2,4 Гц, 1 H) 10,25 (с, 1 H).

Соединение **25**: N-(3,4-дифторфенил)-4-[(3-гидроксициклобутил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид

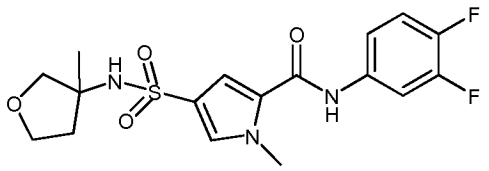


Соединение **25** получали подобно тому, как описано для соединения **19**, с использованием цис-3-аминоциклобутанола гидрохлорида вместо трет-бутиламина и с добавлением 2,5 экв. NEt_3 перед нагреванием до 50°C.

Полученный после обработки остаток растирали в небольшом количестве CH_2Cl_2, фильтровали и промывали небольшим количеством CH_2Cl_2 с получением белого порошка, который дополнительно растирали в MeOH/ CH_2Cl_2 5/95. После фильтрации, промывания и сушки in vacuo, получали соединение **25** (150 мг) в виде белого порошка. Способ A; Rt: 0,80 минуты. масса/заряд: 384,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,59-1,71 (м, 2 H) 2,27-2,39 (м, 2 H) 3,03-3,15 (м, 1 H) 3,64-3,76 (м, 1 H) 3,91 (с, 3 H) 5,02 (д, J=5,5 Гц, 1 H) 7,28-7,33 (м, 1 H)

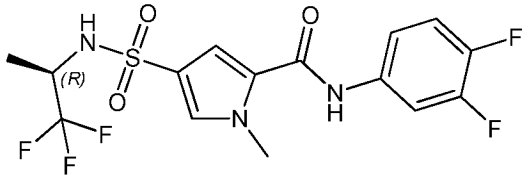
7,36-7,46 (м, 1 H) 7,46-7,57 (м, 2 H) 7,88 (ддд, J=13,5, 7,6, 2,0 Гц, 1 H) 10,24 (с, 1 H).

Соединение **91**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **91** получали подобно тому, как описано для соединения **19** ,с использованием 3-метилоксолан-3-амина гидрохлорида вместо трет-бутиламина. Соединение **91** (206 мг) получали в виде белого твердого вещества. Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 398,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1. ^{1} H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) ppm 1,28 (с, 3 H) 1,72 (дт, J=12,5, 7,5 Гц, 1 H) 2,12-2,21 (м, 1 H) 3,38 (д, J=8,8 Гц, 1 H) 3,69-3,75 (м, 3 H) 3,91 (с, 3 H) 7,33 (д, J=2,2 Гц, 1 H) 7,36-7,46 (м, 1 H) 7,46-7,52 (с, 1 H) 7,55-7,59 (м, 2 H) 7,88 (ддд, J=13,4, 7,6, 2,4 Гц, 1 H) 10,25 (с, 1 H).

Соединение **92**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид

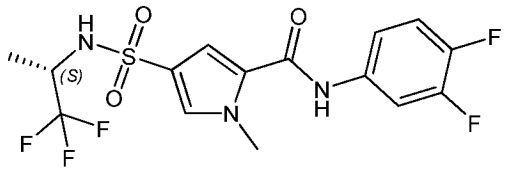


Соединение **92** получали подобно тому, как описано для соединения **19** , с использованием (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина вместо трет-бутиламина. Соединение **92** осаждали из основного водного слоя 0,5 н. NaOH при нейтрализации. Соединение **92** дополнительно очищали препаративной HPLC (стационарная фаза: Uptisphere C_{18} ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,5% NH_4OAc раствор в воде + 10% CH_3CN, CH_3CN). Собранные фракции концентрировали (до водной фазы). Водную фазу подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали на $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали с получением соединения **92** (49 мг) в виде белого твердого вещества после сушки in vacuo при 50°C. Способ B; Rt: 1,03

минуты. масса/заряд: 410,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 411,1.

^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (д, J=7,0 Гц, 3 H) 3,92 (с, 3 H) 3,87-4,00 (м, 1 H) 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,37-7,52 (м, 2 H) 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1 H) 7,88 (ддд, J=13,4, 7,6, 2,4 Гц, 1 H) 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1 H) 10,27 (с, 1 H).

Соединение **93**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



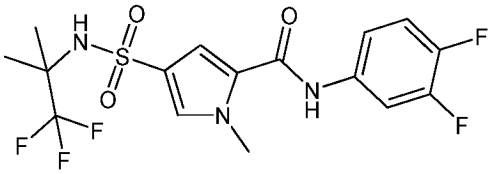
Соединение **93** получали подобно тому, как описано для соединения **92** с использованием (*S*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 410,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 411,1.

Альтернативный синтез соединения **92**

Метил-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (6,61 г, 21,0 ммоля) и 3,4-дифторанилин (3,26 г, 25,24 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл), и перемешивали, и охлаждали на водяной бане со льдом. Бис(триметилсилил)амид лития в толуоле (63,1 мл, 1 М, 63,1 ммоля) добавляли по каплям в течение периода 5 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, при этом продолжали охлаждать. Два других эквивалента бис(триметилсилил)амида лития в толуоле (42,06 мл, 1 М, 42,06 ммоля) добавляли и полученную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили с использованием хлорида аммония (насыщ./200 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×250 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (250 мл), высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением коричневого порошка. Порошок перекристаллизовывали дважды из смеси метанол/вода. Осадок собирали на стеклянном фильтре. Полученный порошок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0-0:100) и затем колоночной хроматографией на

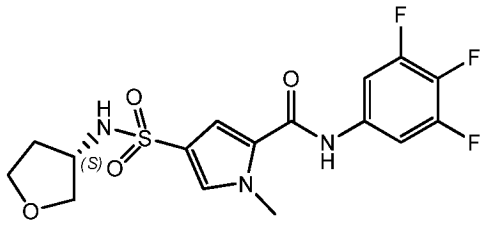
силикагеле с использованием градиента элюирования от дихлорметана до MeOH (100:0-99:1). Желаемые фракции концентрировали in vacuo с получением порошка. Полученный остаток кристаллизовали из раствора метанол/вода. Белые кристаллы собирали на стеклянном фильтре и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **92** (4,32 г) в виде белых иголок. [α] 20 365= -11,6° (около 0,85 вес/объем %, MeOH). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 219,6°C.

Соединение **95**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



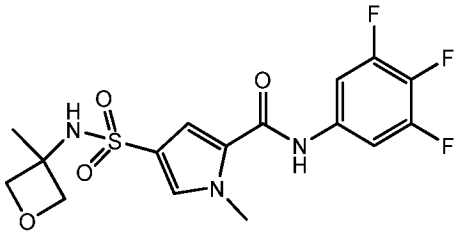
5-[(3,4-Дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (648 мг, 1,374 ммоля), 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламин (262 мг), DIPEA (0,296 мл, 1,72 ммоля) в ацетонитриле (65 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламин (349 мг) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение выходных. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1 M HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Очищенные фракции собирали, концентрировали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **95** в виде белого порошка (162 мг). Способ A; Rt: 1,78 минуты. масса/заряд: 424,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 425,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (с, 6 H), 3,92 (с, 3 H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,36-7,45 (м, 1 H), 7,46-7,52 (м, 1 H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,87 (ддд, J=13,4, 7,6, 2,5 Гц, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 10,25 (с, 1 H).

Соединение **26**: 1-метил-4-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]-N-(3,4,5-трифторфенил)пиррол-2-карбоксамид



Раствор 3,4,5-трифторанилина (0,99 г, 6,7 ммоля) в толуоле (20 мл) добавляли по каплям к нагреваемому до температуры возврата флегмы раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида в толуоле (80 мл). После добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре возврата флегмы в течение 1 часа. Смесь охлаждали и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный продукт, содержащий 1-метил-5-[(3,4,5-трифторфенил)карбамоил]пиррол-3-сульфонилхлорид, применяли как есть. Раствор (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфоната (647 мг, 2,5 ммоля) и DIPEA (0,98 мл, 5,7 ммоля) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к неочищенному 1-метил-5-[(3,4,5-трифторфенил)карбамоил]пиррол-3-сульфонилхлориду (800 мг) в CH_2Cl_2 (150 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли с помощью дихлорметана (400 мл) и промывали с помощью 1 М HCl (2x), воды и насыщенного раствора $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в горячем MeOH (100 мл) и добавляли воду. Сформированный белый осадок отфильтровывали, высушивали in vacuo и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и высушивали in vacuo с получением соединения **26** (286 мг) в виде белого порошка. Способ A; Rt: 1,67 минуты. масса/заряд: 401,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 403,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,76 (м, 1 H), 1,91-2,03 (м, 1 H), 3,39-3,47 (м, 1 H), 3,55-3,65 (м, 1 H), 3,65-3,75 (м, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,63-7,71 (м, 2 H), 10,33 (с, 1 H).

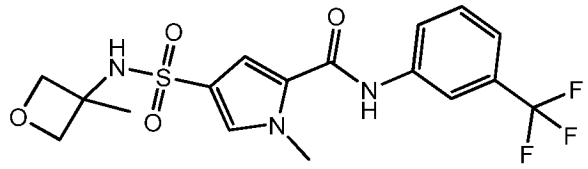
Соединение **27**: 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-N-(3,4,5-трифторфенил)пиррол-2-карбоксамид



3-метил-3-оксетанамина гидрохлорид (526 мг, 4,3 ммоля) и DIPEA (1,8 мл) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Добавляли неочищенный 1-метил-5-[(3,4,5-трифторфенил)карбамоил]пиррол-3-сульфонилхлорид (1,2 г, полученный как описано для соединения **26)** и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку с силикагелем и очищали с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc с получением соединения **27** (758 мг) в виде белого порошка после растирания в CH_2Cl_2 и сушки in vacuo. Способ A; Rt: 1,68 минуты. масса/заряд: 401,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 403,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,5 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=6,1 Гц, 2 H), 7,34 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,66 (дд, J=10,3, 6,7 Гц, 2 H), 7,98 (с, 1 H), 10,32 (с, 1 H).

DSC: От 30 до 300°C при 10°C/мин, пик: 218°C.

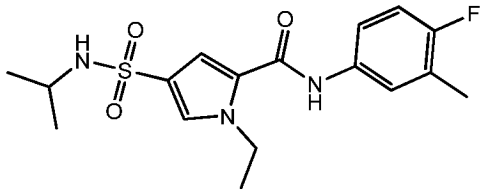
Соединение **28**: 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-N-[3-(трифторметил)фенил]пиррол-2-карбоксамид



3-(Трифторметил)анилин (0,41 мл, 3,3 ммоля) добавляли по каплям в нагреваемый до температуры возврата флегмы раствор 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида в толуоле (25 мл). После добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре возврата флегмы в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (408 мг, 3,3 ммоля) и DIPEA (0,57 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивали в течение

ночи при комнатной температуре. Добавляли больше 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (0,5 экв.) и DIPEA (0,5 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и еще 2 часа при 50°C. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и образованный осадок отфильтровывали, растирали в MeOH (12 мл), фильтровали и высушивали in vacuo, с получением соединения **28** в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 416,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,95-8,02 (м, 2 H), 8,19 (с, 1 H), 10,32 (с, 1 H).

Соединение **29**: 1-этил-N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-(изопропилсульфамоил)пиррол-2-карбоксамид

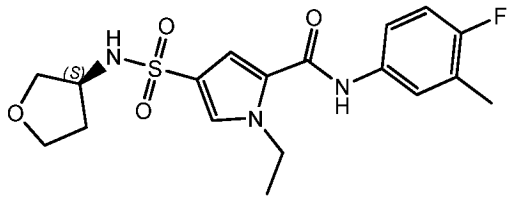


К 4-хлорсульфонил-1-этил-пиррол-2-карбоновой кислоте (1 г коммерчески доступной от Enamine, EN300-43738, 4,2 ммоля) в CH_2Cl_2 (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 добавляли DMF (1 каплю), а затем каплями добавляли раствор оксалилхлорида (1,44 мл, 0,0168 моля) в CH_2Cl_2 (5 мл) в течение 10 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Летучие вещества выпаривали и выпаривали вместе с сухим толуолом (2x). Полученный остаток, содержащий 4-хлорсульфонил-1-этил-пиррол-2-карбонилхлорид, использовали как есть на следующем этапе.

Раствор 4-фтор-3-метиланилина (527 мг, 4,2 ммоля) в толуоле добавляли по каплям к раствору полученного выше неочищенного 4-хлорсульфонил-1-этилпиррол-2-карбонилхлорида в толуоле при температуре возврата флегмы в течение 5 минут. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 30 минут и затем позволяли достичь комнатной температуры. После

перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов летучие вещества удаляли in vacuo с получением остатка, содержащего 1-этил-5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]пиррол-3-сульфонилхлорид, который применяли как есть на следующем этапе. Часть полученного таким образом неочищенного 1-этил-5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]пиррол-3-сульфонилхлорида (708 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл), и добавляли изопропиламин (0,13 мл, 1,6 ммоля) и DIPEA (0,72 мл, 4,2 ммоля), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью 1 M HCl (2×10 мл). Органический слой высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%) с получением соединения **29** (270 мг). Способ B; Rt: 1,02 минуты. масса/заряд: 366,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 367,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,20-3,33 (м, 1 H), 4,38 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 7,09 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,16 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,48-7,54 (м, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 10,03 (шир.с, 1 H).

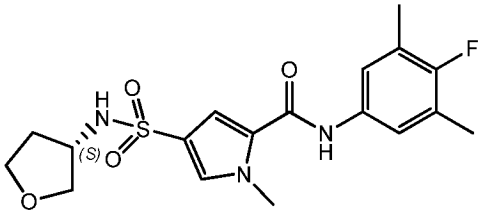
Соединение **30**: 1-этил-N-(4-фтор-3-метилфенил)-4-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Неочищенный 1-этил-5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]пиррол-3-сульфонилхлорид (полученный как описано для соединения **29**) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл), и добавляли (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфонат (410 мг, 1,6 ммоля)) и DIPEA (0,7 мл, 4,2 ммоля), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью 1 M HCl (2×10 мл). Органический слой высушивали

(Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали in vacuo с получением остатка, который очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%) с получением соединения **30** (282 мг) в виде белого порошка после сушки in vacuo. Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 394,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,64-1,75 (м, 1 H), 1,90-2,02 (м, 1 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,36-3,45 (м, 1 H), 3,61 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1 H), 3,66-3,78 (м, 3 H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 7,09 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,46-7,56 (м, 2 H), 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,64 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 10,04 (шир.с, 1 H).

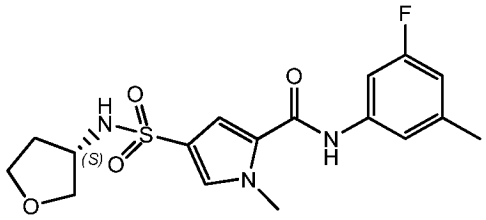
Соединение **31**: N-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1-метил-4-[[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



4-Фтор-3,5-диметилбензоламин (995 мг, 7,1 ммоля), растворенный в толуоле (20 мл), добавляли по каплям к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (1,7 г) в толуоле (100 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа и далее позволяли остыть до комнатной температуры. Добавляли (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфонат (2,0 г, 7,9 ммоля) и DIPEA (3,1 мл, 17,9 ммоля), растворенные в CH_2Cl_2 (50 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в EtOAc (300 мл), промывали 1 M HCl (2x), водой и насыщенным $NaHCO_3$. Раствор высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент от 20 до 100% EtOAc в гептане). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и полученный остаток перекристаллизовывали из горячего EtOAc (100 мл) при добавлении гептана. Белые кристаллы

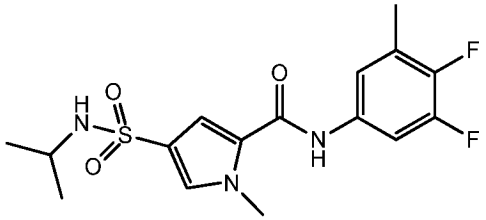
отфильтровывали и высушивали in vacuo с получением соединения **31** (1,7 г) в виде белого порошка. Способ A; Rt: 1,68 минуты. масса/заряд: 393,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,77 (м, 1 H), 1,92-2,03 (м, 1 H), 2,21 (д, J=2,0 Гц, 6 H), 3,40-3,47 (м, 1 H), 3,61 (тд, J=8,1, 5,9 Гц, 1 H), 3,66-3,76 (м, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=6,8 Гц, 2 H), 7,50-7,58 (м, 2 H), 9,94 (с, 1 H).

Соединение **32**: N-(3-фтор-5-метилфенил)-1-метил-4-[[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **32** получали подобно тому, как описано для соединения **31**, с использованием 3-фтор-5-метиланилина вместо 4-фтор-3,5-диметилбензоламина. После колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 20% до 100%), получали соединение **32** (2,2 г) в виде белого порошка. Способ A; Rt: 1,62 минуты. масса/заряд: 379,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 381,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,77 (м, 1 H), 1,92-2,03 (м, 1 H), 2,30 (с, 3 H), 3,40-3,47 (м, 1 H), 3,61 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1 H), 3,66-3,76 (м, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 6,75 (д, J=9,7 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,35-7,38 (м, 1 H), 7,47 (д, J=11,7 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 10,12 (с, 1 H).

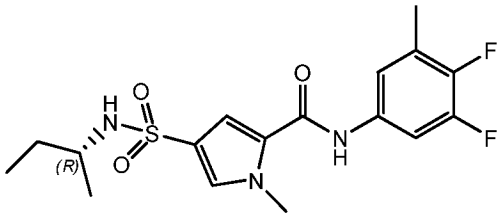
Соединение **33**: N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



3,4-Дифтор-5-метилбензойную кислоту (Alfa Aesar, H32313-03, 4,8 г, 26,9 ммоля) растворяли в t-BuOH (100 мл). Добавляли NEt_3 (4,1 мл, 29,6 ммоля) с последующим добавлением дифенилфосфорилазида (7,5 г, 27,4 ммоля) и реакционную смесь

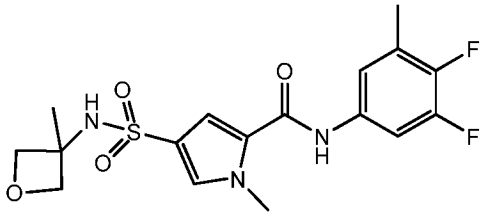
кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 30 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo с получением трет-бутил-N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)карбамата (4,15 г) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (с, 9 H), 2,22 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 7,11 (д, J=5,1 Гц, 1 H), 7,26-7,38 (м, 1 H), 9,47 (шир.с, 1 H). К трет-бутил-N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)карбамату (4,15 г) в CH_2Cl_2 (100 мл), добавляли HCl (6 M в iPrOH, 13,7 мл) и смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Белый твердый остаток растворяли в воде (100 мл), подщелачивали с помощью 1 M NaOH и экстрагировали с помощью простого эфира. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 3,4-дифтор-5-метиланилина в виде бесцветного масла, которое хранили в атмосфере азота в темноте и использовали как есть. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,13 (д, J=2,2 Гц, 3 H), 5,11 (с, 2 H), 6,16-6,23 (м, 1 H), 6,31 (ддд, J=12,9, 6,5, 2,8 Гц, 1 H). 3,4-Дифтор-5-метиланилин (209 мг, 1,5 ммоля), растворенный в толуоле (20 мл), добавляли по каплям к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (353 мг) в толуоле (30 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа, позволяли остыть до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Добавляли изопропиламин (216 мг, 3,7 ммоля), растворенный в CH_2Cl_2 (50 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в горячем метаноле (100 мл) и добавляли H_2O. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo с получением соединения **33** (385 мг). Способ A; Rt: 1,83 минуты. масса/заряд: 370,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 371,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 2,28 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,21-3,30 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 7,19 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=12,9, 7,1, 2,4 Гц, 1 H), 10,13 (с, 1 H).

Соединение **34**: N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **34** (1,18 g) получали подобно тому, как описано для соединения **33**, с использованием (R)-(-)-2-аминобутана вместо $iPrNH_2$. Способ A; Rt: 1,87 минуты. масса/заряд: 384,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 0,96 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,29-1,42 (м, 2 H), 2,28 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,00-3,12 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,67 (ддд, J=13,0, 7,0, 2,4 Гц, 1 H), 10,11 (с, 1 H).

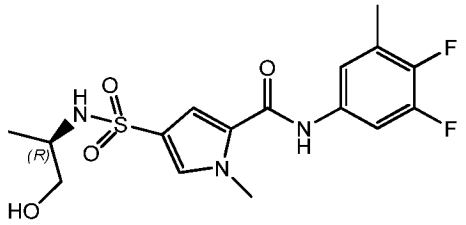
Соединение **35**: N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



3,4-дифтор-5-метиланилин (600 мг, 4,2 ммоля), растворенный в толуоле (20 мл), добавляли по каплям к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (1,0 г) в толуоле (50 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа, позволяли остыть до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Добавляли смесь 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (570 мг, 4,6 ммоля) и DIPEA (1,8 мл, 10,5 ммоля), растворенного в CH_2Cl_2 (100 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в горячем метаноле (200 мл) и добавляли H_2O. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo с получением соединения **35** (1,1 г) в виде белого порошка. Способ A; Rt: 1,66 минуты. масса/заряд: 398,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1. ^1H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 2,28 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=12,9, 7,0, 2,5 Гц, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 10,13 (с, 1 H).

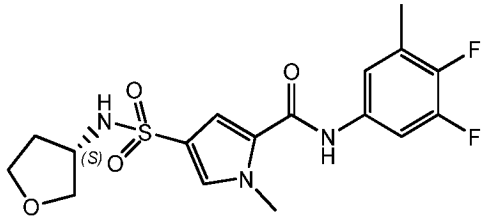
Соединение **36**: N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-4-[[(1*R*)-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



3,4-Дифтор-5-метил-анилин (600 мг, 4,2 ммоля), растворенный в толуоле (20 мл), добавляли по каплям к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (353 мг) в толуоле (100 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа, позволяли остыть до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Добавляли D-аланинол (787 мг, 10,5 ммоля) в CH_2Cl_2 (100 мл), а затем добавляли CH_3CN (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в теплом метаноле (50 мл) и добавляли H_2O. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo с получением соединения **36** (1,16 г).

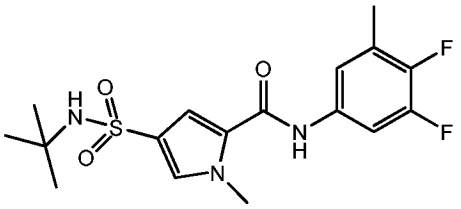
Способ A; Rt: 1,57 минуты. масса/заряд: 386,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 387,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 2,28 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,07-3,20 (м, 2 H), 3,32-3,39 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 4,65 (т, J=5,5 Гц, 1 H), 7,10 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=5,9 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=12,9, 7,0, 2,5 Гц, 1 H), 10,13 (с, 1 H).

Соединение **37**: N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-1-метил-4-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



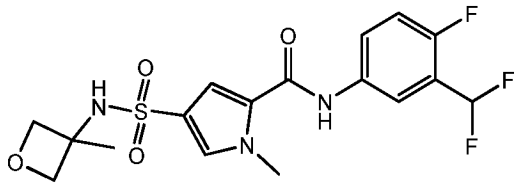
Соединение **37** получали подобно тому, как описано для соединения **35**, с использованием (S)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-п-толуолсульфоната вместо 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида. После реакции полученный остаток растворяли в EtOAc (300 мл), промывали 1 M HCl (2x), водой и насыщенным $NaHCO_3$. Раствор высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток перекристаллизовывали из горячего метанола (50 мл) при добавлении воды. Соединение **37** (464 мг) получали в виде белых "пушистых" кристаллов после сушки in vacuo. Способ A; Rt: 1,65 минуты. масса/заряд: 398,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,66-1,77 (м, 1 H), 1,90-2,03 (м, 1 H), 2,28 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,40-3,47 (м, 1 H), 3,61 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1 H), 3,66-3,76 (м, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=12,9, 7,0, 2,5 Гц, 1 H), 10,14 (с, 1 H).

Соединение **38**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **38** (399 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **33**, с использованием трет-бутиламина вместо $iPrNH_2$. Способ A; Rt: 1,86 минуты. масса/заряд: 384,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 2,28 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,11 (с, 1 H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,38-7,44 (м, 1 H), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=1,0 Гц, 1 H), 10,11 (с, 1 H).

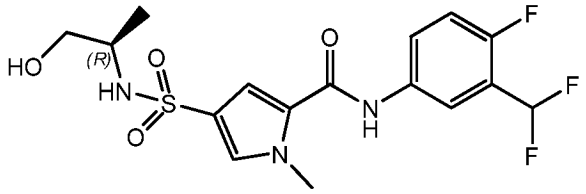
Соединение **39**: N-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



К 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлориду (1,6 г) в толуоле (100 мл) при температуре возврата флегмы добавляли по каплям 3-(дифторметил)-4-фторанилин (1 экв.) (0,1 мл/мин). После добавления смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 15 минут. Реакционной смеси, содержащей 5-[[3-(дифторметил)-4-фторфенил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид, позволяли достичь комнатной температуры и использовали как есть на следующей стадии. Добавляли половину полученного выше раствора, содержащего 5-[[3-(дифторметил)-4-фторфенил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид, 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорид (449 мг, 3,6 ммоля) и DIPEA (1,14 мл, 6,6 ммоля), растворенный в CH_2Cl_2 (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли еще DIPEA (1,14 мл, 6,6 ммоля) и смесь перемешивали в течение выходных. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на оксиде кремния с использованием градиента гептан - EtOAc с получением соединения **39** (681 мг) в виде белого порошка.

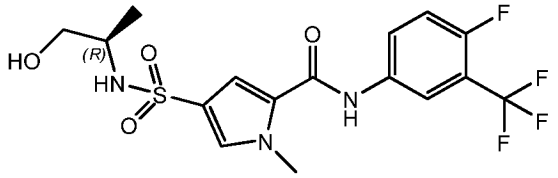
Способ C; Rt: 1,60 минуты. масса/заряд: 416,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,22 (т, J=54,4 Гц, 1 H), 7,32-7,40 (м, 2 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,84-7,93 (м, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 8,05 (дд, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 10,25 (с, 1 H).

Соединение **40**: N-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-4-[[(1*R*)-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **40** (670 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **39**, с использованием D-аланинола вместо 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида. Способ C; Rt: 1,50 минуты. масса/заряд: 404,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 405,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 3,05-3,21 (м, 2 H), 3,33-3,38 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 4,66 (т, J=5,5 Гц, 1 H), 7,10 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,22 (т, J=54,4 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,36 (т, J=9,5 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,89 (дд, J=8,8, 3,3 Гц, 1 H), 8,06 (дд, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 10,26 (с, 1 H).

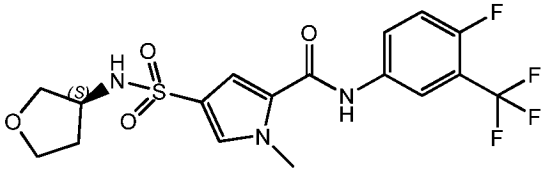
Соединение **41**: N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-[[(1*R*)-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **41** (376 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **40**, с использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина вместо 3-(дифторметил)-4-фторанилина.

Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: $(M-H)^-$ Точная масса: 423,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 3,07-3,20 (м, 2 H), 3,34-3,39 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 4,66 (т, J=5,5 Гц, 1 H), 7,11 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,50 (т, J=9,9 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,99-8,08 (м, 1 H), 8,20 (дд, J=6,6, 2,6 Гц, 1 H), 10,34 (с, 1 H).

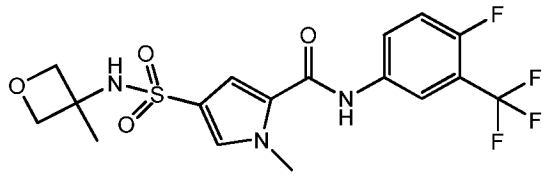
Соединение **42**: N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **42** (569 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **41**, с использованием (*S*)-(-)-3-аминотетрагидрофуран-4-толуолсульфоната вместо D-аланинола. Способ C; Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 434,1 $(M-H)^-$ Точная

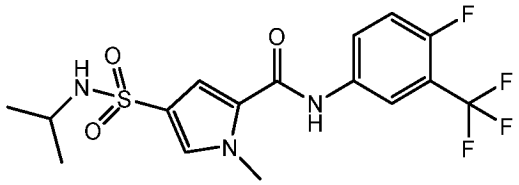
масса: 435,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,67-1,77 (м, 1 H), 1,91-2,04 (м, 1 H), 3,40-3,48 (м, 1 H), 3,61 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1 H), 3,66-3,77 (м, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,50 (т, J=9,8 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,99-8,07 (м, 1 H), 8,20 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 10,35 (с, 1 H).

Соединение **43**: N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **43** (164 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **41**, с использованием 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида вместо D-аланинола. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение перекристаллизовывали из MeOH. Способ A; Rt: 1,73 минуты. масса/заряд: 434,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 435,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,50 (т, J=9,8 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,99-8,07 (м, 1 H), 8,20 (дд, J=6,5, 2,5 Гц, 1 H), 10,34 (с, 1 H).

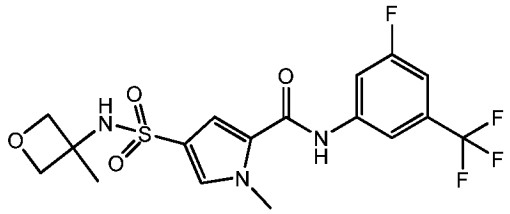
Соединение **44**: N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **44** (146 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **41**, с использованием изопропиламина вместо D-аланинола. После колоночной хроматографии на силикагеле соединение растирали с MeOH и простым диизопропиловым эфиром с получением соединения **44** в виде белого твердого вещества. Способ B; Rt: 1,06 минуты. масса/заряд: 406,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 407,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,22-3,29 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,20 (д, J=7,0 Гц, 1

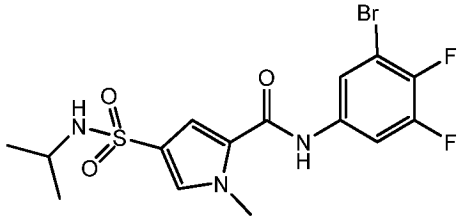
H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,50 (т, J=9,8 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,98-8,07 (м, 1 H), 8,20 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 10,33 (с, 1 H).

Соединение **45**: N-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорид (800 мг) растворяли в толуоле (25 мл) и доводили до температуры возврата флегмы. По каплям добавляли 3-амино-5-фторбензотрифторид (592 мг, 3,3 ммоля). После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и добавляли 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорид (408 мг, 3,3 ммоля) и DIPEA (1,4 мл, 8,3 ммоля), растворенный в CH_2Cl_2 (2 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли еще 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорид (0,5 экв.) и DIPEA (0,5 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) и реакционную смесь перемешивали еще 2 часа. Реакционную смесь доводили до 50°C и перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в EtOAc (30 мл). Образовавшиеся остатки отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Полученный остаток растирали в MeOH (15 мл), фильтровали и высушивали in vacuo с получением соединения **45** (704 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,05 минуты. масса/заряд: 434,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 435,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,91-8,02 (м, 3 H), 10,46 (с, 1 H).

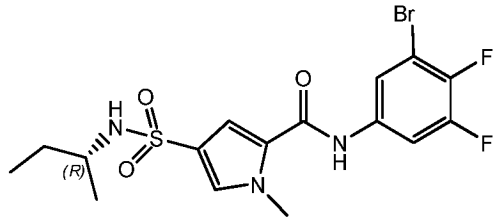
Соединение **46**: N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



3-Бром-4,5-дифторанилин (2,6 г, 12,8 ммоля) в толуоле (20 мл) добавляли по каплям к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (3100 мг, 12,8 ммоля) в толуоле (160 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа и далее позволяли остыть до комнатной температуры. К одной трети вышеупомянутой смеси, содержащей 5-[(3-бром-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид, добавляли изопропиламин (7,3 мл, 85,4 ммоля) и DIPEA (2,2 мл, 12,8 ммоля) в CH_2Cl_2 (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через несколько секунд гомогенная смесь превращалась в суспензию.

Твердые вещества фильтровали, промывали с помощью CH_2Cl_2 (4 мл) и высушивали в течение ночи in vacuo с получением соединения **46** (1,02 г) в виде грязно-белого порошка. Способ B; Rt: 1,10 минуты. масса/заряд: 436,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 437,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,14-3,30 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,22 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,74-7,95 (м, 2 H), 10,27 (с, 1 H).

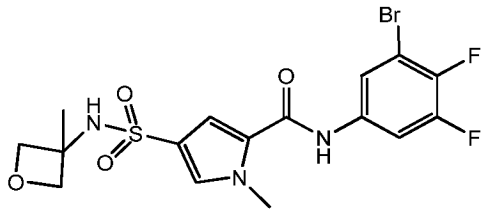
Соединение **47**: N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **47** получали подобно тому, как описано для соединения **46**, с использованием (R)-(-)-2-аминобутана (4 экв.) вместо изопропиламина. После добавления (R)-(-)-2-аминобутана

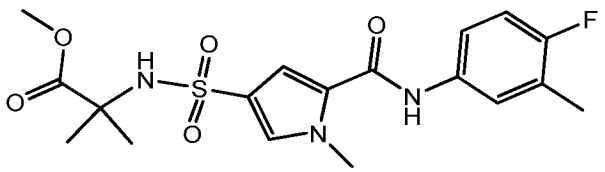
смесь перемешивали в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью CH_2Cl_2 и высушивали in vacuo с получением соединения **47** (1,17 г) в виде грязно-белого порошка. Способ B; Rt: 1,15 минуты. масса/заряд: 448,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (т, J=7,5 Гц, 3 H), 0,96 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,24-1,46 (м, 2 H), 3,07 (септ, J=6,7 Гц, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 7,17 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,78-7,95 (м, 2 H), 10,26 (с, 1 H).

Соединение **48**: N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **48** получали подобно тому, как описано для соединения **46**, с использованием 3-метил-3-оксетанамина (4 экв.) вместо изопропиламина. После добавления 3-метил-3-оксетанамина смесь перемешивали в течение 5 дней. Образованный осадок фильтровали, промывали с помощью CH_2Cl_2 и высушивали in vacuo с получением соединения **48** (707 мг) в виде грязно-белого порошка. Способ B; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 464,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,59 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,84 (тд, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 7,89 (ддд, J=7,7, 5,1, 2,4 Гц, 1 H), 7,98 (шир.с, 1 H), 10,28 (шир.с, 1 H).

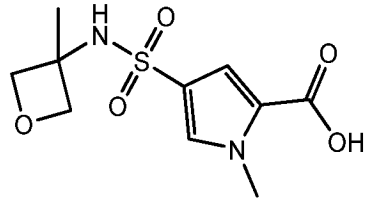
Соединение **49**: метил 2-[[5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]-2-метилпропаноат



5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-

сульфонилхлорид (1,96 г) перемешивали в CH_2Cl_2 (90 мл). Добавляли DIPEA (1,0 мл, 5,9 ммоля) и гидрохлорид сложного метилового эфира альфа-аминоизомасляной кислоты (1 г, 6,5 ммоля) в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли еще DIPEA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 80 часов. Далее реакционную смесь промывали 1 М HCl (100 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4. После выпаривания растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции объединяли, растворитель выпаривали и полученное твердое вещество высушивали in vacuo. Соединение **49** (1,6 г) получали в виде белого твердого вещества. Способ A; Rt: 1,70 минуты. масса/заряд: 410,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 411,1. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (с, 6 H), 2,23 (д, J=1,1 Гц, 3 H), 3,54 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,10 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,48-7,56 (м, 2 H), 7,65 (дд, J=7,0, 2,6 Гц, 1 H), 7,85 (с, 1 H), 10,04 (с, 1 H).

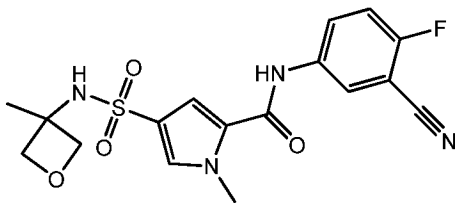
Синтез 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты



Хлорсульфоновую кислоту (80 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (20 г, 143,73 ммоля). После добавления смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного часа. Полученную смесь по каплям добавляли к перемешанной механическим путем водоледяной смеси (1500 мл) с контролем температуры, поддерживая температуру ниже 5°C. Был образован белый осадок. Полученную водную смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (3×500 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-4-(хлорсульфонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-

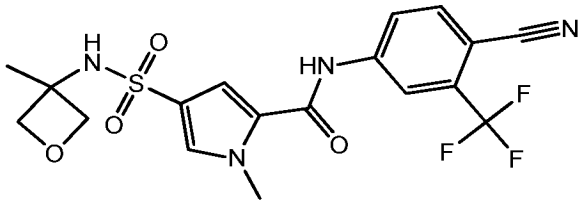
карбоксилата (29,4 г) в виде белого порошка, который применяли как есть. Метил-4-(хлорсульфонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (5 г, 1,04 ммоля) растворяли в ацетонитриле (50 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (9,06 мл, 52,6 ммоля) с последующим добавлением 3-метил-3-оксетанамина (1,92 г, 22,1 ммоля) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и промывали HCl (2×150 мл). Органические составляющие высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (6,07 г) в виде бежевого порошка, который применяли как есть. Способ B; Rt: 0,63 минуты. масса/заряд: 287,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 288,1. Метил-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (6,07 г, 21,05 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл). Добавляли гидроксид лития (0,76 г, 31,58 ммоля) дистиллированной воде (8 мл) с последующим добавлением метанола (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 72 часов. Затем ее концентрировали до тех пор, пока не оставалась только вода, и добавляли дополнительно дистиллированную воду (15 мл) Затем нейтрализовали соляной кислотой (1 М/водн./31,6 мл, 31,58 ммоля). Полученную смесь экстрагировали с использованием 2-метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (5,77 г) в виде ярко-белого порошка, который применяли как есть. Способ B; Rt: 0,26 минуты. масса/заряд: 273,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 274,1

Соединение **50**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоксамид



В пробирку загружали 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (0,25 г, 0,91 ммоля) и HATU (0,36 г, 0,96 ммоля). Добавляли N,N-диметилформамид (1 мл) и диизопропилэтиламин (0,47 мл, 2,73 ммоля) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем за один раз добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (0,26 г, 1,82 ммоля) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь при перемешивании добавляли к дистиллированной воде (10 мл) и смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Образовывался осадок, который собирали на фильтр и высушивали in vacuo с получением соединения **50** (0,25 г) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,83 минуты. масса/заряд: 391,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 392,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,35 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,93-8,07 (м, 2 H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

Соединение **51**: *N*-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоксамид

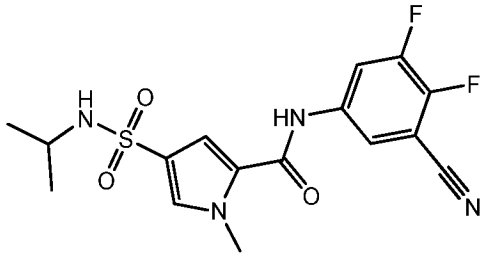


В пробирку загружали 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (0,2 г, 0,73 ммоля) и HATU (0,29 г, 0,77 ммоля). Добавляли N,N-диметилформамид (1 мл) и диизопропилэтиламин 0,38 мл, 2,19 ммоля) и смесь перемешивали в течение 30 минут. К смеси за один раз добавляли 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрил (0,27 г, 1,46 ммоля) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь при перемешивании добавляли к дистиллированной воде (10 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа и затем ее экстрагировали с использованием 2-метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты

высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (3 мл) и загружали непосредственно на подушку из диоксида кремния. Данную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент элюирования EtOAc/гептан 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали in vacuo и высушивали in vacuo с получением соединения **51** (18,1 мг) в виде ярко-белого порошка. Способ A; Rt: 1,67 минуты. масса/заряд: 440,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 442,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,41-7,46 (м, 1 H), 7,62-7,68 (м, 1 H), 8,00 (шир.с, 1 H), 8,07-8,14 (м, 1 H), 8,16-8,23 (м, 1 H), 8,34-8,45 (м, 1 H), 10,69 (шир.с, 1 H).

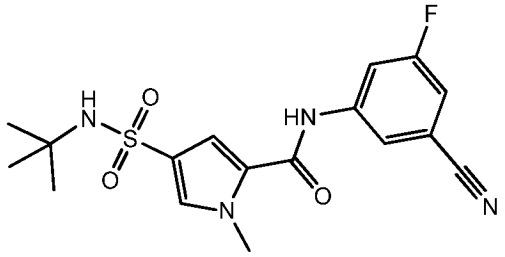
Соединение **52**: N-(3-циано-4,5-дифторфенил)-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Дегазированную суспензию соединения **46** (400 мг, 0,917 ммоля), $Zn(CN)_2$ (93,0 мг, 0,79 ммоля) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (57,3 мг, 0,050 ммоля) в DMF (3 мл) перемешивали при 75°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью DMF (2 мл). Фильтрат затем выливали в воду (50 мл). Осадки фильтровали и промывали водой с получением грязно-белого порошка. Твердое вещество очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 50%) с получением белого порошка (310 мг). Белый порошок очищали с использованием преп. LCMS. (Hypersyl C18 BDS-3 мкм,100×4,6 мм) подвижная фаза (NH_4HCO_3 0,2% в воде, метанол) необходимые фракции объединяли и выпаривали досуха, растворяли в метаноле снова и выпаривали досуха и

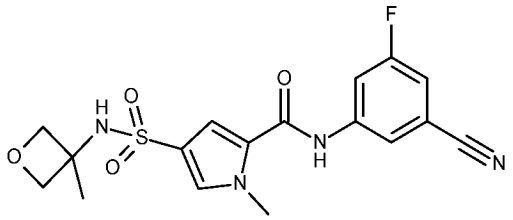
высушивали in vacuo с получением соединения **52** (27,8 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 381,1(M-H)⁻ Точная масса: 382,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,20-3,30 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,23 (шир.с, 1 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,98 (дт, J=4,6, 2,2 Гц, 1 H), 8,14 (ддд, J=12,9, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 10,47 (шир.с, 1 H).

Соединение **53**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Добавляли по каплям 5-амино-3-фторбензонитрил (1034 мг, 7,6 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), в течение 5 минут к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (1839 мг, 7,6 ммоля) в толуоле (190 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 3 часа и концентрировали in vacuo с получением неочищенного 5-[(3-циано-5-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида в виде коричневого порошка, который применяли как есть. (2,74 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 3,97 (с, 3 H), 7,24-7,29 (м, 1 H), 7,42 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,79-7,86 (м, 2 H), 8,93 (шир.с, 1 H).Раствор 5-[(3-циано-5-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (892 мг, 2,48 ммоля) и трет-бутиламина (544 мг, 7,44 ммоля) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **53** (631 мг) Способ A, Rt: 1,74 минуты масса/заряд: 377,1 (M-H)⁻ Точная масса: 378,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 3,92 (с, 3 H), 7,15 (с, 1 H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,52-7,56 (м, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,96 (д, J=11,2 Гц, 1 H), 7,99-8,01 (м, 1 H), 10,44 (с, 1 H).

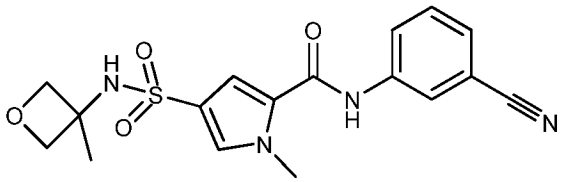
Соединение **54:** N-(3-циано-5-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Раствор 5-[(3-циано-5-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (924 мг, 2,57 ммоля) и 3-метил-3-оксетанамина (559 мг, 6,4 ммоля) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **54** (630 мг). Способ A, Rt: 1,52 минуты масса/заряд: 391,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 392,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,52-7,58 (м, 1 H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,93-7,98 (м, 1 H), 7,98-8,01 (м, 2 H), 10,46 (с, 1 H).

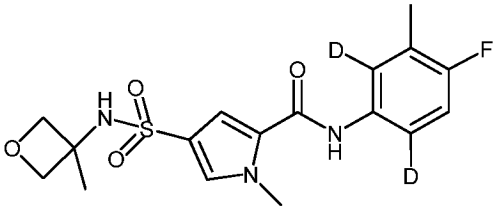
Соединение **55:** N-(3-цианофенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Добавляли по каплям 3-аминобензонитрил (360 мг, 3,0 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (752 мг, 3,1 ммоля) в толуоле (90 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2,5 часа, декантировали горячей и концентрировали in vacuo с получением неочищенного 5-[(3-цианофенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида. Добавляли раствор 3-метилоксетан-3-амина (0,271 г, 3,11 ммоля) в CH_3CN (10 мл, р.а. высушивали на молекулярных ситах) к перемешанному раствору 5-[(3-цианофенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1,00 г,

3,11 ммоля) в CH_3CN (40 мл, р.а. высушивали на молекулярных ситах). Добавляли DIPEA (1,07 мл, 6,21 моля) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Летучие вещества выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0 в качестве элюента. Необходимые фракции объединяли и выпаривали. Остаток перемешивали в CH_2Cl_2 (4 мл), отфильтровывали, промывали с помощью CH_2Cl_2 (3x) и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **55** (0,43 г). Способ A; Rt: 1,42 минуты. масса/заряд: 373,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 374,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,50-7,59 (м, 2 H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,85-8,10 (м, 2 H), 8,16-8,24 (м, 1 H), 10,00-10,67 (м, 1 H).

Соединение **56**: N-(2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

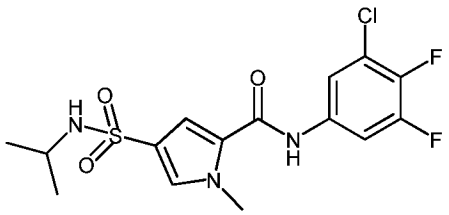


4-фтор-3-метиланилин (1386 мг, 11,075 ммоля), 1 M DCl (2075 мг, 11,075 ммоля) в 11 мл D_2O нагревали в микроволнах при 180°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой (50 мл), подщелачивали с помощью 1 M NaOH, разбавляли солевым раствором до тех пор, пока продукт не отделялся в виде масла, и экстрагировали с помощью Et_2O. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метиланилина (1068 мг) в виде светло-коричневого масла, которое применяли без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,09 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 4,79 (шир.с, 2 H), 6,75 (д, J=9,9 Гц, 1 H). 2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метиланилин (1068 мг, 8,40 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли по каплям в течение 5 минут к

раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (2033 мг, 8,40 ммоля) в толуоле (210 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 90 минут и концентрировали in vacuo с получением неочищенного 5-[(2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида в виде серого порошка, который применяли как есть. (2810 мг). Способ A,; Rt: 1,91 минуты масса/заряд: 331,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 332,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 2,30 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 4,05 (с, 3 H), 7,01 (д, J=9,2 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,57 (шир.с, 1 H). 3-Метил-3-оксетанамин (491 мг, 5,63 ммоля) и DIPEA (0,97 мл, 5,63 ммоля) добавляли к раствору 5-[(2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (750 мг, 2,25 ммоля) в дихлорметане (100 мл), и перемешивали в течение ночи, и концентрировали in vacuo при 50°C. Остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали дважды 1 M HCl, водой и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Раствор высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в теплом EtOAc (75 мл) и продукт кристаллизовали при добавлении гептана (350 мл). Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **56** (532 мг). Способ A, Rt: 1,56 минуты масса/заряд: 382,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 383,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 2,23 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 4,13 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,09 (д, J=9,5 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,94 (с, 1 H), 10,02 (с, 1 H).

Соединение **57**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



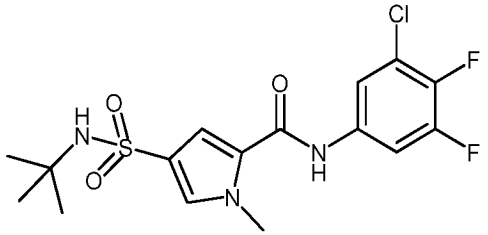
3-Хлор-4,5-дифторбензойную кислоту (1011 мг, 52,5 ммоля) растворяли в трет-бутиловом спирте (200 мл). Добавляли

триэтиламин (8 мл, 57,8 ммоля) с последующим добавлением дифенилфосфорилазида (14,74 г, 53,6 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане и снова с 10% CH_2Cl_2 в гептане до 100% CH_2Cl_2. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo с получением трет-бутил-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамата в виде белого порошка (10,68 г). Способ A. Rt: 2,09 минуты масса/заряд: 262,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 263,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,48 (с, 9 H), 7,37-7,57 (м, 2 H), 9,74 (с, 1 H). HCl (6 M в iPrOH) (20 мл, 120 ммоля) добавляли к трет-бутил N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамату (10,68 г, 40,5 ммоля), растворенному в дихлорметане (200 мл), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Белый твердый остаток растворяли в воде (100 мл), подщелачивали с помощью NaOH 1 M и экстрагировали с помощью простого эфира. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 3-хлор-4,5-дифторанилина (6,53 г) в виде бесцветного масла, которое хранили в атмосфере азота в темноте. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 5,53 (с, 2 H), 6,34-6,61 (м, 2 H).

3-Хлор-4,5-дифторанилин (3,43 г, 20,95 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли по каплям в течение 5 минут к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (5,07 г, 20,95 ммоля) в толуоле (525 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 90 минут и затем концентрировали in vacuo с получением неочищенного 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (7,83 г) в виде коричневого порошка, который применяли как есть. Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1002 мг, 2,58 ммоля) и изопропиламина (457 мг, 7,73 ммоля) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали 60 минут. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Бежевые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи с получением соединения **57** (706 мг). Способ

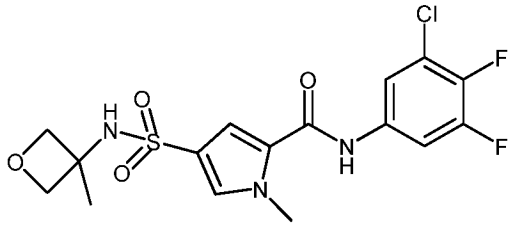
A, Rt: 1,88 минуты масса/заряд: 390,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 391,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,20-3,30 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,22 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,75-7,87 (м, 2 H), 10,29 (с, 1 H).

Соединение **58**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1008 мг, 2,59 ммоля), трет-бутиламина (569 мг, 7,78 ммоля) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали 60 минут. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Бежевые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи с получением соединения **58** (773 мг) Способ A: Rt: 1,95 минуты масса/заряд: 404,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 405,1 ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 3,91 (с, 3 H), 7,14 (с, 1 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 10,28 (с, 1 H).

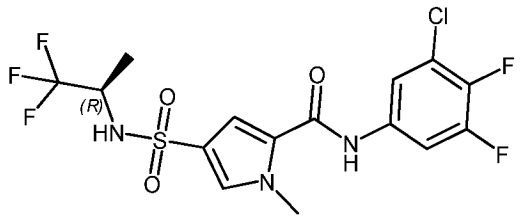
Соединение **59**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1,0 г, 2,57 ммоля), 3-метил-3-оксетанамина (560 мг, 6,43 ммоля) и ацетонитрила (100 мл) кипятили с обратным холодильником 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и разбавляли водой (350 мл). Продукт кристаллизовали, отфильтровывали и высушивали in vacuo в течение ночи с получением соединения **59** в виде бежевого порошка (677 мг).

Способ A, Rt: 1,77 минуты масса/заряд: 418,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,74-7,87 (м, 2 H), 7,98 (с, 1 H), 10,30 (с, 1 H).

Соединение **60**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



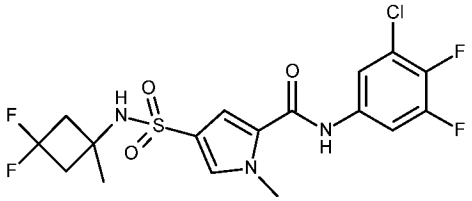
Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1008 мг, 2,59 ммоля), (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (1026 мг, 9,07 ммоля) в ацетонитриле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Бежевые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **60** (673 мг). Способ A Rt: 1,92 минуты масса/заряд: 444,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,83-4,01 (м, 4 H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,67 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,75-7,87 (м, 2 H), 8,19 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,32 (с, 1 H).

Альтернативный синтез соединения **60**

1-Метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (8,0 г, 26,7 ммоля), HATU (12,7 г, 33,3 ммоля), Et_3N (9,3 мл, 66,6 ммоля) и 3-хлор-4,5-дифторанилин (5,44 г, 33,3 ммоля) в DMF (30 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор подвергали непосредственно колоночной хроматографии на 330 г картридже Reveleris в системе Biotage с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и очищали снова тем же путем. Фракции, содержащие продукт, концентрировали, растворяли в теплом EtOAc и продукт кристаллизовали при добавлении гептана. Белые

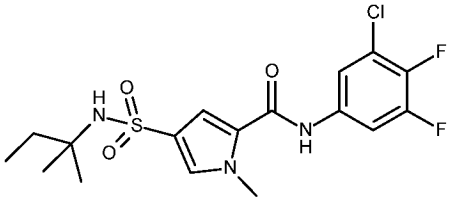
кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение выходных in vacuo при 50°C. Кристаллы (7,97 г) растворяли в теплом метаноле (150 мл) и продукт кристаллизовали при добавлении воды. Продукт отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи с получением соединения **60** (7,44 г). [α] 20 365= -9,5° (около 1,30 вес/объем %, MeOH). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 204,6°C.

Соединение **65**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-4-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



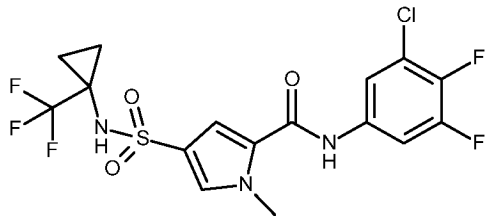
Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (622 мг, 1,69 ммоля), 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида (306 мг, 2,527 ммоля), DIPEA (0,87 мл, 5,06 ммоля) и ацетонитрила (100 мл) кипятили с обратным холодильником 60 минут. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали с помощью 1 M HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начинали наблюдать выпадение осадка. Смесь оставляли для растирания в течение ночи. Бежевые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **65** (473 мг). Способ A; Rt: 1,89 минуты. масса/заряд: 452,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 453,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 1,46 (с, 3 H), 2,44-2,59 (м, 2 H), 2,78-2,94 (м, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 5,89 (с, 1 H), 7,14 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,59 (дт, J=5,8, 2,4 Гц, 1 H), 7,65 (ддд, J=12,4, 6,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,64 (шир.с, 1 H).

Соединение **66**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-4-(1,1-диметилпропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (572 мг, 1,472 ммоля), трет-амиламина (327 мг, 3,68 ммоля) в ацетонитриле (75 мл) перемешивали 48 часов. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **66** (356 мг). Способ A; Rt: 2,09 минуты. масса/заряд: 418,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,12 (с, 6 H), 1,49 (к, J=1,0 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 7,01 (с, 1 H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,75-7,87 (м, 2 H), 10,28 (с, 1 H).

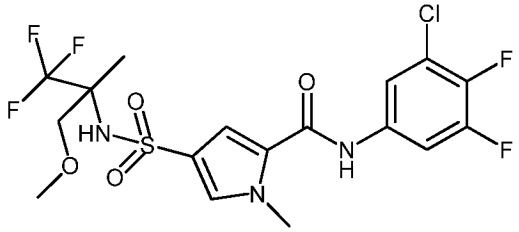
Соединение **72**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1274 мг, 3,28 ммоля), 1-(трифторметил)циклопропанамина (1000 мг, 7,99 ммоля) и триэтиламина (0,57 мл, 4,1 ммоля) в ацетонитриле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Равное количество 1-(трифторметил)циклопропанамина добавляли и реакционную смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1 M HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Очищенные фракции концентрировали с получением соединения **72** (42,4 мг) в виде порошка. Способ A; Rt: 1,95 минуты. масса/заряд: 456,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 457,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,22 (м, 4 H), 3,91 (с, 3 H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,74-7,86 (м, 2 H), 8,74 (с, 1 H), 10,30 (с, 1 H).

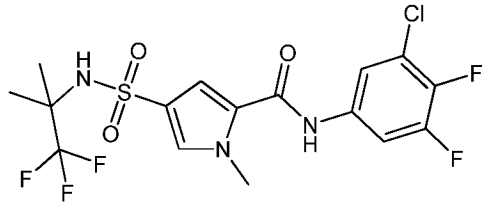
Соединение **73**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[[2,2,2-трифтор-1-(метоксиметил)-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (318 мг, 0,817 ммоля), 1,1,1-трифтор-3-метокси-2-метилпропан-2-амина гидрохлорида (237 мг, 1,23 ммоля) и триэтиламина (0,34 мл, 1,45 ммоля) в ацетонитриле (7 мл) нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (50 мл) и промывали с помощью 1 M HCl. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток кристаллизовали путем растворения в метаноле (5 мл) при добавлении воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **73** (17,8 мг). Способ A; Rt: 1,97 минуты. масса/заряд: 488,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 489,0. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 (с, 3 H), 3,23 (с, 3 H), 3,46 (с, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,74-7,89 (м, 2 H), 8,04 (с, 1 H), 10,34 (с, 1 H).

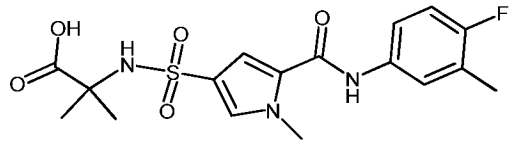
Соединение **96**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-

карбоксамид



2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламин (0,344 г, 2,71 ммоля) растворяли в пиридине (10 мл, высушивали на молекулярных ситах) в атмосфере N_2. Добавляли 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (0,5 г, 1,35 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь обрабатывали 1 М HCl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, затем насыщенным $NaHCO_3$, высушивали при помощи Na_2SO_4 и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и образованный осадок отфильтровывали и промывали с помощью CH_2Cl_2 (2×5 мл). Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0) и дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением соединения **96** (45 мг) в виде белого твердого вещества. Способ A; Rt: 2,03 минуты. масса/заряд: 457,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (с, 6 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,75-7,89 (м, 2 H), 8,08 (шир.с, 1 H), 10,33 (шир.с, 1 H).

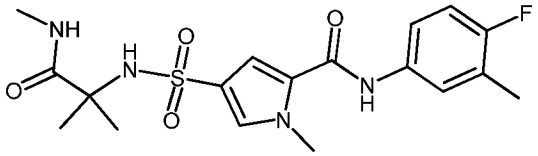
Соединение **61**: 2-[[5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]-2-метилпропионовая кислота



LiOH (0,567 г, 13,5 ммоля) растворяли в воде (20 мл) и по каплям добавляли к смеси соединения **49** (1,39 г, 3,38 ммоля) в MeOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 7 часов. Затем 1 н HCl (15 мл, 15,2 ммоля) добавляли по каплям. После 16 часов без перемешивания белый осадок отфильтровывали,

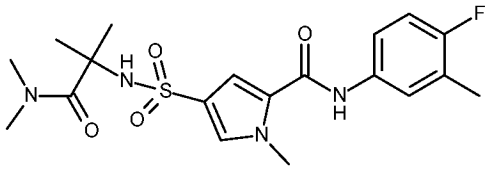
промывали с помощью раствора метанол/вода (2:1; 2×60 мл). Белое твердое вещество высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **61** (1,09 г). Способ A; Rt: 1,19 минуты. масса/заряд: 396,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (с, 6 H), 2,22 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 7,05-7,13 (м, 1 H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,45-7,55 (м, 2 H), 7,57-7,68 (м, 2 H), 10,01 (с, 1 H), 12,42-12,58 (м, 1 H).

Соединение **62**: 4-[[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]сульфамоил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



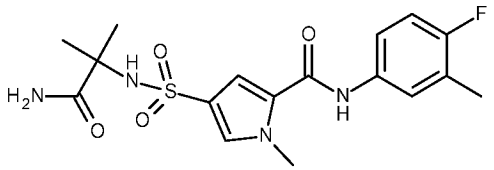
1,1'-Карбонилдиимидазол (CDI, 0,326 г, 2,013 ммоля) добавляли к перемешанному раствору соединения **61** (0,32 г, 0,805 ммоля) в ацетонитриле, высушенному на молекулярных ситах (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в запечатанной пробирке при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли метиламин (2 M в метаноле, 4,0 мл, 8,1 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часа при комнатной температуре. Растворитель и избыток метиламина удаляли и смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали и высушивали in vacuo с получением соединения **62** (221 мг) в виде белого твердого вещества. Способ A; Rt: 1,49 минуты. масса/заряд: 409,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 410,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (с, 6 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 2,53 (д, J=4,6 Гц, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 7,06-7,13 (м, 1 H), 7,27-7,30 (м, 1 H), 7,32-7,36 (м, 1 H), 7,43-7,48 (м, 1 H), 7,50-7,54 (м, 2 H), 7,61-7,66 (м, 1 H), 9,97-10,04 (м, 1 H).

Соединение **63**: 4-[[2-(диметиламино)-1,1-диметил-2-оксоэтил]сульфамоил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



1,1'-Карбонилдиимидазол (CDI, 0,149 г, 0,921 ммоля) добавляли к перемешиваемой смеси соединения **61** (0,366 г, 0,921 ммоля) в ацетонитриле в запечатанной пробирке в атмосфере N_2. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем добавляли еще (CDI, 0,224 г, 1,381 ммоля) и смесь дополнительно перемешивали в течение 2 часов. Добавляли избыток диметиламина (10 капель из сосуда под давлением). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 часов. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью AcCN (1×2 мл) и твердое вещество высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **63** (323 мг) в виде белого порошка. Способ A; Rt: 1,51 минуты. масса/заряд: 423,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 424,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, 100°C) δ ppm 1,39 (с, 6 H), 2,22 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 2,97 (с, 6 H), 3,91 (с, 3 H), 7,02 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,25 (д, J=1,8 Гц, 2 H), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,45-7,52 (м, 1 H), 7,58 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 9,74 (шир.с, 1 H).

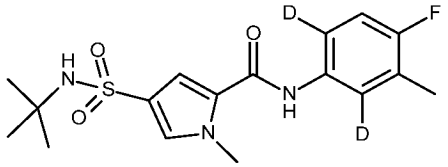
Соединение **64**: 4-[(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)сульфамоил]-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



1,1'-Карбонилдиимидазол (CDI, 0,295 г, 1,820 ммоля) добавляли к перемешиваемой смеси соединения **61** (0,289 г, 0,727 ммоля) в ацетонитриле в запечатанной пробирке в атмосфере N_2 и перемешивали 3 часа. Реакционную смесь по каплям добавляли к 7 M NH_3 в метаноле (25 мл). Растворитель выпаривали, оставляя

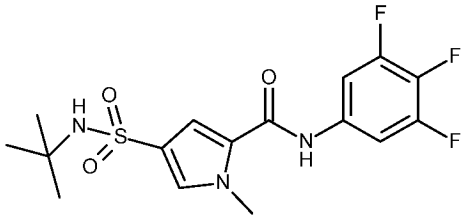
желтое масло, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции объединяли, и растворитель выпаривали, и высушивали in vacuo с получением соединения **64** (123 мг) в виде твердого вещества. Способ A; Rt: 1,44 минуты. масса/заряд: 395,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 396,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, 60°C) δ ppm 1,35 (с, 6 H), 2,22 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 6,91 (шир.с, 2 H), 7,02-7,08 (м, 1 H), 7,11 (шир.с, 1 H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,47-7,54 (м, 2 H), 7,61 (дд, J=7,4, 2,3 Гц, 1 H), 9,86 (шир.с, 1 H).

Соединение **67**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Трет-бутиламин (245 мг, 3,35 ммоля) добавляли к раствору 5-[(2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (372 мг, 1,116 ммоля) в ацетонитриле (25 мл) и перемешивали в течение ночи. Воду добавляли до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **67** (260 мг). Способ A; Rt: 1,76 минуты. масса/заряд: 368,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 369,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 2,22 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,06-7,11 (м, 2 H), 7,29 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,49 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

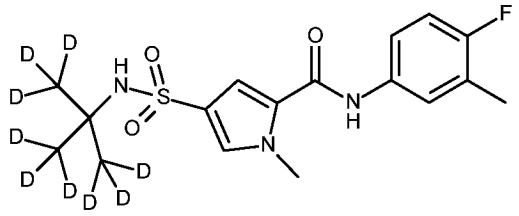
Соединение **68**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-1-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)пиррол-2-карбоксамид



Трет-бутиламин (498 мг, 6,806 ммоля) добавляли к раствору 1-метил-5-[(3,4,5-трифторфенил)карбамоил]пиррол-3-

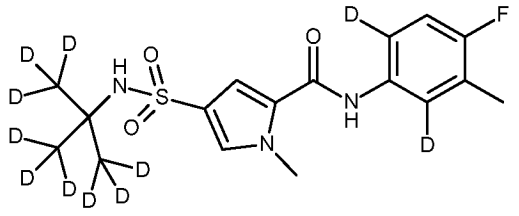
сульфонилхлорида (800 мг, 2,269 ммоля) в ацетонитриле (50 мл) и перемешивали 3 часа. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C. Способ A; Rt: 1,91 минуты. масса/заряд: 388,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 389,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 3,91 (с, 3 H), 7,14 (с, 1 H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,67 (дд, J=10,6, 6,6 Гц, 2 H), 10,30 (с, 1 H).

Соединение **69**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[2,2,2-тридейтерио-1,1-бис(тридейтериометил)этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



1,1,1,3,3,3-гексадейтерио-2-(тридейтериометил)пропан-2-амин (473 мг, 5,76 ммоля) добавляли к раствору 5-[(4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (635 мг, 1,92 ммоля) в ацетонитриле (43 мл) и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C. Способ A; Rt: 1,74 минуты. масса/заряд: 375,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 376,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,04-7,13 (м, 2 H), 7,29 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,47-7,56 (м, 2 H), 7,64 (дд, J=7,2, 2,5 Гц, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

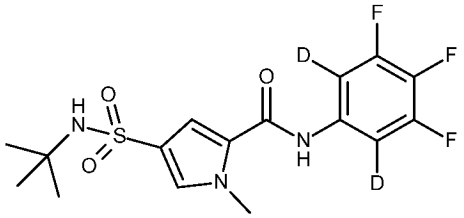
Соединение **70**: N-(2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[2,2,2-тридейтерио-1,1-бис(тридейтериометил)этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



1,1,1,3,3,3-гексадейтерио-2-(тридейтериометил)пропан-2-

амин (377 мг, 4,59 ммоля) добавляли к раствору 5-[(2,6-дидейтерио-4-фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (611 мг, 1,84 ммоля) в ацетонитриле (41 мл) и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C. Способ A; Rt: 1,82 минуты. масса/заряд: 377,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 378,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,05-7,12 (м, 2 H), 7,29 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

Соединение **71**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(2,6-дидейтерио-3,4,5-трифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Трет-бутиламин (331 мг, 4,53 ммоля) добавляли к раствору 5-[(2,6-дидейтерио-3,4,5-трифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (666 мг, 1,51 ммоля) (полученному подобно тому, как описано для синтеза соединения **56**, начиная с 3,4,5-трифторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина через 2,6-дидейтерио-3,4,5-трифтор-анилин) в ацетонитриле (30 мл) и перемешивали 1 час. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Осадок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ A; Rt: 1,89 минуты. масса/заряд: 389,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 391,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 3,91 (с, 3 H), 7,14 (с, 1 H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 10,30 (с, 1 H).

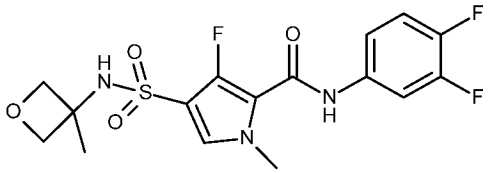
Синтез 3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты

Гидрид натрия (914 мг, 23,87 ммоля) добавляли к раствору этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (2885 мг, 18,36 ммоля) и йодометана (3888 мг, 23,9 ммоля) в сухом DMF (43 мл) и смесь перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь подкисляли с

помощью 1 M HCl и концентрировали. Остаток растворяли в растворе вода/EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл), промывали с помощью гептана и концентрировали с получением неочищенного этил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата в виде коричневой жидкости, которую применяли как есть. Хлорсульфоновую кислоту (1344 мг, 11,53 ммоля) растворяли в дихлорметане (50 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли неочищенный этил-3-фтор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (1880 мг) и реакционную смесь перемешивали 90 минут. Реакционную смесь концентрировали и коричневый остаточный порошок высушивали в течение 17 часов in vacuo при 50°C. (5-Этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-сульфоновая кислота, 2477 мг). Способ A; Rt: 0,76 минуты. масса/заряд: 250,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 251,0. Смесь неочищенной 5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-сульфоновой кислоты (2318 мг) в тионилхлориде (20 мл) нагревали при 80°C в течение 30 минут. Раствор концентрировали и остаток (содержащий этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат) растворяли в ацетонитриле (25 мл). Добавляли 3-метилоксетан-3-амин (3035 мг, 34,84 ммоля), растворенный в ацетонитриле (20 мл), и реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (200 мл), промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1900 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,52 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,15 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,27 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,57 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 8,28 (с, 1 H). Смесь этил-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1900 мг, 5,93 ммоля), гидроксида лития (426 мг,17,8 ммоля), THF (20 мл) и

дистиллированной воды (5 мл) перемешивали 210 минут при комнатной температуре. THF отгоняли и смесь нейтрализовали с помощью 1 M HCl (5,9 мл, 5,9 ммоля). Смесь экстрагировали с помощью 2-метилтетрагидрофурана (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный белый порошок высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C, (3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновая кислота, 1710 мг). Способ A; Rt: 0,68 минуты. масса/заряд: 290,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 292,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 4,15 (д, J=6,6 Гц, 2 H), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,52 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 13,11 (шир.с, 1 H).

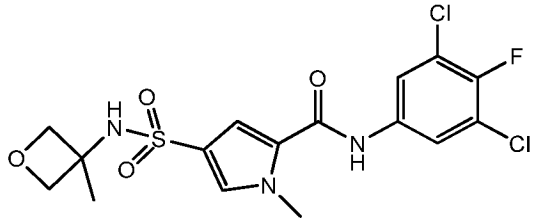
Соединение **74**: N-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Триэтиламин (0,19 мл,1,36 ммоля) добавляли к раствору 3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (133 мг, 0,57 ммоля) в DMF (1 мл) с последующим добавлением HATU (216 мг, 0,57 ммоля) и перемешивали 20 минут. Далее добавляли 3,4-дифторанилин (117 мг, 0,91 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, 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 и оставшийся белый порошок растворяли в теплом EtOAc (10 мл) и при добавлении гептана соединение кристаллизовалось. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo с получением соединения **74** (102 мг) Способ A; Rt: 1,62

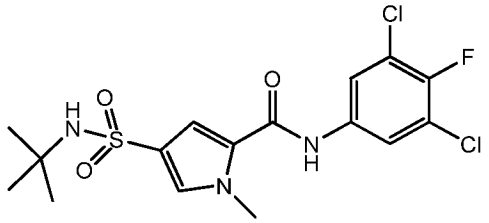
минуты. масса/заряд: 401,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 403,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,35-7,47 (м, 2 H), 7,51 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,75-7,87 (м, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 10,24 (с, 1 H).

Соединение **75**: N-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



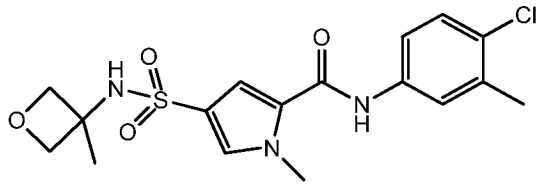
3,5-Дихлор-4-фторанилин (1534 мг, 8,5 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли к 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлориду (2063 мг, 8,52 ммоля) в толуоле (115 мл) при температуре возврата флегмы и кипятили с обратным холодильником 2 часа. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии и фильтрат концентрировали с получением неочищенного 5-[(3,5-дихлор-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида в виде неочищенного бежевого порошка, который применяли как есть.^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 3,96 (с, 3 H), 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,71-7,77 (м, 3 H), 8,78 (шир.с, 1 H). 3-Метил-3-оксетанамин (407,3 мг, 4,68 ммоля) добавляли к неочищенному 5-[(3,5-дихлор-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлориду (601 мг) в ацетонитриле (57 мл) и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду до тех пор, пока не начнется кристаллизация. Образовавшиеся белые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение 4 часов. Соединение **75** перекристаллизовывали из EtOAc при добавлении гептана. Белые кристаллы (346 мг) отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение выходных. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,95 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,99 (с, 1 H), 10,27 (с, 1 H). Способ A; Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 434,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 435,0.

Соединение **76**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Трет-бутиламин (450,6 мг, 6,16 ммоля) добавляли к неочищенному 5-[(3,5-дихлор-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлориду (792 мг) в ацетонитриле (75 мл) и перемешивали 2 часа. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **76** (517 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 3,91 (с, 3 H), 7,14 (с, 1 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,95 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 10,26 (с, 1 H). Способ A; Rt: 1,99 минуты. масса/заряд: 420,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 421,0.

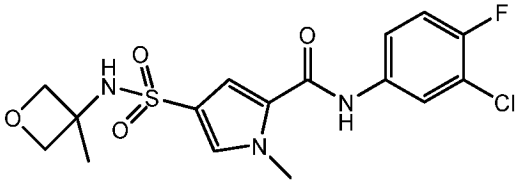
Соединение **77**: N-(4-хлор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



DIPEA (0,471 мл, 2,73 моля) добавляли к перемешиваемой смеси 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,000911 моля) и CH_3CN (5 мл) в атмосфере N_2. К полученному раствору добавляли 4-хлор-3-метиланилин (0,142 г, 1 ммоль), затем HATU (364 мг, 0,957 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и оставляли настаиваться в течение 2 часов. Продукт отфильтровывали, промывали с помощью CH_3CN (5x) и высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **77** (190 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,13 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,31-7,40 (м, 2 H), 7,54-6 7,62 (м, 2

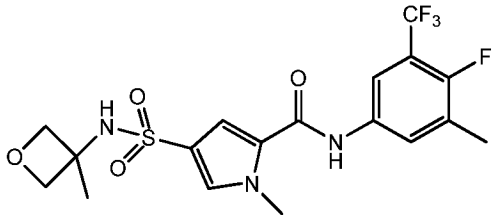
H), 7,73 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 10,08 (с, 1 H). Способ A; Rt: 1,70 минуты. масса/заряд: 396,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1.

Соединение **78**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



1-Метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (250 мг, 0,911 ммоля) и HATU (433 мг, 1,14 ммоля) растворяли в DMF (5 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли 3-хлор-4-фторанилин (265 мг, 1,8 ммоля) и DIPEA (0,471 мл, 2,73 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на оксиде кремния с использованием градиента гептан - EtOAc с получением соединения **78** в виде белого порошка после растирания в MeOH. Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 400,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 401,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,13 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1 H), 7,96 (шир.с, 1 H), 8,01 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1 H), 10,21 (с, 1 H).

Соединение **79**: N-[4-фтор-3-метил-5-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид

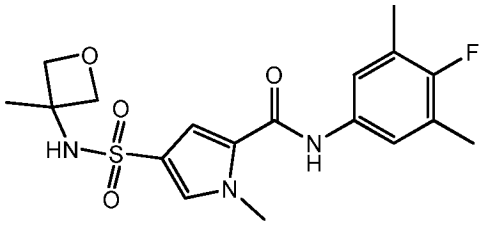


Соединение **79** (1,9 г) получали подобно тому, как описано для соединения **75**, с использованием 4-фтор-3-метил-5-(трифторметил)анилина вместо 3,5-дихлор-4-фторанилина.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 2,31 (д,

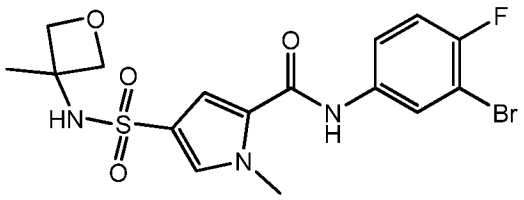
J=2,0 Гц, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,92-8,03 (м, 3 H), 10,25 (шир.с, 1 H). Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 448,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 192,0°C.

Соединение **80**: N-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



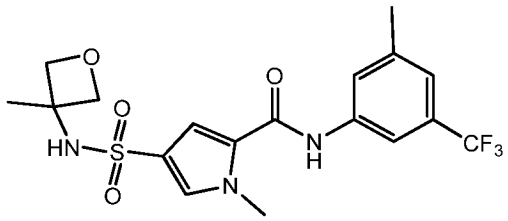
1-Метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (200 мг, 0,73 ммоля) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли HATU (0,35 г, 0,91 ммоля), а затем диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,19 ммоля). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 4-фтор-3,5-диметиланилин (0,2 г, 1,46 ммоля). Полученную смесь перемешивали в течение 24 часов и далее выливали на 10 мл льда. Смесь экстрагировали с использованием 2-Me-THF (3×10 мл). Объединенные органические составляющие промывали с помощью солевого раствора, высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0 - 0:100). Необходимые фракции концентрировали in vacuo и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **80** (130 мг): Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 394,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 2,21 (д, J=1,8 Гц, 6 H), 3,91 (с, 3 H), 4,13 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=6,6 Гц, 2 H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,94 (шир.с, 1 H), 9,94 (шир.с, 1 H).

Соединение **81**: N-(3-бром-4-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



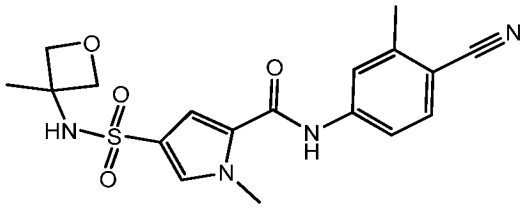
Соединение **81** (129 мг) получали, как описано для соединения **80**, с использованием 3-бром-4-фторанилина вместо 4-фтор-3,5-диметиланилина. Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 444,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,47-1,60 (м, 3 H), 3,83-3,99 (м, 3 H), 4,13 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,28-7,44 (м, 2 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,71 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,4 Гц, 1 H), 7,97 (шир.с, 1 H), 8,13 (дд, J=6,5, 2,5 Гц, 1 H), 10,20 (шир.с, 1 H).

Соединение **82**: 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-N-[3-метил-5-(трифторметил)фенил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



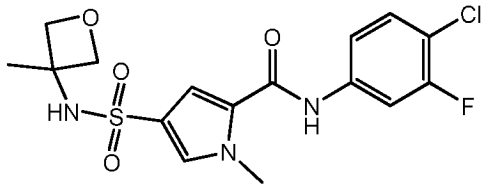
Соединение **82** (167 мг) получали, как описано для соединения **80**, с использованием 3-метил-5-трифторметиланилина вместо 4-фтор-3,5-диметиланилина. Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 430,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 431,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 2,39 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,26 (с, 1 H), 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,84 (с, 1 H), 7,90-8,08 (м, 2 H), 10,24 (шир.с, 1 H).

Соединение **83**: N-(4-циано-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-илсульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **83** (76 мг) получали, как описано для соединения **80**, с использованием 4-амино-2-метилбензонитрила вместо 4-фтор-3,5-диметиланилина. Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 387,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 388,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,48-1,59 (м, 3 H), 2,46 (с, 3 H), 3,87-3,98 (м, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,40 (д, J=2,0 6 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,69-7,77 (м, 2 H), 7,86 (с, 1 H), 7,98 (шир.с, 1 H), 10,32 (шир.с, 1 H).

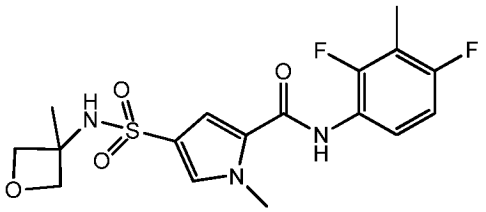
Соединение **84**: N-(4-хлор-3-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



1-Метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (200 мг, 0,729 ммоля) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли триэтиламин (0,405 мл, 2,92 ммоля) и HATU (360 мг, 0,95 ммоля). Через 10 минут добавляли 4-хлор-3-фторанилин (212 мг, 1,46 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и нагревали при 50°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли еще 4-хлор-3-фторанилин (424 мг, 2,92 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (50 мл) и фильтровали. Образованный осадок фильтровали и твердое вещество промывали водой. Фильтрат хранили в течение 42 часов и образованный осадок фильтровали и промывали водой. Твердые вещества объединяли и дополнительно очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%) с получением соединения **84** в виде белого твердого

вещества. Белое твердое вещество растирали в метаноле (5 мл), фильтровали и высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением соединения **84** (119 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,45-7,67 (м, 3 H), 7,68-8,56 (м, 2 H), 10,30 (шир.с, 1 H). Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 400,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 401,1.

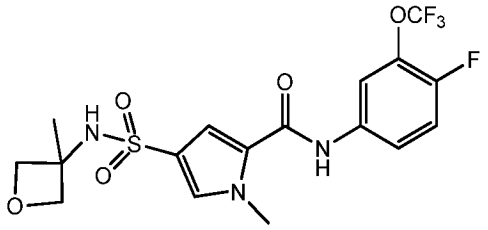
Соединение **85**: N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



2,4-Дифтор-3-метиланилин (0,306 г, 2,14 моля) растворяли в ацетонитриле (50 мл, 0,957 моля), добавляли 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (0,645 г, 2,35 ммоля) и Et_3N (0,891 мл, 6,41 ммоля). HATU (0,975 г, 2,57 ммоля) добавляли за один раз. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 80 часов. Растворитель удаляли, добавляли воду (1×50 мл), и смесь промывали солевым раствором (1×5 мл), и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали при помощи Na_2SO_4 и растворитель удаляли при помощи выпаривания. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции объединяли и выпаривали. Полученное твердое вещество кристаллизовали выпариванием раствора ацетонитрил/H_2O, осадок отфильтровывали, промывали водой (2 мл) и высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **85**. Способ A; Rt: 1,55 минуты. масса/заряд: 398,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 2,18 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 4,13 (с, 2 H), 4,59 (с, 2 H), 7,07 (тд, J=9,0, 1,8 Гц, 1 H), 7,28-7,39 (м, 2 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,00 (шир.с, 1 H),

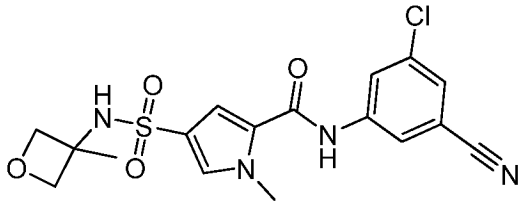
9,95 (шир.с, 1 H).

Соединение **86**: N-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **86** (127 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **80**, с использованием 4-фтор-3-(трифторметокси)анилина вместо 4-фтор-3,5-диметиланилина. Способ B, Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 450,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 451,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,45-7,53 (м, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,68-7,77 (м, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,99-8,07 (м, 1 H), 10,29 (шир.с, 1 H).

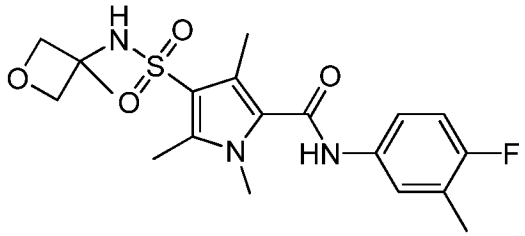
Соединение **87**: N-(3-хлор-5-цианофенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **87** получали подобно тому, как описано для соединения **75**, с использованием 3-амино-5-хлорбензонитрила вместо 3,5-дихлор-4-фторанилина. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали водой. Серый порошок растворяли в этилацетате (300 мл) и промывали водным раствором HCl (1 н., 50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), и выпаривали досуха, и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 50°C с получением соединения **87** (867 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 407,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 408,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,38 (д,

J=1,8 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,74 (дд, J=2,0, 1,3 Гц, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 8,10-8,13 (м, 1 H), 8,15 (т, J=2,0 Гц, 1 H), 10,42 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 209,4°C.

Соединение **88**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1,3,5-триметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид

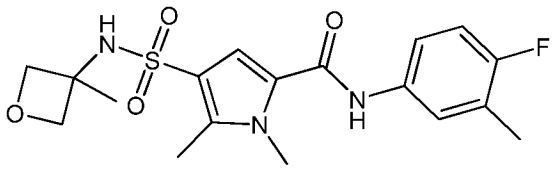


Этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат (1000 мг, 5,52 ммоля) добавляли в 5 порциях к хлорсульфоновой кислоте (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь медленно добавляли к ледяной воде (50 мл) с последующей экстракцией с помощью CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного этил-4-хлорсульфонил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилата (510 мг) в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании.

Неочищенный этил-4-хлорсульфонил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат (500 мг) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли 3-метил-3-оксетанамин (622,9 мг, 7,15 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×50 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и выпаривали до получения коричневого клейкого масла. Масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением этил-1,3,5-триметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (100 мг) в виде белого твердого вещества. Способ B; Rt: 0,83 минуты. масса/заряд: 329,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 330,1. Этил-1,3,5-триметил-4-[(3-метилоксетан-3-

ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли NaOH (1 M в H_2O, 0,61 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 часов. NaOH (1 M в H_2O, 0,61 мл) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали при 80°C в течение 64 часов. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры. Добавляли триэтиламина гидрохлорид (222 мг, 1,61 ммоля), реакционную смесь выпаривали досуха и дополнительно выпаривали с толуолом (2×20 мл) с получением остатка, который применяли как есть. Полученный остаток растворяли в DMF (5 мл). Добавляли триэтиламин (0,23 мл, 1,654 ммоля) и HATU (150,9 мг, 0,397 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 4-Фтор-3-метиланилин (124 мг, 0,99 ммоля) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов. Реакционную смесь вливали в воду. Темно-коричневый осадок фильтровали и промывали водой. Фильтрат экстрагировали с помощью Me-THF (2×20 мл) и EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, объединяли с темно-коричневым осадком, высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали. Полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100% и метанол в CH_2Cl_2 от 0 до 2%) с получением соединения **88** (17,2 мг) в виде порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,49 (с, 3 H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 2,28 (с, 3 H), 2,43 (с, 3 H), 3,56 (с, 3 H), 4,12 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,46-7,54 (м, 1 H), 7,61 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,78 (шир.с, 1 H), 10,09 (с, 1 H). Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 408,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 409,1.

Соединение **89**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1,5-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид

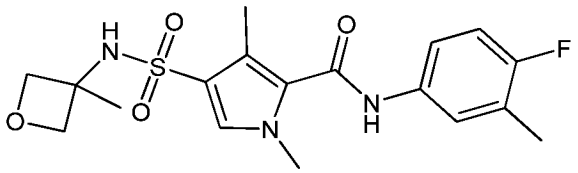


Этил-1,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксилат (2,5 г, 14,95 ммоля) добавляли по каплям к хлорсульфоновой кислоте (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь медленно добавляли к ледяной воде с последующей экстракцией с помощью CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного этил-4-хлорсульфонил-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилата (2,9 г) в виде светло-фиолетового порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 2,54 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 4,28 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 7,30 (с, 1 H). Неочищенный этил-4-хлорсульфонил-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилат (1500 мг, 5,65 ммоля) растворяли в ацетонитриле (15 мл). Основание Хунига (2,4 мл, 14,1 ммоля) и 3-метил-3-оксетанамин (639 мг, 7,33 ммоля) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (2×50 мл) и EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Полученный неочищенный этил-1,5-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (1,8 г) использовали как есть. Способ B; Rt: 0,77 минуты. масса/заряд: 315,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 316,1. Неочищенный этил-1,5-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (1800 мг, 5,689 ммоля) растворяли в метаноле (8 мл), добавляли LiOH (720 мг, 30,1 ммоля) в воде (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха и дополнительно выпаривали с толуолом (2×50 мл) с получением бежевого порошка. Половину полученного выше порошка растворяли в DMF (10 мл). Добавляли триэтиламина гидрохлорид (2349 мг, 17,1 ммоля), триэтиламин (1,19 мл) и HATU (1298 мг, 3,41 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 4-Фтор-3-метиланилин (712 мг, 5,688 ммоля) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь

выливали в воду и твердые вещества фильтровали и промывали водой с получением бежевого твердого вещества, которое очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%) с получением соединения **89** в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 394,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,50 (с, 3 H), 2,22 (д, J=1,6 Гц, 3 H), 2,43 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,11 (д, J=6,5 Гц, 2 H), 4,59 (д, J=6,1 Гц, 2 H), 6 7,08 (т, J=9,3 Гц, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,49-7,54 (м, 1 H), 7,63 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 9,94 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 186,6°C.

Соединение **90**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид

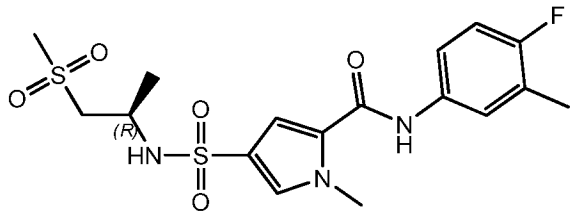


Этил-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилат (1,3 г, 7,78 ммоля) добавляли по каплям к хлорсульфоновой кислоте (5,2 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 1,5 часа. Реакционную смесь медленно добавляли к ледяной воде с последующей экстракцией с помощью CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного этил-4-хлорсульфонил-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилата (1300 мг) в виде коричневого масла. Неочищенный этил-4-хлорсульфонил-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилат (1,3 г, 4,89 ммоля) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли 3-метил-3-оксетанамин (852 мг, 9,79 ммоля) с последующим добавлением основания Хунига (2,11 мл, 12,23 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали. Твердые вещества промывали с помощью CH_2Cl_2 и отбрасывали. Фильтрат выпаривали и остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле этилацетат в гептане от 0 до 100% с получением этил-

1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (302 мг) в виде клейкого масла. Способ B; Rt: 0,79 минуты. масса/заряд: 315,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 316,1. Этил-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (302 мг, 0,955 ммоля) растворяли в THF (40 мл) и добавляли LiOH (114,3 мг, 4,77 ммоля) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Метанол (20 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще LiOH (5 экв.) в воде и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 42 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха и дополнительно выпаривали с толуолом (2×50 мл). Остаток использовали как есть на следующей стадии. Полученный остаток растворяли в DMF (10 мл). Добавляли триэтиламина гидрохлорид (1575 мг, 11,4 ммоля), триэтиламин (0,663 мл, 4,7 ммоля) и HATU (435 мг, 1,15 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 4-Фтор-3-метиланилин (239 мг, 1,91 ммоля) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Воду добавляли к реакционной смеси и смесь экстрагировали с помощью 2-метил-THF. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали с получением коричневого масла. Масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением клейкого светло-коричневого масла. Соединение **90** очищали с использованием препаративной LC (Hypersyl C_{18} BDS-3 мкм, 100×4,6 мм), подвижная фаза (NH_4HCO_3 0,2% в воде, метанол), необходимые фракции объединяли и выпаривали досуха, растворяли в метаноле и выпаривали досуха. После высушивания in vacuo получали соединение **90** в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (с, 3 H), 2,23 (д, J=1,6 Гц, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H), 4,11 (д, J=6,5 Гц, 2 H), 4,61 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 6 7,11 (т, J=9,3 Гц, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,47-7,53 (м, 1 H),

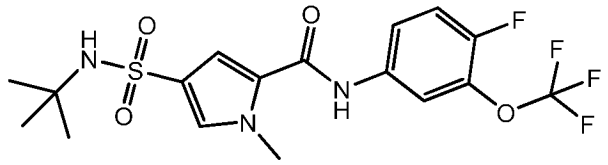
7,62 (дд, J=6,9, 2,4 Гц, 1 H), 7,88 (шир.с, 1 H), 10,09 (с, 1 H). Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 394,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 160,5°C.

Соединение **97**: N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-1-метил-2-(метилсульфонил)этил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-[(4-Фтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (0,269 г, 0,813 ммоля) перемешивали в ацетонитриле (50 мл). Et_3N (0,339 мл, 2,44 ммоля) и (2*R*)-1-метилсульфонилпропан-2-амин (0,123 г, 0,895 ммоля) добавляли в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 22 часов и затем концентрировали. Соединение осаждали из CH_2Cl_2/MeOH (4 мл, 3:1). Осадок отфильтровывали, промывали CH_2Cl_2 (2×3 мл) и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **97** (123 мг). Способ A; Rt: 1,47 минуты. масса/заряд: 430,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 431,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, 80°C) δ ppm 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 2,22 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 2,94 (с, 3 H), 3,10-3,17 (м, 1 H), 3,27-3,34 (м, 1 H), 3,71-3,81 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,04 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 2 H), 7,46-7,52 (м, 2 H), 7,59 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1 H), 9,80 (шир.с, 1 H).

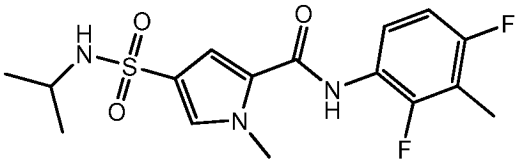
Соединение **98**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



4-Фтор-3-(трифторметокси)анилин (991 мг, 5,08 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли к 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлориду (1,23 г, 5,079 ммоля) в толуоле

(65 мл) при температуре возврата флегмы и кипятили с обратным холодильником 2 часа. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии и концентрировали с получением неочищенного 5-[[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида в виде бежевого порошка, который использовали как есть. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 3,97 (с, 3 H), 7,27-7,35 (м, 1 H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,57 (ддд, J=9,0, 4,0, 2,6 Гц, 1 H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,87-7,94 (м, 1 H), 8,79 (шир.с, 1 H). Трет-бутиламин (342,7 мг, 4,69 ммоля) добавляли к неочищенному 5-[[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлориду (626 мг) в ацетонитриле (52 мл) и перемешивали 2 часа. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение 4 часов. Способ A; Rt: 1,90 минуты. масса/заряд: 436,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 437,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 3,91 (с, 3 H), 7,12 (с, 1 H), 7,33 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,48 (с, 1 H), 7,54 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,69-7,77 (м, 1 H), 7,98-8,07 (м, 1 H), 10,28 (с, 1 H).

Соединение **99**: N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



4-(Изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту (0,426 г, 1,73 моля) растворяли в ацетонитриле (40 мл). Добавляли Et_3N (0,962 мл, 6,92 ммоля) и 2,4-дифтор-3-метиланилин (0,342 г, 1,9 ммоля). Затем за один раз добавляли HATU (0,789 г, 2,08 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 80 часов. Раствору позволяли остыть и добавляли воду (2×50 мл) и солевой раствор (5 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл) и высушивали при помощи Na_2SO_4. Растворитель выпаривали, оставляя желтое

масло, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан от 0/100 до 100/0). Полученное твердое вещество растворяли в кипящем 2-пропаноле (1,5 мл) и по каплям добавляли воду (1,5 мл) в процессе кипения. Раствору позволяли остыть. Через 90 мин. белый осадок отфильтровывали, промывали с помощью раствора 2-пропанол/вода (2×1 мл) и высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **99** в виде белых кристаллов. Способ A; Rt: 1,72 минуты. масса/заряд: 370,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 371,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, 80°C) δ ppm 1,06 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 2,18 (т, J=1,9 Гц, 3 H), 3,33 (дт, J=13,0, 6,6 Гц, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 6,85 (шир.с, 1 H), 7,00 (тд, J=8,9, 1,8 Гц, 1 H), 7,25 (с, 1 H), 7,37 (м, J=8,8, 8,8, 6,2 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 9,62 (шир.с, 1 H)

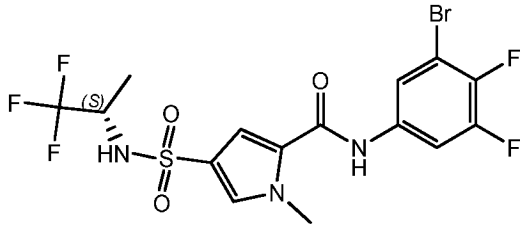
Синтез 1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты

Метил-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (5 г, 21,04 ммоля) растворяли в ацетонитриле (50 мл). К раствору добавляли диизопропилэтиламин (9,06 мл, 52,6 ммоля) с последующим добавлением (*S*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (3,57 г, 31,6 ммоля) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и его промывали HCl (2×150 мл). Органические составляющие высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного метил-1-метил-4-[[(*1S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (6,6 г), который применяли как есть. Метил-1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (6,6 г, 19,7 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (56 мл). К этому добавляли гидроксид лития (1,655 г, 69,1 ммоля) в дистиллированной воде (7,5 мл) с последующим добавлением метанола (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали до тех пор, пока не оставалась только вода, и добавляли дополнительно дистиллированную воду (15 мл). Смесь нейтрализовали

хлористоводородной кислотой (1 М, водн.). Полученную смесь экстрагировали с использованием 2-метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (5,34 г).

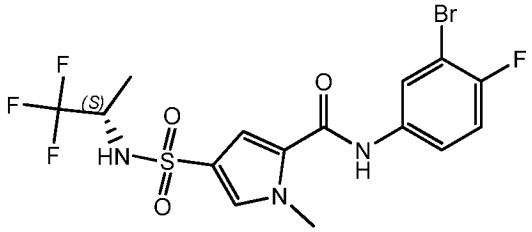
Соединения **100-105** получали подобно тому, как описано для соединения **80**, с использованием 1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты вместо 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты и соответствующего анилина вместо 4-фтор-3,5-диметиланилина. После добавления анилина смесь перемешивали при 50°C в течение 6 часов вместо 24 часов при комнатной температуре.

Соединение **100**: N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



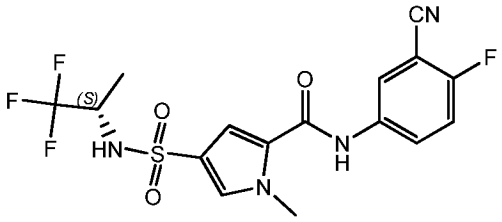
Неочищенное соединение **100** очищали с помощью хроматографии на силикагеле гептан-EtOAc от 100/0 до 0/100. Продукт кристаллизовали из простого диизопропилового эфира (15 мл)/iPrOH (3,5 мл). Полученный продукт отфильтровывали, промывали с помощью простого диизопропилового эфира (3x) и высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **100** (251 мг). Способ A; Rt: 1,98 минуты. масса/заряд: 489,8 $(M-H)^-$ Точная масса: 491,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,84-4,00 (м, 4 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,80-7,93 (м, 2 H), 8,20 (шир.с, 1 H), 10,31 (шир.с, 1 H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ ppm -138,51 - -138,34 (м, 1 F), -133,99 - -133,81 (м, 1 F), -76,07 (д, J=7,9 Гц, 3 F). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 199,0°C.

Соединение **101**: N-(3-бром-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Неочищенное соединение **101** перемешивали в CH_2Cl_2 (5 мл), отфильтровывали и промывали при помощи CH_2Cl_2 (1x). Продукт (0,289 г) кристаллизовали из iPrOH-H_2O 3/1 (6 мл), отфильтровывали, промывали при помощи iPrOH-H_2O 3/1 (3x) и высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **101** (70 мг). Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 470,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 471,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,88-3,96 (м, 4 H), 7,33-7,41 (м, 2 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,71 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,11-8,28 (м, 2 H), 10,21 (с, 1 H).

Соединение **102**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Неочищенное соединение **102** перемешивали в CH_2Cl_2 (5 мл), отфильтровывали и промывали при помощи CH_2Cl_2 (2x). Продукт кристаллизовали из iPrOH (12,5 мл) + H_2O (2,5 мл), отфильтровывали, промывали при помощи iPrOH-H_2O 4/1 (2x) и iPrOH и высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **102** (93 мг). Способ B; Rt: 0,97 минуты. масса/заряд: 417,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 418,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,84-3,99 (м, 4 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,64 (шир.с, 1 H), 7,97-8,04 (м, 1 H), 8,22 (дд+шир.с, J=5,7, 2,6 Гц, 2 H), 10,38 (шир.с, 1 H).

Альтернативный синтез соединения **102**

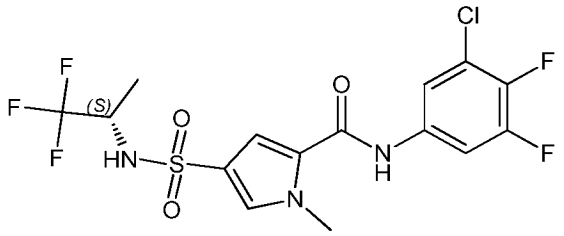
Метил-1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-

метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (5 г, 15,9 ммоля) растворяли в сухом тетрагидрофуране (50 мл) под слоем азота. 5-Амино-2-фторбензонитрил (2,82 г, 20,68 ммоля) добавляли и смесь охлаждали в ванне с ледяной водой при перемешивании в атмосфере азота. Бис(триметилсилил)амид лития (1 М в толуоле, 47,73 мл, 47,73 ммоля) добавляли по каплям в течение периода 10 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, при этом продолжали охлаждать.

2 дополнительных эквивалента бис(триметилсилил)амида лития (1 М в толуоле, 31,82 мл, 31,82 ммоля) добавляли по каплям в течение периода 10 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, при этом продолжали охлаждать. Дополнительный эквивалент бис(триметилсилил)амида лития (1 М в толуоле, 15,9 мл, 15,9 ммоля) добавляли по каплям в течение периода 5 минут. Далее смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (150 мл / водн.) и полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×150 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (200 мл), высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и смесь загружали на подушку из сухого диоксида кремния (330 г). Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0 - 0:100). Необходимые фракции собирали и концентрировали in vacuo с получением слегка красного порошка. Порошок перекристаллизовывали из MeOH/воды. Полученные кристаллы собирали на фильтр, ополаскивали водой и простым диизопропиловым эфиром и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **102** (3,92 г) в виде ярко-белого порошка. [α]20 589=+2,7° (около 0,96 вес/объем %, MeOH). [α]20 589=+21,8° (около 0,37 вес/объем %, DMF). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 213,4°C. SFC анализ: AD-H 250 мм × 4,6 мм, расход: 5 мл/мин., подвижная фаза: 10-55% MeOH (содержащий 0,2% $iPrNH_2$) при доле 14,5%, до 50% и удержанием в течение 2,55 мин. при 50%, температура: 40°C. Соединение **102** (первое

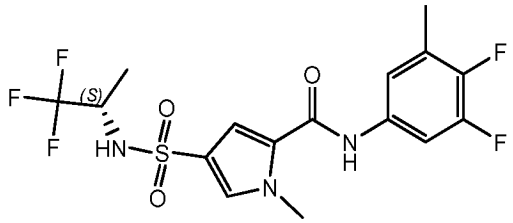
элюирование), не содержащее обнаруживаемого соединения **157** (второе элюирование). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, *J*=7,0 Гц, 3 H), 3,88-3,97 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 7,37 (д, *J*=1,9 Гц, 1 H), 7,53 (т, *J*=9,2 Гц, 1 H), 7,67 (д, *J*=1,9 Гц, 1 H), 8,01 (ддд, *J*=9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1 H), 8,19 (шир.с, 1 H), 8,22 (дд, *J*=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 10,39 (шир.с, 1 H).

Соединение **103**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Неочищенное соединение **103** растирали с нагреваемым до температуры возврата флегмы CH_2Cl_2 (10 мл). Суспензию охлаждали до комнатной температуры, твердые вещества фильтровали и промывали при помощи CH_2Cl_2 (2 мл) с получением соединения **103** (308 мг) в виде белого твердого вещества после сушки in vacuo при 50°C. Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 444,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,85-3,98 (м, 4 H), 7,36 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,75-7,87 (м, 2 H), 8,19 (шир.с, 1 H), 10,33 (шир.с, 1 H).

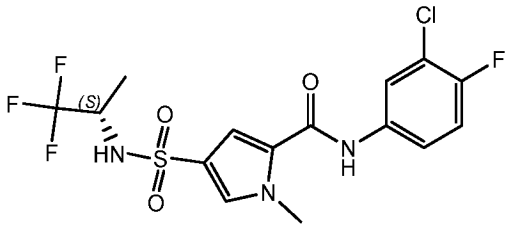
Соединение **104**: N-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-1-метил-4-{[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Неочищенное соединение **104** растирали с нагреваемым до температуры возврата флегмы CH_2Cl_2 (10 мл). Суспензию охлаждали до комнатной температуры, твердые вещества фильтровали и промывали при помощи CH_2Cl_2 (2 мл) с получением соединения **104**

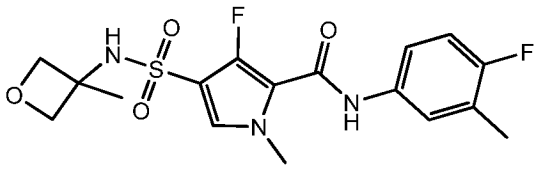
(481 мг) в виде белого твердого вещества после сушки in vacuo при 50°C. Способ B; Rt: 1,08 минуты. масса/заряд: 424,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 425,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,28 (д, J=2,0 Гц, 3 H), 3,86-3,98 (м, 4 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,38-7,44 (м, 1 H), 7,62 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=12,9, 7,1, 2,4 Гц, 1 H), 8,16 (шир.с, 1 H), 10,15 (с, 1 H).

Соединение **105**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Неочищенное соединение **105** растирали с нагреваемым до температуры возврата флегмы CH_2Cl_2 (10 мл). Суспензию охлаждали до комнатной температуры, твердые вещества фильтровали и промывали при помощи CH_2Cl_2 (2 мл). Полученное твердое вещество растирали с теплым ацетонитрилом, смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества фильтровали и к полученному фильтрату добавляли воду (3 мл) для образования белого твердого вещества, которое фильтровали и промывали водой с получением соединения **105** в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,08 минуты. масса/заряд: 426,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,87-3,98 (м, 4 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,60-7,70 (м, 2 H), 8,01 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1 H), 8,16 (шир.с, 1 H), 10,23 (с, 1 H).

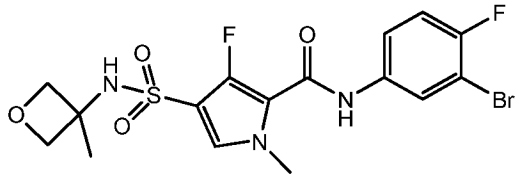
Соединение **94**: 3-фтор-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Раствор Et_3N (0,179 мл, 1,29 ммоля) в DMF (1,9 мл) добавляли к 3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-

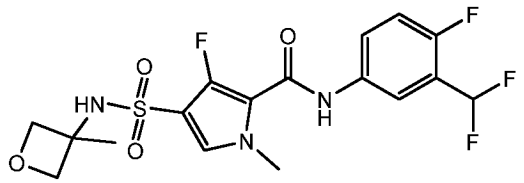
ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоте (125 мг, 0,428 ммоля), HATU (204 мг, 0,535 ммоля), 4-фтор-3-метиланилину (107 мг, 0,857 ммоля) и перемешивали в течение ночи. Раствор подвергали колоночной хроматографии с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Соединение **94** (78 мг) получали в виде белого порошка после сушки in vacuo при 50°C. Способ A; Rt: 1,66 минуты. масса/заряд: 397,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 2,23 (д, J=1,5 Гц, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,65 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,43-7,51 (м, 2 H), 7,59 (дд, J=7,0, 2,4 Гц, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 10,01 (с, 1 H).

Соединение **106**: N-(3-бром-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **106** (131 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 3-бром-4-фторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. Способ A; Rt: 1,73 минуты. масса/заряд: 463,8 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1 H), 7,51 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,64 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,08 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 10,20 (с, 1 H).

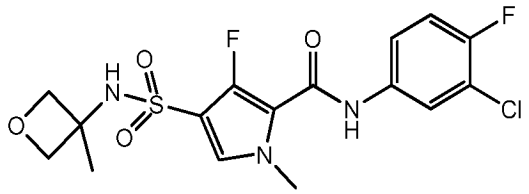
Соединение **107**: N-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **107** (149 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 3-(дифторметил)-4-

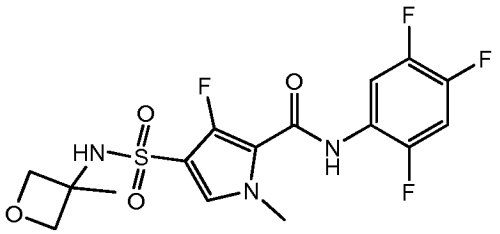
фторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. Способ A; Rt: 1,63 минуты. масса/заряд: 334,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 435,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,18 (д, J=6,6 Гц, 2 H), 4,65 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,04-7,43 (м, 2 H), 7,51 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 1 H), 8,01 (дд, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 10,26 (с, 1 H).

Соединение **108**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **108** (149 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. Способ A; Rt: 1,70 минуты. масса/заряд: 417,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,51 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,60 (ддд, J=9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1 H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 10,22 (с, 1 H).

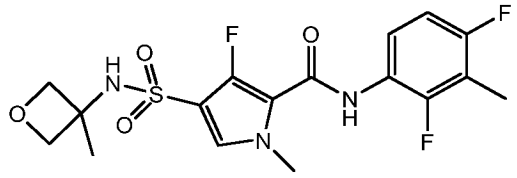
Соединение **109**: 3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-N-(2,4,5-трифторфенил)-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **109** (35 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 2,4,5-трифторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Способ A; Rt: 1,56 минуты. масса/заряд: 420,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 421,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,53 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,67 (тд, J=10,6, 7,3 Гц, 1 H),

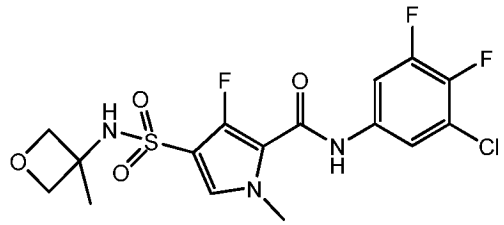
7,80-7,90 (м, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 9,79 (с, 1 H).

Соединение **110**: N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



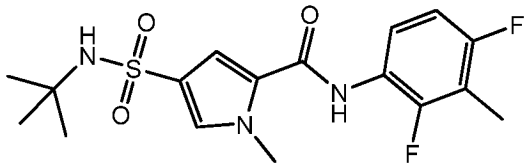
Соединение **110** (90 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 2,4-дифтор-3-метил-анилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. Способ A; Rt: 1,68 минуты. масса/заряд: 415,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 2,15-2,22 (м, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,65 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,06 (тд, J=9,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,46-7,56 (м, 2 H), 8,30 (с, 1 H), 9,63 (с, 1 H).

Соединение **111**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



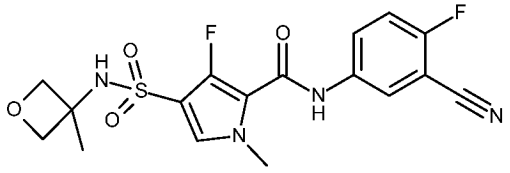
Соединение **111** (46 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 3-хлор-4,5-дифторанилина вместо 4-фтор-3-метиланилина. Смесь перемешивали в течение ночи при 65°C вместо комнатной температуры. Способ A; Rt: 1,80 минуты. масса/заряд: 435,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 437,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,54 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,70-7,80 (м, 2 H), 8,32 (с, 1 H), 10,30 (с, 1 H).

Соединение **112:** 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



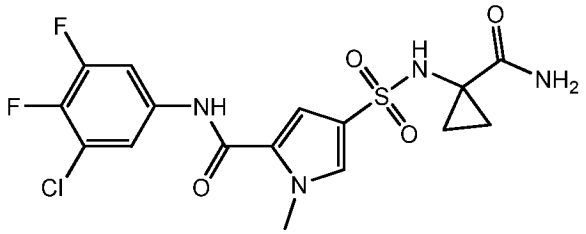
5-[(2,4-Дифтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (полученный подобно тому, как описано для 5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида, с использованием 2,4-дифтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина; 0,25 г, 0,72 ммоля) перемешивали в ацетонитриле (20 мл). DIPEA (0,494 мл, 2,87 ммоля) и трет-бутиламин (0,152 мл, 1,43 ммоля) добавляли в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в запечатанной пробирке при 80°C в течение 5 часов и дополнительно при комнатной температуре дополнительные 80 часов. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в (CH_2Cl_2/MeOH (5 мл, 90:10), и очищали с помощью хроматографии на силикагеле [EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0], и дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии. Полученное твердое вещество растирали с гептаном/простым диизопропиловым эфиром (4:1, 2,5 мл). Образованную суспензию фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали с помощью гептана/простого диизопропилового эфира (4:1, 5 мл) и высушивали при 50°C in vacuo с получением соединения **112** (120 мг) в виде белого твердого вещества. Способ A; Rt: 1,71 минуты. масса/заряд: 384,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H), 2,18 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 7,05 (тд, J=8,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,12 (с, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,34 (тд, J=8,7, 6,3 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 9,89 (с, 1 H).

Соединение **113:** N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **113** (43 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 4-фтор-3-метиланилина, но при этом перемешивали 24 часа при 65°C и 48 часов при 100°C. Остаток после колоночной хроматографии кристаллизовали из ацетонитрила (10 мл) при добавлении воды. Кристаллы высушивали в течение ночи при 50°C in vacuo. Способ A; Rt: 1,44 минуты. масса/заряд: 409,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 410,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,18 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,48-7,58 (м, 2 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,16 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 10,34 (с, 1 H).

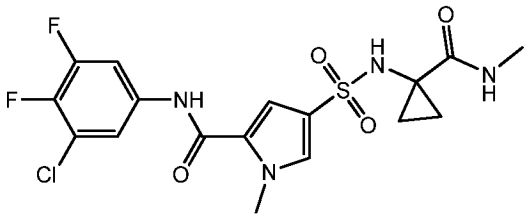
Соединение **114**: 4-[(1-карбамоилциклопропил)сульфамоил]-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-1-аминоциклопропанкарбоксилат (1,016 г, 6,7 ммоля) растворяли в сухом дихлорметане (50 мл) и сухом DIPEA (3,08 мл) в атм. N_2. Добавляли 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (полученный подобно тому, как описано для соединения **57**, 1,65г, 4,47 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли сухой DMF (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 22 часов. Затем смесь промывали с помощью 1 M HCl (50 мл). Слои разделяли, осадок 1 отфильтровывали и промывали при помощи CH_2Cl_2 (10 мл). Органический слой высушивали при помощи Na_2SO_4 и фильтрат выпаривали с получением остатка 1. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой высушивали при помощи Na_2SO_4 и фильтрат выпаривали с получением остатка 2. Остатки 1, 2 и осадок 1 объединяли с получением метил-1-[[5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]циклопропанкарбоксилата (2,0 г). Материал растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 1 M NaOH (13,4 мл,

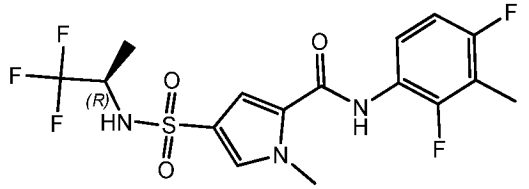
13,4 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов. Через 8 часов добавляли THF (6 мл) и смесь дополнительно перемешивали в течение 18 часов. Затем смесь последовательно перемешивали при 50°C в течение 9 часов, при комнатной температуре в течение 80 часов, при 50°C в течение 8 часов и 18 часов при комнатной температуре. Метанол/THF отгоняли и смесь экстрагировали с помощью Et_2O. Слои разделяли и 1 M HCl (14 мл) добавляли к водному слою. Водный слой экстрагировали с помощью MeTHF. Органический слой выпаривали с получением 1-[[5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]циклопропанкарбоновой кислоты в виде желтого остатка (1164 мг), который использовали как есть. Материал (700 мг, 16,1 ммоля) перемешивали в CH_3CN (50 мл), добавляли CDI (654 мг, 40,3 ммоля) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в запечатанной пробирке в течение 2,5 часа [наблюдали белый осадок]. Затем добавляли за один раз NH_3 (0,4 M в THF, 80,7 мл, 32,3 ммоля). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение более чем 80 часов. Растворитель выпаривали и желтый остаток растворяли в EtOAc (80 мл). Раствор промывали с помощью 1 M HCl (50 мл) и насыщенного раствора NaCl (5 мл). Слои разделяли и органический слой высушивали с помощью Na_2SO_4. Растворитель выпаривали и бежевый остаток перемешивали в теплом растворе CH_3CN. Суспензию отфильтровывали, оставляя белый осадок на фильтре. Отфильтрованный осадок промывали при помощи CH_3CN и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **114** (319 мг) Способ A; Rt: 1,56 минуты. масса/заряд: 431,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,05. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,94-0,99 (м, 2 H), 1,10-1,18 (м, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 6,87 (шир.с, 1 H), 7,21 (шир.с, 1 H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-7,87 (м, 2 H), 8,20 (шир.с, 1 H), 10,29 (шир.с, 1 H).

Соединение **115**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-{[1-(метилкарбамоил)циклопропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



1-[[5-[(3-Хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]циклопропанкарбоновую кислоту (364 мг, 0,839 ммоля) перемешивали в сухом CH_3CN (30 мл). После добавления CDI (340 мг, 2,1 ммоля) смесь становилась раствором. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в запечатанной пробирке в течение 2,5 часа. Затем метиламин (2 M в THF, 12 мл, 24 ммоля) добавляли за один раз. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь перемешивали в течение 80 часов. Растворитель отгоняли и остаток растворяли в 5 мл CH_2Cl_2/MeOH (90:10) и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0. Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали с получением соединения **115** (199 мг). Способ A; Rt: 1,60 минуты. масса/заряд: 445,0 $(M-H)^-$ 447,0 $(M+H)^+$ Точная масса: 446,10. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,91-0,98 (м, 2 H), 1,08-1,15 (м, 2 H), 2,55 (д, J=4,6 Гц, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,41 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 8,14 (шир.с, 1 H), 10,31 (шир.с, 1 H).

Соединение **116**: N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид

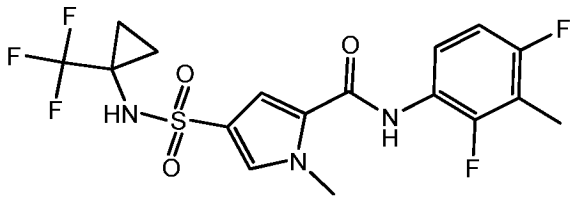


5-[(2,4-Дифтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (310 мг, 0,89 ммоля), полученный подобно тому, как описано для синтеза соединения **57**, с использованием 2,4-

дифтор-3-метил-анилина (251 мг, 2,22 ммоля) перемешивали в сухом CH_3CN (25 мл). (2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (251 мг, 2,22 ммоля) добавляли в атм. N_2 при комнатной температуре. Смесь перемешивали в запечатанной пробирке при 75°C в течение 42 часов. Затем реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (8 мл) и образованный осадок отфильтровывали и промывали с помощью раствора вода/CH_3CN (10 мл 5:1). Полученное красное твердое вещество суспендировали в кипящем простом диизопропиловом эфире (3 мл) и 2-пропанол (2 мл) добавляли по каплям. Смесь оставляли отстаиваться в течение 90 мин. и затем фильтровали. Осадок промывали простым диизопропиловым эфиром/2-пропанолом (4:1, 6 мл) и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **116** в виде слегка красно-фиолетового твердого вещества (240 мг) Способ A; Rt: 1,71 минуты. масса/заряд: 424,0 $(M-H)^-$ 426,0 $(M+H)^+$ Точная масса: 425,08. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,18 (с, 3 H), 3,87-3,97 (м, 4 H), 7,07 (тд, J=9,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,31-7,39 (м, 2 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,18 (шир.с, 1 H), 9,95 (с, 1 H).

Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 206,64°C.

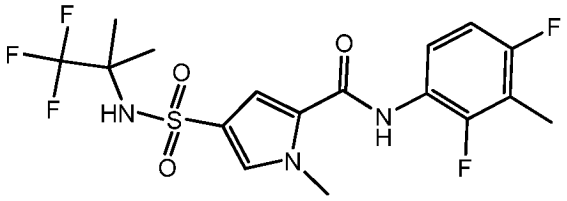
Соединение **117**: N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-[(2,4-Дифтор-3-метилфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (310 мг, 0,89 ммоля) перемешивали в сухом ацетонитриле (25 мл) и сухом DIPEA (0,61 мл, 3,56 ммоля). 1-(Трифторметил)циклопропанамин (222 мг, 1,78 ммоля) добавляли в атм. N_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в запечатанной пробирке при 75°C в течение 24 часов и 110 часов при 95°C. Затем добавляли 1 экв. 1-(трифторметил)циклопропанамина и смесь перемешивали при 95° в

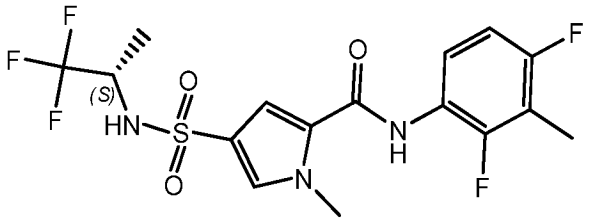
течение 24 часов. Растворитель выпаривали, оставляя желтое масло, которое растворяли в CH_2Cl_2/метаноле (80/20; 5 мл) и очищали с помощью флэш-хроматографии [Biotage Isolera 1//GraceResolve оксид кремния 12 г//EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0]. Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали, оставляя твердое вещество, окрашенное в красный цвет, которое растворяли в кипящей смеси 2 мл простого диизопропилового эфира и 3 мл CH_3CN. Раствору позволяли остыть при перемешивании. Через 45 мин. образованный осадок отфильтровывали и промывали один раз его собственным фильтратом и в конце с помощью 2 мл простого диизопропилового эфира. Белое твердое вещество высушивали in vacuo при 50°C. Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 436,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 437,08. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08-1,22 (м, 4 H), 2,18 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 7,07 (тд, J=9,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,34 (тд, J=8,8, 6 6,2 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,76 (шир.с, 1 H), 9,95 (с, 1 H).

Соединение **118**: N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



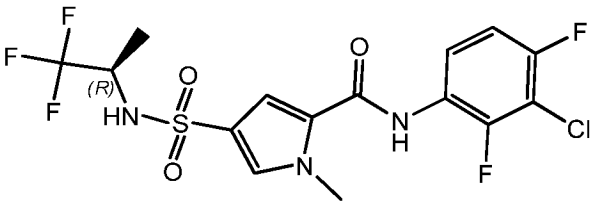
Соединение получали подобно тому, как получали соединение **117**, с использованием 2,5 экв. 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амина вместо 1-(трифторметил)циклопропанамина. Реакционную смесь перемешивали в запечатанной пробирке при 75°C в течение 18 часов и в течение 80 часов при 95°C. Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 438,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 439,10. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (с, 6 H), 2,19 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,06 (тд, J=9,0, 1,4 Гц, 1 H), 7,28-7,39 (м, 2 H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 6 8,05 (шир.с, 1 H), 9,94 (с, 1 H) Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 164,23°C.

Соединение **119**: N-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение получали подобно тому, как получали соединение **117**, с использованием (2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-амина вместо 1-(трифторметил)циклопропанамина, реакционную смесь перемешивали в запечатанной пробирке в течение 42 часов при 95°C. Затем реакционную смесь концентрировали и добавляли воду (8 мл) и образованный осадок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **119** в виде порошка. Способ A; Rt: 1,71 минуты. масса/заряд: 424,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 425,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,18 (с, 3 H), 3,87-3,98 (м, 4 H), 7,06 (тд, J=8,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,30-7,40 (м, 2 H), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,16 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 9,92 (с, 1 H) Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 207,52°C.

Соединение **120**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-[(3-Хлор-2,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (900 мг, 2,44 ммоля), полученный подобно тому, как описано для синтеза соединения **57**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина (3,5г, 14,46 ммоля), перемешивали в сухом CH_3CN (10 мл). (2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (689 мг, 6,1 ммоля) добавляли в условиях атм. N_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в запечатанной пробирке при 85°C

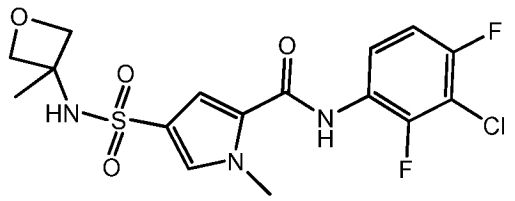
в течение 6 часов и оставляли отстаиваться в течение 18 часов. Растворитель выпаривали и красный остаток суспендировали в DCM. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C. Фильтрат концентрировали до тех пор, пока не начиналось выпадение осадка. Образованный осадок отфильтровывали. Объединенные осадки перекристаллизовывали в DIPE/ACN (1:1; 6 мл), оставляли перемешиваться в течение 2 часов, затем оставляли отстаиваться в течение 18 часов, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C. Фильтрат оставляли настаиваться в течение 18 часов. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C. Полученное белое твердое вещество перекристаллизовывали в DIPE/ACN (1:1; 4 мл), оставляли перемешиваться в течение 2 часов, затем оставляли отстаиваться в течение 18 часов, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C. 2 твердых вещества объединяли (394 мг). Способ A; Rt: 1,85 минуты. масса/заряд: 444,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,03. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,85-4,00 (м, 4 H), 7,30-7,41 (м, 2 H), 7,53 (тд, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,97 (шир.с, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

Альтернативный синтез соединения **120:**

Метил-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (6,61 г, 21,03 ммоля) и 3-хлор-2,4-дифторанилин (4,13 г, 25,2 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл) и смесь перемешивали и охлаждали на водяной бане со льдом. В течение периода 5 минут бис(триметилсилил)амид лития в толуоле (63,1 мл, 1 M, 63,1 ммоля) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, при этом продолжали охлаждать. Добавляли еще 2 экв. бис(триметилсилил)амида лития в толуоле (42,1 мл, 1 M, 42,1 ммоля) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили с использованием хлорида аммония (насыщ./200 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×250 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (250 мл),

высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением коричневого порошка. Порошок кристаллизовали дважды из смеси метанол/вода. Осадок собирали на стеклянном фильтре. Полученный порошок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (от 100:0 до 0:100). Полученный остаток снова кристаллизовали из смеси метанол/вода. Белые кристаллы собирали на стеклянный фильтр и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **120** (3,03 г) в виде белого порошка. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 217,6°C.

Соединение **121**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-[(3-Хлор-2,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (900 мг, 2,44 ммоля), полученный подобно тому, как описано для синтеза соединения 57, 3-хлор-2,4-дифторанилин (3,5 г, 14,46 ммоля) перемешивали в сухом CH_3CN (10 мл). 3-Метилоксетан-3-амин (255 мг, 2,93 ммоля) добавляли в условиях атм. N2. Реакционную смесь перемешивали в запечатанной пробирке при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель выпаривали. Остаток перемешивали в CH_2Cl_2. Образованный осадок отфильтровывали [фракция 1]. Фильтрат выпаривали, и остаток растворяли в CH_2Cl_2/MeOH (9/1, 5 мл), и очищали с помощью флэш-хроматографии [Biotage Isolera 1//GraceResolve оксид кремния 12 г//EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0]. Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали, при этом оставалось белое твердое вещество, которое перекристаллизовывали в простом диизопропиловом эфире/CH3CN (1:1; 6 мл), оставляли перемешиваться в течение 2 часов, затем оставляли отстаиваться в течение 18 часов, отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением белого порошка, который объединяли с фракцией

1. Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 418,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,05,1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,31-7,38 (м, 2 H), 7,53 (тд, J=8,7, 5,8 6 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,98 (шир.с, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

Синтез метил-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилата

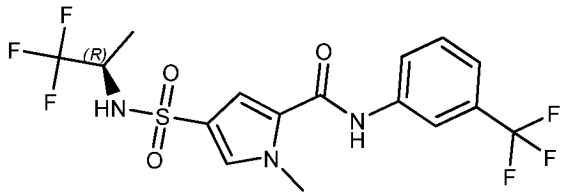
Хлорсульфоновую кислоту (200 мл, 3,01 моля) охлаждали до 0°C и к данной перемешивающейся жидкости добавляли метил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (75 г, 538,97 ммоля) по каплям. После добавления смеси позволяли достичь комнатной температуры. Затем смесь перемешивали в течение дополнительного часа. Полученную смесь по каплям добавляли к перемешанной механическим путем водоледяной смеси (2500 мл) с контролем температуры, поддерживая температуру ниже 5°C. Был образован белый осадок. Осадок собирали на стеклянный фильтр и его промывали холодной водой (1000 мл). Полученный белый порошок высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением метил-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилата (99 г) в виде ярко-белого порошка.

Синтез метил-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата

Метил-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (15 г, 63,11 ммоля) загружали в пробирку для использования под давлением и его растворяли в ацетонитриле (150 мл). К раствору добавляли диизопропилэтиламин (27,2 мл, 157,8 ммоля) с последующим добавлением (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (10,7 г, 94,7 ммоля). Пробирку для использования под давлением продували азотом и закрывали. Затем его перемешивали на предварительно нагретой масляной бане при 80°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуре и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в дихлорметане (500 мл) и его промывали с помощью HCl (1 М/водн./2×250 мл). Органические составляющие высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением метил-

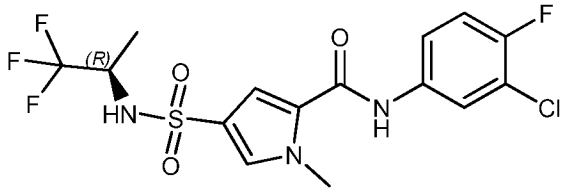
1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата в виде желтоватого порошка (18 г).

Соединение **122:** 1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]-N-[3-(трифторметил)фенил]пиррол-2-карбоксамид



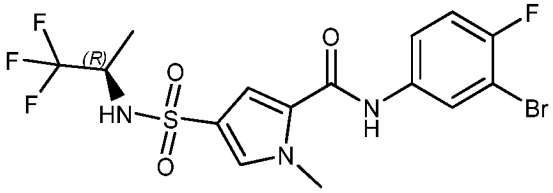
В 100 мл круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, помещали метил-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (1 г, 3,18 ммоля), безводный THF (40 мл) и 3-аминобензотрифторид (666 мг, 4,14 ммоля). Сосуд запечатывали и помещали в ванну с ледяной водой и в него медленно добавляли LHMDS (9,6 мл 1 М раствора в THF) при помощи шприца (примерная скорость 2 мл/мин.). Преобразование в продукт наблюдали через 30 мин. при 0°C. Насыщ. водн. хлорид аммония добавляли для гашения реакции. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь разделяли с помощью этилацетата (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали (сульфат магния), твердые вещества удаляли с помощью фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт частично очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от дихлорметана до этилацетата. Растворитель лучших фракций удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество перекристаллизовывали в смеси этанол/вода. (1228 мг) Способ B; Rt: 1,92 минуты. масса/заряд: 442,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 443,10. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,86-3,92 (м, 1 H), 3,94 (с, 3 H), 7,33-7,47 (м, 2 H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 8,11-8,24 (м, 2 H), 10,34 (с, 1 H).

Соединение **123:** N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



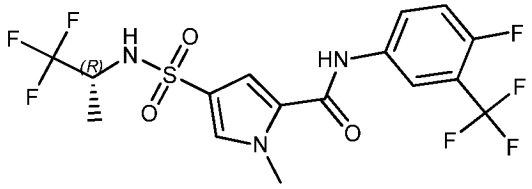
В 100 мл круглодонную колбу, оснащенную магнитными мешалками, помещали метил-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (1 г, 3,18 ммоля), безводный THF (40 мл) и 3-хлор-4-фторанилин (602,1 мг, 4,136 ммоля). Колбу запечатывали и помещали в ванну с ледяной водой и в нее медленно добавляли LHMDS (9,6 мл 1 М раствора в THF/этилбензоле) при помощи шприца (примерная скорость 2 мл/мин.). Преобразование в продукт наблюдали через 30 мин. при 0°C. Насыщ. водн. хлорид аммония добавляли для гашения реакции. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь разделяли с помощью этилацетата (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали (сульфат магния), твердые вещества удаляли с помощью фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенные вещества частично очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от дихлорметана до этилацетата. Растворитель наилучших фракций удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из iPrOH (772 мг). Способ A; Rt: 1,79 минуты. масса/заряд: 426,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,04. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,85-4,01 (м, 1 H), 3,94 (с, 3 H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1 H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,99-8,09 (м, 1 H), 8,14-8,24 (м, 2 H), 10,36 (с, 1 H).

Соединение **124:** N-(3-бром-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



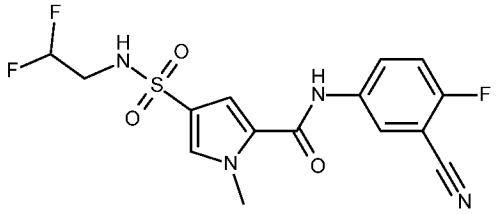
Соединение **124** (598 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **123**, с использованием 3-бром-4-фторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина. Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 472,0 $(M-H)^-$ 960(2M+18) Точная масса: 471,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,84-3,99 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,32-7,41 (м, 2 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,70 (ддд, 6 J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,11-8,20 (м, 2 H), 10,21 (с, 1 H).

Соединение **125**: N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **125** (664 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **123**, с использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина (740,9 мг, 4,136 ммоля) вместо 3-хлор-4-фторанилина. Способ B; Rt: 1,96 минуты. масса/заряд: 460,0 $(M-H)^-$ 479,2(M+18) Точная масса: 461,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,04 Гц, 3 H) 3,87-3,98 (м, 1 H) 3,93 (с, 3 H) 7,40 (т, J=9,13 Гц, 1 H) 7,38 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 7,65 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 7,68 (ддд, J=9,02, 4,40, 2,64 Гц, 1 H) 8,03 (дд, J=6,82, 2,64 Гц, 1 H) 8,17 (д, J=8,80 Гц, 1 H) 10,28 (с, 1 H).

Соединение **126**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[(2,2-дифторэтил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



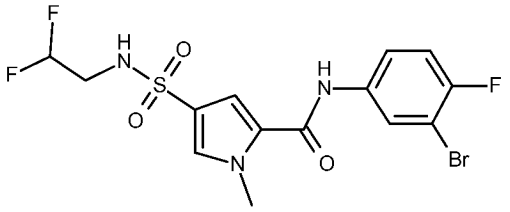
4-(Хлорсульфонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (полученный способом, описанным для синтеза 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты) (5,0, 21,0 ммоля) растворяли в ацетонитриле (50 мл). К нему

добавляли диизопропилэтиламин (9,06 мл, 52,6 ммоля) с последующим добавлением 2,2-дифторэтиламина (1,93 г, 23,1 ммоля) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и его промывали с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты (2×150 мл, 1 н.). Органические составляющие высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-4-(2,2-дифторэтилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (5,4 г) в виде светло-коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании, и использовали как есть. Метил-4-(2,2-дифторэтилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (5,4 г, 19,1 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл). К нему добавляли водный раствор гидроксида лития (0,69 г, 28,7 ммоля) в дистиллированной воде (7 мл) и получали мутную смесь. Затем добавляли метанол (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре и при 60°C в течение 1 часа. К ней добавляли гидроксид лития (0,458 г, 19,1 ммоля). Реакционную смесь дополнительно нагревали при 60°C в течение 3 часов.

Затем смесь концентрировали с сохранением ~5 мл водного раствора и дополнительно добавляли 15 мл дистиллированной воды. Затем ее нейтрализовали с использованием точного количества хлористоводородной кислоты (47,8 мл, 47,83 ммоля/1 М/водн./). Полученную смесь экстрагировали с использованием метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 4-(2,2-дифторэтилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (4,88 г) в виде белого порошка, который применяли как есть. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,15 (тдд, J=15,4, 15,4, 6,4, 4,0 Гц, 2 H), 3,88 (с, 3 H), 5,99 (тт, J=55,7, 4,2 Гц, 1 H), 6,98 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,84 (т, J=6,4 Гц, 1 H). 4-(2,2-Дифторэтилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту (500

мг, 1,77 ммоля), и 5-амино-2-фторбензонитрил (0,5 г, 3,54 ммоля), и HATU (0,81 г, 2,12 ммоля) растворяли в DMF (2,5 мл), содержащем диизопропилэтиламин (1, 22 мл, 7,08 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 20 до 80%). Необходимые фракции объединяли, и выпаривали с сохранением ~50 мл растворителя, и добавляли 20 мл простого диэтилового эфира. Образованный осадок фильтровали и промывали простым диэтиловым эфиром с получением соединения **126** (412 мг) в виде белого твердого вещества. Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 385 $(M-H)^-$ Точная масса: 386,07, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,20 (тд, J=15,3, 4,0 Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 6,02 (тт, J=55,7, 4,0 Гц, 1 H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,93 (шир.с, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,36 (шир.с, 1 H).

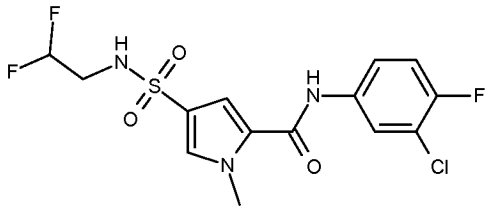
Соединение **127**: N-(3-бром-4-фторфенил)-4-[(2,2-дифторэтил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **127** (452 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **126** , с использованием 3-бром-4-фторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила на последней стадии. Способ B; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 438 $(M-H)^-$ Точная масса: 438,98. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,20 (тд, J=15,3, 4,0 Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 6,02 (тт, J=55,5, 4,0 Гц, 1 H), 7,34-7,39 (м, 2 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,70 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 7,88 (шир.с, 1 H), 8,14 (дд, J=6,5, 2,5 Гц, 1 H), 10,21 (шир.с, 1 H).

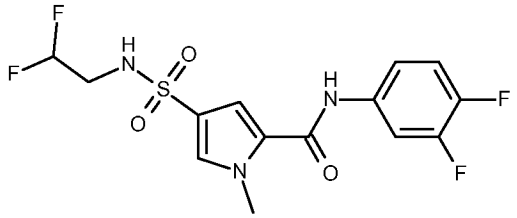
Соединение **128**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-[(2,2-

дифторэтил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



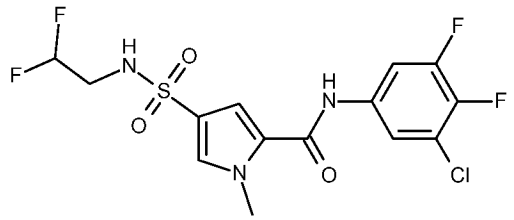
Соединение **128** (372 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **126**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила на последней стадии. Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 394 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,03. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,20 (тд, J=15,3, 4,0 Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 6,02 (тт, J=55,7, 4,0 Гц, 1 H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,61-7,69 (м, 2 H), 7,89 (шир.с, 1 H), 8,02 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1 H), 10,22 (шир.с, 1 H).

Соединение **129**: 4-[(2,2-дифторэтил)сульфамоил]-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



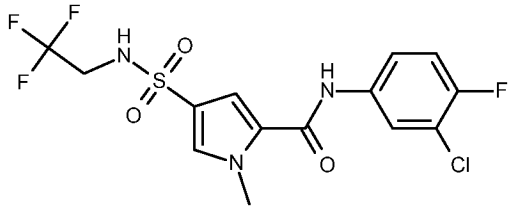
Соединение **129** (371 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **126**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила на последней стадии. Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 378 $(M-H)^-$ Точная масса: 379,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,20 (тд, J=15,2, 4,1 Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 6,02 (тт, J=55,5, 4,0 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,41 (дт, J=10,3, 9,0 Гц, 1 H), 7,46-7,53 (м, 1 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,79-7,94 (м, 2 H), 10,24 (шир.с, 1 H).

Соединение **130**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-4-[(2,2-дифторэтил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **130** синтезировали подобно тому, как описано для соединения **126.** На последней стадии использовали 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорид (синтез описан в синтезе соединения **57**) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила и время реакции составило 18 часов вместо 66 часов. Реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: этилацетат в гептане от 0 до 100% и от 30 до 50%). Самые чистые фракции объединяли и хранили как есть в течение 66 часов. Белые осадки фильтровали и промывали с помощью гептана с получением белого твердого вещества. Твердые вещества растворяли в метаноле и концентрировали досуха с получением белого порошка, который растирали в теплом метаноле (3 мл) и охлаждали до комнатной температуры. Белые твердые вещества фильтровали и промывали метанолом с получением соединения **130** (131 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 412 $(M-H)^-$ Точная масса: 413,02. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,20 (тд, J=15,3, 4,0 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 6,02 (тт, J=55,7, 4,0 Гц, 1 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,49-8,27 (м, 4 H), 10,31 (шир.с, 1 H).

Соединение **131**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид

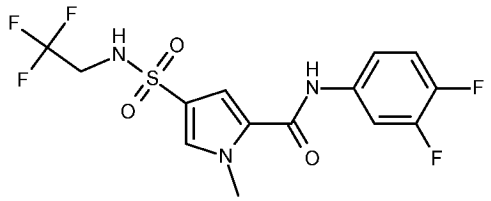


4-(Хлорсульфонил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (полученный способом, описанным для синтеза 1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты)

(5,0 г, 21,0 ммоля) растворяли в ацетонитриле (50 мл). К нему добавляли DIPEA (9,06 мл, 52,6 ммоля) с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтиламина (2,29 г, 23,1 ммоля) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и его промывали с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты (2×150 мл, 1 н.). Органические составляющие высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-1-метил-4-(2,2,2-трифторэтилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (5,3 г) в виде светло-коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании, и использовали как есть. Метил-1-метил-4-(2,2,2-трифторэтилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (5,3 г, 17,65 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли раствор гидроксида лития (0,634 г, 26,5 ммоля) в дистиллированной воде (7 мл) и получали мутную смесь. Затем добавляли метанол (3 мл) и смесь становилась прозрачной. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и при 60°C в течение 1 часа. К ней добавляли гидроксид лития (0,423 г, 17,7 ммоля). Реакционную смесь дополнительно нагревали при 60°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали с сохранением ~ 5 мл и добавляли дистиллированную воду (15 мл). Смесь нейтрализовали с использованием точного количества хлористоводородной кислоты (1 М/водн./31,6 мл, 31,58 ммоля). Полученную смесь экстрагировали с использованием метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1-метил-4-(2,2,2-трифторэтилсульфамоил)пиррол-2-карбоновой кислоты (4,62 г) в виде бежевого порошка, который использовали как есть. 1-Метил-4-(2,2,2-трифторэтилсульфамоил)пиррол-2-карбоновую кислоту (500 мг, 1,66 ммоля) и 3-хлор-4-фторанилин (0,48 г, 3,32 ммоля) и HATU (0,76 г, 1,99 ммоля) растворяли в DMF (2 мл), содержащем диизопропилэтиламин (1,14 мл, 6,64 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 часов.

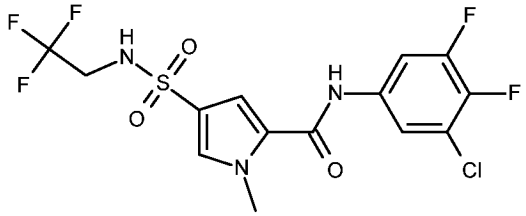
Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 20 до 80%). Необходимые фракции объединяли, и выпаривали с сохранением ~50 мл растворителя, и добавляли 20 мл простого диэтилового эфира. Образованный осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением грязно-белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из ацетонитрила (5 мл) с получением соединения **131** (117 мг) в виде белого твердого вещества. Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 412 $(M-H)^-$ 431(M+18) Точная масса: 413,02 ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,62 (к, J=9,5 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 7,31-7,45 (м, 2 H), 7,61-7,70 (м, 2 H), 8,02 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,27 (шир.с, 1 H), 10,23 (шир.с, 1 H).

Соединение **132**: N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



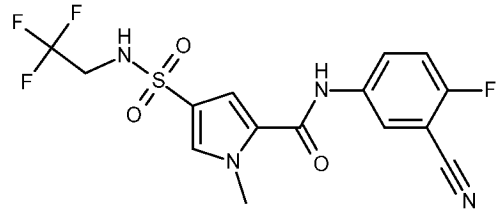
Соединение **132** синтезировали подобно тому, как описано для соединения **131**, с использованием 3,4-дифторанилина (433 мг, 3,32 ммоля) вместо 3-хлор-4-фторанилина на последней стадии. Грязно-белое твердое вещество перекристаллизовывали из метанола с получением соединения **132** (208 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,98 минуты. масса/заряд: 396 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,05. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,62 (к, J=9,6 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,41 (дт, J=10,5, 9,1 Гц, 1 H), 7,45-7,52 (м, 1 H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,87 (ддд, J=13,4, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 8,26 (шир.с, 1 H), 10,24 (с, 1 H).

Соединение **133**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **133** синтезировали подобно тому, как описано для соединения **131**. 3-Хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорид (664 мг, 332 ммоля) (синтез, описанный в синтезе соединения **57**) использовали вместо 3-хлор-4-фторанилина на последней стадии. Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%). Самые чистые фракции объединяли и хранили как есть в течение 66 часов. Грязно-белые кристаллы получали, и фильтровали, и промывали с помощью гептана с получением бежевого твердого вещества. Твердое вещество растирали в простом диэтиловом эфире (15 мл), и фильтровали, и промывали простым диэтиловым эфиром с получением белого порошка. Белый порошок очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (метанол в CH_2Cl_2 от 0 до 2%). Самые чистые фракции объединяли и концентрировали досуха с получением соединения **133** (41 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,09 минуты. масса/заряд: 430 $(M-H)^-$ 863(2M+H) Точная масса: 431,01. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,62 (к, *J*=9,6 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 7,36 (д, *J*=1,8 Гц, 1 H), 7,67 (д, *J*=1,8 Гц, 1 H), 7,77-7,85 (м, 2 H), 8,29 (шир.с, 1 H), 10,32 (шир.с, 1 H).

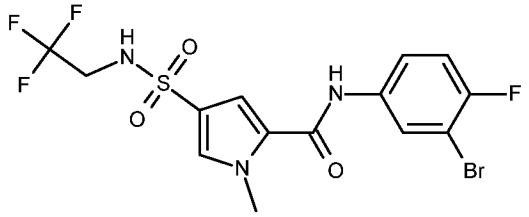
Соединение **134**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **134** синтезировали подобно тому, как описано для

соединения **131**, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила (466 мг, 3,32 ммоля) вместо 3-хлор-4-фторанилина на последней стадии. Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 20 до 80%). Необходимые фракции объединяли, и выпаривали с сохранением ~50 мл растворителя, и добавляли 20 мл простого диэтилового эфира. Образованный осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением грязно-белого вещества, которое очищали с использованием препаративной LCMS. (Hypersyl C18 BDS-3 мкм, 100×4,6 мм), подвижная фаза (NH_4HCO_3 0,2% в воде, ацетонитрил), необходимые фракции объединяли и выпаривали досуха, растворяли в метаноле снова, и выпаривали досуха, и высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением соединения **134** (147 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 403 $(M-H)^-$ Точная масса: 404,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,61 (к, J=9,5 Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,00 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,33 (шир.с, 1 H), 8,22 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H), 10,38 (шир.с, 1 H).

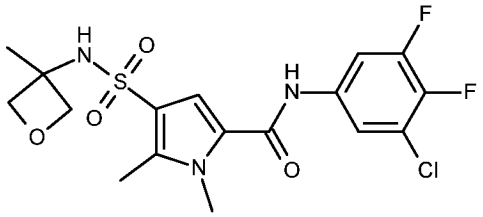
Соединение **135**: N-(3-бром-4-фторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **135** синтезировали подобно тому, как описано для соединения **134**, с использованием 3-бром-4-фторанилина (631 мг, 3,32 ммоля) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила на последней стадии. Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 456 $(M-H)^-$ Точная масса: 456,97. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,62 (к, J=9,5 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 7,34-7,40 (м, 2 H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,70 (ддд, J=9,1, 4,3, 2,4 Гц, 1 H), 8,14 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,26 (шир.с, 1 H), 10,21 (шир.с, 1 H).

Соединение **136**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1,5-диметил-4-

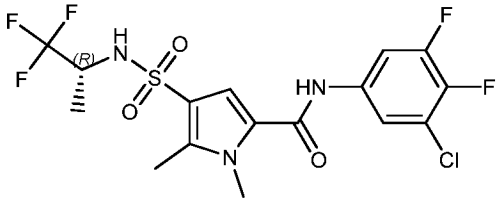
[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Неочищенный этил-1,5-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (описанный в синтезе соединения **89**) (1800 мг, 5,689 ммоля) растворяли в метаноле (8 мл), добавляли гидроксид лития (720 мг, 30,1 ммоля) в воде (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха и дополнительно выпаривали с толуолом (2×50 мл) с получением бежевого порошка. Половину полученного выше порошка растворяли в воде (5 мл) и добавляли HCl (1 M в воде, 15,02 мл). Водный слой экстрагировали с помощью Me-THF (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали досуха с получением 1,5-диметил-4-(N-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (600 мг). 1,5-Диметил-4-(N-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (600 мг, 2,08 ммоля) растворяли в DMF (3 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (1,08 мл, 6,24 ммоля), HATU (950 мг, 2,50 ммоля) и 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорид (описанный в синтезе соединения **57**) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 68 часов и при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали на колонку. Реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 20 до 80%). Необходимые фракции объединяли и концентрировали с сохранением ~100 мл растворителя. Белый осадок фильтровали, и промывали простым петролейным эфиром, и высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением соединения **136** (604 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 432 $(M-H)^-$ Точная масса: 433,07. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,49 (с, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,11 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,59

(д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,35 (с, 1 H), 7,77-7,86 (м, 2 H), 7,97 (с, 1 H), 10,20 (с, 1 H).

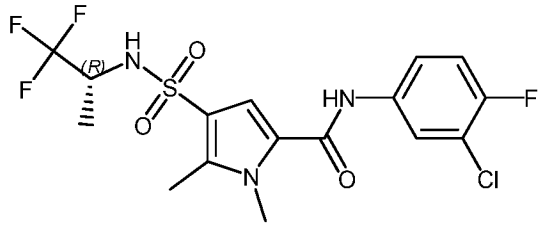
Соединение **137**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1,5-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Неочищенный этил-4-хлорсульфонил-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилат (3,03 г, 11,4 ммоля) (синтез, описанный в синтезе соединения **89**) растворяли в ацетонитриле (30 мл) в пробирке для использования под давлением. К нему добавляли диизопропилэтиламин (4,91 мл, 28,5 ммоля) с последующим добавлением (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (3,22 г, 28,5 ммоля) и пробирку закрывали и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученное оранжевое клейкое масло растворяли в дихлорметане (50 мл) и промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (1 н., 2×20 мл). Органические составляющие высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением оранжевого масла (3,41 г), которое очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 80%). Необходимые фракции объединяли и высушивали досуха с получением (*R*)-этил-1,5-диметил-4-(N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (2,3 г) в виде белого порошка, который использовали как есть. (*R*)-Этил-1,5-диметил-4-(N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (2,3 г, 6,72 ммоля) растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли гидроксид натрия в воде (13,4 мл, 13,4 ммоля, 1 М) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 66 часов. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Гидроксид натрия в воде (6,72 мл, 6,72 ммоля, 1 М) добавляли к реакционной смеси, которую нагревали

при 70°C еще в течение 2 часов. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и концентрировали с сохранением ~20 мл. Добавляли HCl (20,15 мл, 20,15 ммоля, 1 M). Водный слой экстрагировали с помощью Me-THF (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали досуха с получением (*R*)-1,5-диметил-4-(N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (2,05 г). (*R*)-1,5-Диметил-4-(N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (450 мг, 1,43 ммоля) и 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорид (0,57 г, 2,86 ммоля) (синтез, описанный в синтезе для соединения **57**) и HATU (0,73 г, 1,91 ммоля) растворяли в DMF (2 мл), содержащем диизопропилэтиламин (0,82 мл, 4,77 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 66 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали на колонку. Реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 20 до 80%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с сохранением ~50 мл растворителя. Осадки фильтровали и промывали простым петролейным эфиром и высушивали в вакуумной печи при 50°C в течение ночи с получением соединения **137** (490 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,16 минуты. масса/заряд: 458 $(M-H)^-$ 460 $(M+H)^+$ Точная масса: 459,04. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,69-3,95 (м, 4 H), 7,37 (с, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 8,21 (шир.с, 1 H), 10,24 (шир.с, 1 H).

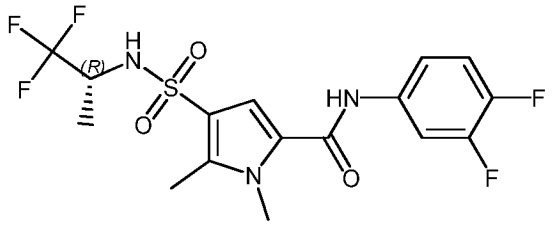
Соединение **138**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **138** (510 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **137**, с

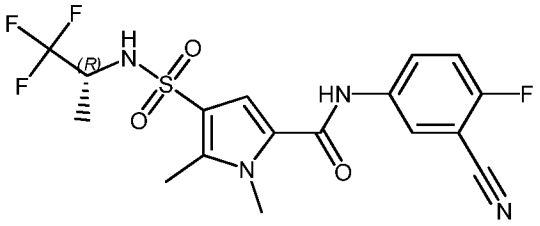
использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорида на последней стадии. Способ B; Rt: 1,10 минуты. масса/заряд: 440 $(M-H)^-$ Точная масса: 441,05. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,75-3,87 (м, 4 H), 7,36 (с, 1 H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1 H), 8,02 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1 H), 8,19 (шир.с, 1 H), 10,15 (с, 1 H).

Соединение **139**: N-(3,4-дифторфенил)-1,5-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **139** (462 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **137**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4,5-дифторанилина гидрохлорида на последней стадии. Способ B; Rt: 1,06 минуты. масса/заряд: 424 $(M-H)^-$ 426$(M+H)^+$ Точная масса: 425,08. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,75-3,88 (м, 4 H), 7,35 (с, 1 H), 7,40 (дт, J=10,5, 9,2 Гц, 1 H), 7,45-7,54 (м, 1 H), 7,87 (ддд, J=13,4, 7,6, 2,5 Гц, 1 H), 8,19 (шир.с, 1 H), 10,17 (с, 1 H).

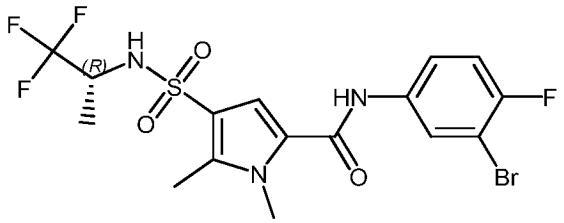
Соединение **140**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



(*R*)-1,5-Диметил-4-(N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (168 мг, 0,53 ммоля) (синтез, описанный в синтезе для соединения **137**), 5-амино-2-фторбензонитрил (0,15 г, 1,07 ммоля) и HATU (0,24 г, 0,64 ммоля) растворяли в DMF (1 мл), содержащем

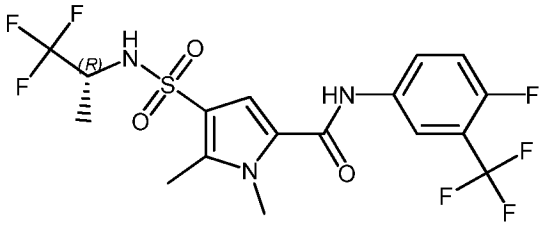
диизопропилэтиламин (0,23 мл, 1,34 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 20 до 80%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с сохранением ~50 мл растворителя. Белые твердые вещества фильтровали и высушивали в вакуумной печи с получением соединения **140** (180 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 431 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,09. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,76-3,87 (м, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 7,38 (с, 1 H), 7,52 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,10-8,35 (м, 1 H), 8,22 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H), 10,30 (шир.с, 1 H).

Соединение **141**: N-(3-бром-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



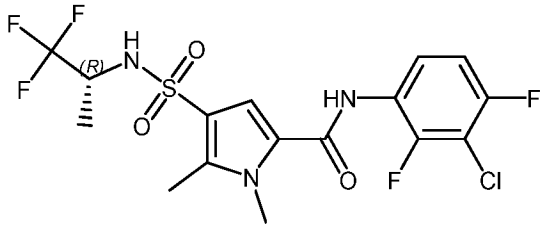
Соединение **141** (210 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **140**, с использованием 3-бром-4-фторанилина (0,20 г, 1,07 ммоля) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Способ B; Rt: 1,11 минуты. масса/заряд: 484 $(M-H)^-$ Точная масса: 485,00. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,43 (с, 3 H), 3,74-3,89 (м, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 7,29-7,40 (м, 2 H), 7,70 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,13 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,18 (шир.с, 1 H), 10,13 (с, 1 H).

Соединение **142:** N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,5-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **142** (187 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **140**, с использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина (0,19 г, 1,07 ммоля) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Способ B; Rt: 1,14 минуты. масса/заряд: 474 $(M-H)^-$ Точная масса: 475,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,76-3,85 (м, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 7,39 (с, 1 H), 7,49 (шир.т, J=9,8, 9,8 Гц, 1 H), 8,00-8,08 (м, 1 H), 8,10-8,30 (м, 1 H), 8,19 (дд, J=6,6, 2,6 Гц, 1 H), 10,28 (с, 1 H).

Соединение **143:** N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1,5-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **143** (147 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **140**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина (0,17 г, 1,07 ммоля) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 60°C еще в течение 2 часов. Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 458 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,04. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,76-3,91 (м, 1 H), 7,34 (тд, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,52 (тд, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 8,20 (шир.с, 1 H), 10,05 (с, 1 H).

Синтез этил-4-хлорсульфонил-1,3-диметилпиррол-2-

карбоксилата (стадия 1)

Этил-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилат (10,7 г, 61,0 ммоля) добавляли по каплям к хлорсульфоновой кислоте (33,3 мл, 500 ммолей) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Полученную смесь добавляли по каплям к перемешанной водоледяной смеси (200 мл) с контролем температуры, поддерживая температуру ниже 5°C. Был образован белый осадок. Полученную водную суспензию экстрагировали с использованием дихлорметана (3×100 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением этил-4-хлорсульфонил-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилата (13,96 г) в виде коричневого порошка, который применяли как есть.

Способ B; Rt: 1,11 минуты. масса/заряд: 264 $(M-H)^-$ Точная масса: 265,02.

Синтез этил-1,3-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (стадия 2).

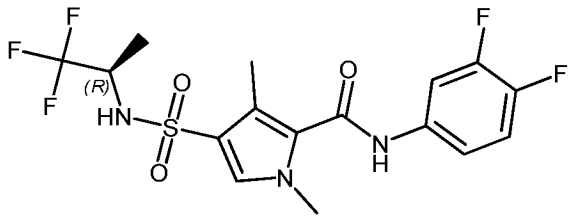
Этил-4-хлорсульфонил-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилат (4,65 г, 17,5 ммоля) растворяли в ацетонитриле (30 мл) в пробирке для использования под давлением. К нему добавляли диизопропилэтиламин (7,54 мл, 43,8 ммоля) с последующим добавлением (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (2,97 г, 26,3 ммоля), и пробирку закрывали, и полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученное коричневое клейкое масло растворяли в дихлорметане (100 мл) и его промывали хлористоводородной кислотой (1 н., 2×30 мл). Органические составляющие высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением коричневого масла (5,12 г). Коричневое масло очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: этилацетат: гептан от 0 до 80%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением этил-1,3-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (3,05 г) в

виде светло-желтого порошка. Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 341 $(M-H)^-$ Точная масса: 342,09.

Синтез 1,3-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (стадия 3).

Этил-1,3-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (3,05 г, 8,46 ммоля) растворяли в этаноле (50 мл) и добавляли гидроксид натрия в воде (1 М, 42,3 мл, 42,3 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и концентрировали с сохранением ~20 мл растворителя. Раствор разбавляли водным раствором гидрохлорида (1 М, 42,3 мл, 42,3 ммоля) и экстрагировали с помощью Me-THF (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали досуха с получением 1,3-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (2,71 г). Способ B; Rt: 0,45 минуты. масса/заряд: 313 $(M-H)^-$ Точная масса: 314,05.

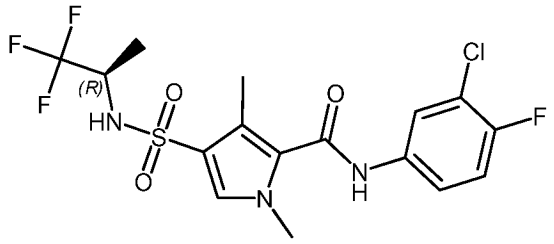
Соединение **144**: N-(3,4-дифторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид (стадия 4)



1,3-Диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (450 мг, 1,43 ммоля) и 3,4-дифторанилин (0,37 г, 2,86 ммоля), и HATU (0,73 г, 1,91 ммоля) растворяли в DMF (1,92 мл, 24,7 ммоля), содержащем диизопропилэтиламин (0,82 мл, 4,77 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 42 часов и ей позволяли достичь комнатной температуры. Реакционные смеси очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: этилацетат в гептане от 10 до 70%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с сохранением ~50 мл

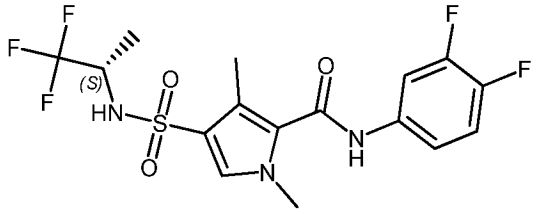
растворителя. Белые твердые вещества фильтровали и высушивали в течение ночи в вакуумной печи с получением соединения **144** (470 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 424 $(M-H)^-$ Точная масса: 425,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,29 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 3,82 (квин, J=7,5 Гц, 1 H), 7,37-7,46 (м, 2 H), 7,50 (с, 1 H), 7,73-7,92 (м, 1 H), 8,16 (шир.с, 1 H), 10,31 (с, 1 H).

Соединение **145**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **145** (452 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Способ B; Rt: 1,06 минуты. масса/заряд: 440 $(M-H)^-$ Точная масса: 441,05. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 3,83 (квин, J=6,6 Гц, 1 H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,55-7,71 (м, 1 H), 7,98 (дд, J=6,7, 2,1 Гц, 1 H), 8,16 (шир.с, 1 H), 10,29 (с, 1 H).

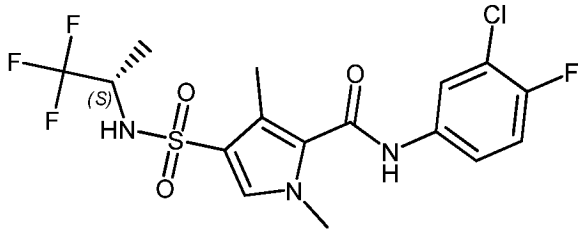
Соединение **146**: N-(3,4-дифторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **146** (353 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием (*S*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (1,50 г, 13,3 ммоля) вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина на стадии 2 (с получением 1,3-диметил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-

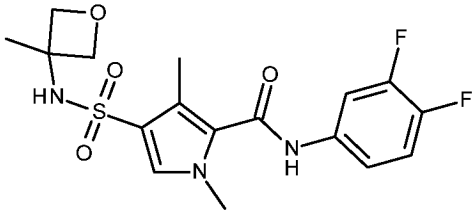
метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты как промежуточного соединения). Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 424 $(M-H)^-$ Точная масса: 425,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,29 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 3,76-3,87 (м, 1 H), 7,34-7,46 (м, 2 H), 7,49 (с, 1 H), 7,74-7,91 (м, 1 H), 8,16 (шир.с, 1 H), 10,31 (с, 1 H).

Соединение **147**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **147** (443 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием (*S*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (1,50 г, 13,3 ммоля) вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина на стадии 2 (с получением 1,3-диметил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты в качестве промежуточного соединения) и 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина на стадии 4. Способ B; Rt: 1,06 минуты. масса/заряд: 440 $(M-H)^-$ Точная масса: 441,05. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 3,83 (квин, J=7,2 Гц, 1 H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,50 (с, 1 H), 7,62 (ддд, J=9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1 H), 7,98 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1 H), 8,17 (шир.с, 1 H), 10,29 (с, 1 H).

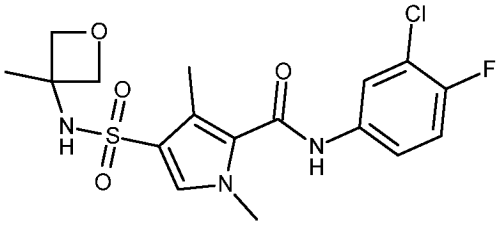
Соединение **148**: N-(3,4-дифторфенил)-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **148** синтезировали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием 3-метил-3-оксетанамина вместо

(*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина на стадии 2. На стадии 4 необходимые фракции выпаривали с получением масла, которое повторно очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: этилацетат в гептане от 40 до 70%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с получением соединения **148** (475 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 398 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,11. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 4,13 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,62 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,36-7,51 (м, 3 H), 7,62-8,16 (м, 2 H), 10,32 (шир.с, 1 H).

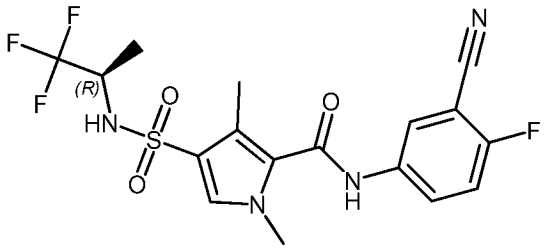
Соединение **149**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **149** синтезировали как соединение **144**, с использованием 3-метил-3-оксетанамина вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина на стадии 2 и 3-хлор-4-фторанилин вместо 3,4-дифторанилина на стадии 4. На стадии 4 необходимые фракции выпаривали с получением масла, которое затвердевало при отстаивании. Порошок растирали в теплом CH_2Cl_2 (10 мл) и ему позволяли достичь комнатной температуры. Белые твердые вещества фильтровали и промывали с помощью CH_2Cl_2 (5 мл) и петролейного эфира (5 мл) и высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением соединения **149** (435 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 4,12 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,62 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,41 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,62 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 7,91 (шир.с, 1 H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 10,29 (шир.с, 1 H).

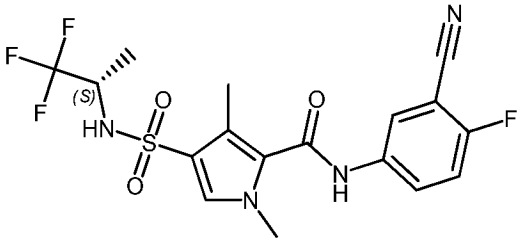
Соединение **150**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-

карбоксамид



Соединение **150** (416 мг) в виде белого порошка синтезировали как соединение **144** с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина, и время реакции составляло 20 часов вместо 42 часов на стадии 4. Способ C; Rt: 1,68 минуты. масса/заряд: 431 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,09. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,83 (квин, J=7,2 Гц, 1 H), 7,52 (шир.с, 1 H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,09-8,27 (м, 1 H), 8,18 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,42 (шир.с, 1 H).

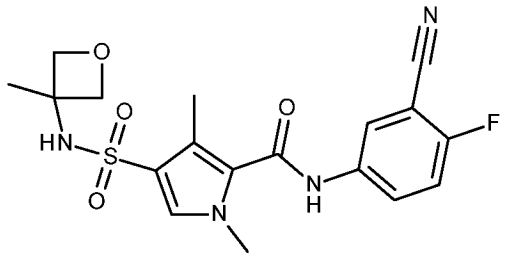
Соединение **151**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **151** (420 мг) в виде белого порошка синтезировали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (1,50 г, 13,3 ммоля) вместо (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина на стадии 2 и 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина, и время реакции составляло 20 часов вместо 42 часов на стадии 4. Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 431 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,09. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,83 (квин, J=7,2 Гц, 1 H), 7,51 (с, 1 H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,09-8,27 (м, 1 H), 8,18 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H),

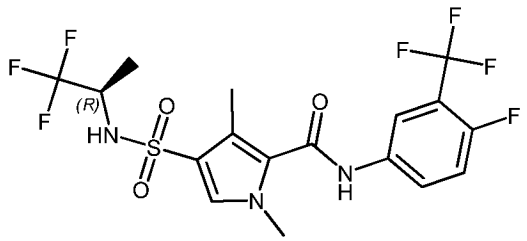
10,42 (шир.с, 1 H).

Соединение **152**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **152** синтезировали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием 3-метил-3-оксетанамина вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина на стадии 2 и 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина на стадии 4. На стадии 4 необходимые фракции выпаривали с получением светло-желтого масла, которое повторно очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: этилацетат в гептане от 40 до 70%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с получением соединения **152** (332 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,80 минуты. масса/заряд: 405 $(M-H)^-$ Точная масса: 406,11. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (с, 3 H), 2,34 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 4,13 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,62 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,48 (с, 1 H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,92 (шир.с, 1 H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,43 (шир.с, 1 H).

Соединение **153**: N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **153** (270 мг) в виде бежевого твердого вещества синтезировали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием 1,3-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (260 мг, 0,83

ммоля) и 4-фтор-3-(трифторметил)анилина (0,31 г, 1,65 ммоля) вместо 3,4-дифторанилина на стадии 4. Способ B; Rt: 1,10 минуты. масса/заряд: 474 $(M-H)^-$ Точная масса: 475,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,84 (квин, J=7,3 Гц, 1 H), 7,48-7,56 (м, 2 H), 7,91-8,00 (м, 1 H), 8,12-8,24 (м, 2 H), 10,41 (с, 1 H).

Синтез метил-1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата

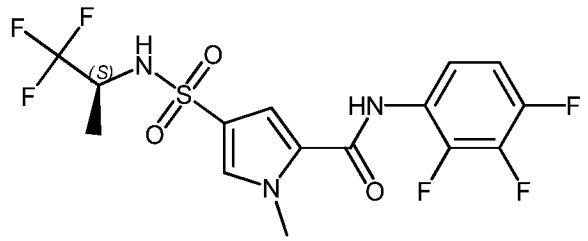
Метил-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (15 г, 63,11 ммоля) растворяли в 100 мл сухого ацетонитрила в пробирке для использования под давлением. К нему добавляли (*S*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (8,56 г, 75,74 ммоля) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (27,19 мл, 157,79 ммоля). Пробирку для использования под давлением продували азотом и закрывали. Смесь перемешивали на предварительно нагретой масляной бане при 80°C в течение 15 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (400 мл) и его промывали с помощью HCl (1 М/водн./2×100 мл). Полученные органические составляющие высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата в виде бежевого порошка (17,5 г), который применяли как есть. Способ B; Rt: 0,83 минуты. масса/заряд: 313,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 314,05.

Синтез 1-метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты

Метил-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (6,6 г, 19,7 ммоля) растворяли в тетрагидрофуране (56 мл). К этому добавляли гидроксид лития (1,655 г, 69,1 ммоля) в дистиллированной воде (7,5 мл) с последующим добавлением метанола (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали до тех пор, пока не оставалась только вода, и добавляли дополнительно дистиллированную воду (15 мл). Смесь нейтрализовали хлористоводородной кислотой (1 М, водн.). Полученную смесь

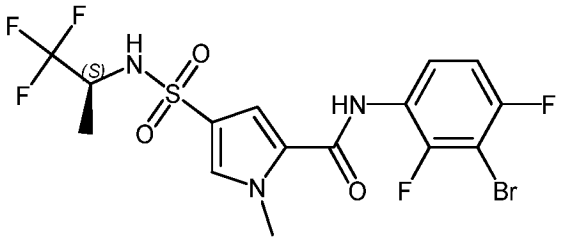
экстрагировали с использованием 2-метилтетрагидрофурана (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (5,34 г). Способ B; Rt: 0,45 минуты. масса/заряд: 299,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 300,04.

Соединение **154**: 1-метил-4-{[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-N-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиррол-2-карбоксамид



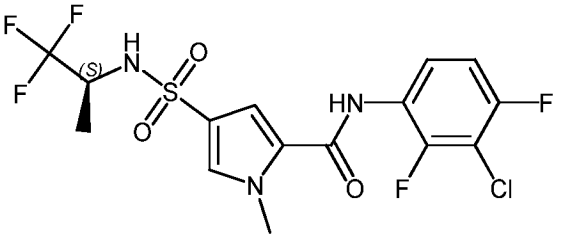
1-Метил-4-[[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (500 мг, 1,67 ммоля) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл). Затем добавляли HATU (0,76 г, 2 ммоля) и эту смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли диизопропилэтиламин (0,86 мл, 5 ммолей) с последующим добавлением 2,3,4-трифторанилина (0,49 г, 3,33 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Затем эту смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали непосредственно на 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 **154** в виде белого порошка (253 мг). Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 428,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,06, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm, 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,91-4,02 (м, 1 H), 7,24-7,48 (м, 3 H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-8,97 6 (шир.с, 1 H), 9,58-11,00 (шир.с, 1 H).

Соединение **155**: N-(3-бром-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



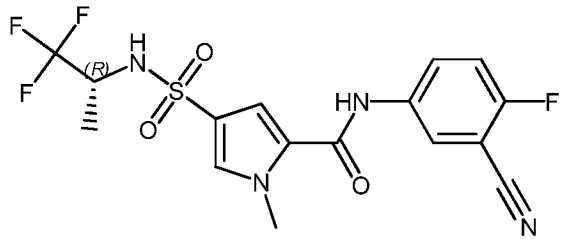
Соединение **155** (314 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **154**, с использованием 3-бром-2,4-дифторанилина (0,69 г, 3,33 ммоля) вместо 2,3,4-трифторанилина с получением белого порошка. Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 490,03 $(M-H)^-$ Точная масса: 491,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,91-4,02 (м, 1 H), 7,23-7,39 (м, 2 H), 7,57 (тд, J=8,7, 5,9 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,18 (шир.с, 1 H), 10,12 (шир.с, 1 H).

Соединение **156**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



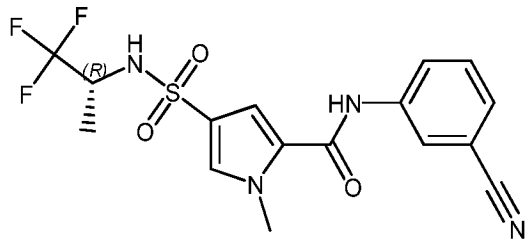
Соединение **156** (289 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **154**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина (0,54 г, 3,33 ммоля) вместо 2,3,4-трифторанилина с получением белого порошка. Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 444,11 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,03, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,91-4,00 (м, 1 H), 7,29-7,43 (м, 2 H), 7,53 (тд, J=8,7, 5,9 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,17 (шир.с, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

Соединение **157**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Полученный подобно тому, как описано для соединения **123**, с использованием 5-амино-2-фтор-бензонитрила (580,5 мг, 4,14 ммоля) вместо 3-хлор-4-фторанилина, с получением соединения **157** в виде белого порошка (136 мг). Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 417,13 $(M-H)^-$ Точная масса: 418,07. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,82-4,00 (м, 4 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,43-7,59 (м, 1 H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,96-8,04 (м, 1 H), 8,05-8,33 (м, 2 H), 10,38 (шир.с, 1 H).

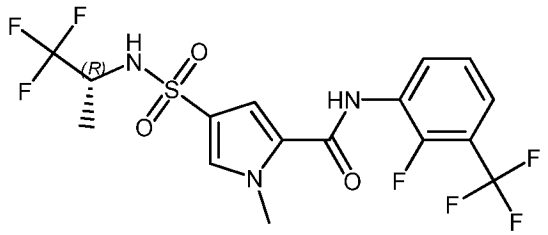
Соединение **158**: N-(3-цианофенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



К метил-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (5,0 г, 15,91 ммоля, полученному как в синтезе соединения **122**), растворенному в диоксане (59 мл) и воде (10 мл), добавляли LiOH (2,34 г, 55,68 ммоля) и реакционную смесь перемешивали 16 часов. Смесь концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью раствора 1 н. HCl до pH~3. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30'. Продукт отфильтровывали и высушивали in vacuo до превращения 1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (3,95 г) в бледно-желтое твердое вещество. Кислоту (700 мг, 2,33 ммоля), 3-аминобензонитрил (347,8 мг, 2,91 ммоля),

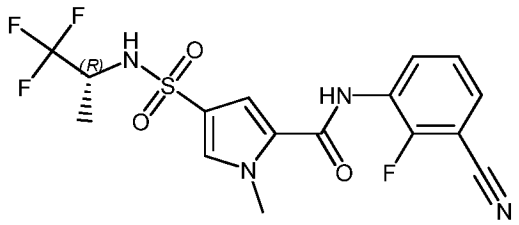
HATU (1108 мг, 2,914 ммоля) и DIPEA (1,2 мл, 6,99 ммоля) растворяли в DMF (7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь вливали в 100 мл ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали на диоксиде кремния с использованием градиента элюирования гептан-EtOAc 100-0 -> 50-50. Фракции, содержащие продукт, собрали и концентрировали in vacuo. Продукт кристаллизовали из 2-пропанола, отфильтровывали и высушивали in vacuo с получением соединения **158** (518 мг) в виде белого твердого вещества. Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 399,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,08· ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,04 Гц, 3 H) 3,86-4,00 (м, 4 H) 7,39 (д, J=1,91 Гц, 1 H) 7,50-7,61 (м, 2 H) 7,66 (д, J=1,61 Гц, 1 H) 7,99 (дт, J=7,56, 2,02 Гц, 1 H) 8,12-8,21 (м, 2 H) 10,35 (с, 1 H).

Соединение **159**: N-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



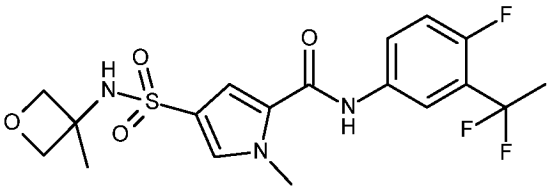
Соединение **159** (582 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **158**, с использованием 3-амино-2-фторбензотрифторида (0,387 мл, 2,91 ммоля) вместо 3-аминобензонитрила с получением белого твердого вещества. Способ B; Rt: 1,06 минуты. масса/заряд: 460,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 461,06, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,87-3,98 (м, 4 H), 7,37-7,47 (м, 2 H), 7,61-7,67 (м, 2 H), 7,88 (т, J=7,2 Гц, 1 H), 8,19 6 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 10,21 (с, 1 H).

Соединение **160**: N-(3-циано-2-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **160** (202 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **158**, с использованием 3-амино-2-фторбензонитрила (396,7 мг, 2,91 ммоля) вместо 3-аминобензонитрила с получением белого твердого вещества. Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 417,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 418,07, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,89-3,99 (м, 4 H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1 H), 7,67 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 6 7,78 (ддд, J=7,8, 5,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,88-7,93 (м, 1 H), 8,19 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,26 (с, 1 H).

Соединение **161**: N-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Синтез 2-(1,1-дифторэтил)-1-фтор-4-нитробензола: 1-(2-фтор-5-нитрофенил)этанон (19 г, 103,7 ммоля) растворяли в дихлорметане (300 мл). Смесь перемешивали при -78°C в атмосфере N_2. Диэтиламиносеры трифторид (33,4 г, 207 ммоль) добавляли в смесь с помощью канюли в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл). Водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (80 мл). Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением желтого масла (13 г).

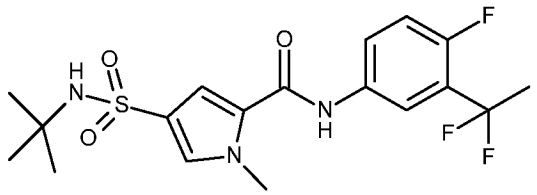
Синтез 3-(1,1-дифторэтил)-4-фторанилина: 2-(1,1-

дифторэтил)-1-фтор-4-нитробензол (13 г, 63,37 ммоля) растворяли в метаноле (65 мл) и воде (65 мл). Добавляли железный порошок (10,6 г) и HCl (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь затем фильтровали через целит, фильтрат промывали насыщенным раствором карбоната натрия, и высушивали над сульфатом натрия, и выпаривали досуха с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с обеспечением желтого масла (5845 мг).

Синтез 5-[[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида: 3-(1,1-дифторэтил)-4-фторанилин (1099,8 мг, 6,28 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли по каплям в течение 5' к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (1520 мг, 6,28 ммоля) в толуоле (100 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 90 минут и затем концентрировали in vacuo с получением коричневого порошка, который применяли как есть (2566 мг). Способ A; Rt: 2,01 минуты. масса/заряд: 378,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 380,02.

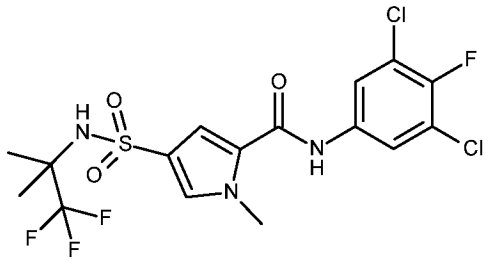
3-Метилоксетан-3-амин (390 мг, 4,47 ммоля) добавляли в раствор 5-[[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (605 мг, 1,49 ммоля) в CH_3CN (50 мл) и перемешивали 17 ч. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **161** (514 мг); Способ A; Rt: 1,70 минуты. масса/заряд: 430,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 431,11. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (с, 3 H), 1,95-2,06 (м, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 4,14 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 2 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,85-7,92 (м, 1 H), 7,93-8,02 (м, 2 H), 10,23 (с, 1 H).

Соединение **162**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Трет-бутиламин (400,6 мг, 5,48 ммоля) добавляли к раствору 5-[[3-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (622 мг, 1,53 ммоля) в CH_3CN (50 мл) и перемешивали 17 ч. Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **162** (355 мг). Способ A; Rt: 1,91 минуты. масса/заряд: 416,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,13. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 1,93-2,08 (м, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 7,11 (с, 1 H), 7,27-7,37 (м, 2 H), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,85-7,93 6 (м, 1 H), 7,96-8,02 (м, 1 H), 10,21 (с, 1 H).

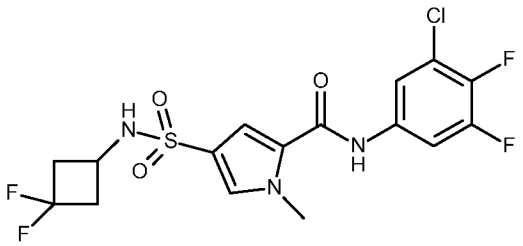
Соединение **163**: N-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



3,5-Дихлор-4-фторанилин (1534 мг, 18,52 ммоля), растворенный в толуоле (10 мл), добавляли к 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлориду (2063 мг, 8,52 ммоля) в толуоле (125 мл) при температуре возврата флегмы и кипятили с обратным холодильником 2 часа. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии и концентрировали с получением неочищенного бежевого порошка (2833 мг, 5-[(3,5-дихлор-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида), который применяли как есть. ^{1}H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d_3) δ ppm 3,96 (с, 3 H), 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,71-7,77 (м, 3 H), 8,78 (шир.с, 1 H).

2,2,2-Трифтор-1,1-диметилэтиламин (692 мг, 5,45 ммоля) добавляли к 5-[(3,5-дихлор-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлориду (700,2 мг, 1,82 ммоля) и DIPEA (0,47 мл, 2,72 ммоля), растворенный в CH_3CN (66 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали 1 M HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Полученный порошок перекристаллизовывали из метанола (25 мл) при добавлении воды и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм), подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением белого порошка, который высушивали in vacuo при 50°C в течение 6 часов. Способ A; Rt: 2,13 минуты. масса/заряд: 473,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 475,01, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (с, 6 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,95 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 8,07 (с, 1 H), 6 10,30 (с, 1 H).

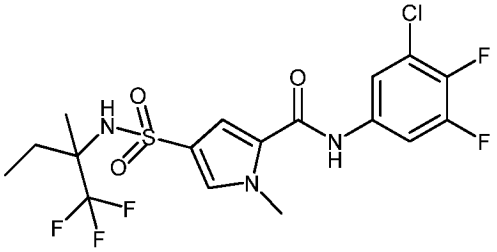
Соединение **164**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-4-[(3,3-дифторциклобутил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (561,7 мг, 1,15 ммоля) (полученного, как описано в синтезе для соединения **57**), 3,3-дифторциклобутанамина гидрохлорида (248,5 мг, 1,73 ммоля), DIPEA (0,6 мл, 3,46 ммоля) в CH_3CN (22 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, частично концентрировали до кристаллизации

продукта. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **164** (175 мг) Способ A: Rt: 1,86 минуты масса/заряд: 438,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 439,04. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,36-2,58 (м, 2 H), 2,72-2,90 (м, 2 H), 3,48-3,63 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=1,8 6 Гц, 1 H), 7,75-7,88 (м, 3 H), 10,29 (с, 1 H) ^{1}H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d_3) δ ppm 2,40-2,58 (м, 2 H), 2,74-2,89 (м, 2 H), 3,59-3,72 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 5,84 (д, J=1,0 Гц, 1 H), 7,13 3 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,56-7,61 (м, 1 H), 7,61-7,69 (м, 1 H), 8,63 (с, 1 H).

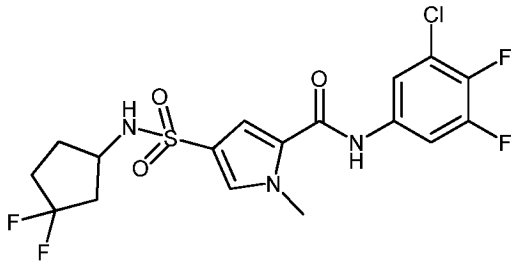
Соединение **165**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[[1-метил-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1034 мг, 12 ммоля) (полученного, как описано в синтезе для соединения **57**), 1,1,1-трифтор-2-метилбутан-2-амина гидрохлорида (754 мг, 4,25 ммоля), DIPEA (1,14 мл, 36,58 ммоля) в CH_3CN (31 мл) кипятили с обратным холодильником 2 дня. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1 M HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением соединения **165** (300,1 мг) в виде белого твердого вещества. Рацемическую смесь **165** разделяли на энантиомеры **165a** и **165b** с помощью препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм), подвижная фаза: CO_2, iPrOH с 0,2% $iPrNH_2$), необходимые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали с получением **165a** (первое элюирование, белое

твердое вещество, 45 мг) Способ A: Rt: 2,10 минуты масса/заряд: 472,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 473,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,37 (с, 3 H), 1,45-1,59 (м, 1 H), 1,73-1,87 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 7,90 (с, 1 H), 10,31 (с, 1 H) И **165b** (второе элюирование, 40 мг, белое твердое вещество). Способ A: Rt: 2,10 минуты масса/заряд: 472,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 473,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,37 (с, 3 H), 1,46-1,59 (м, 1 H), 1,74-1,87 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 7,90 (с, 1 H), 10,31 (с, 1 H).

Соединение **166**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-4-[(3,3-дифторциклопентил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид

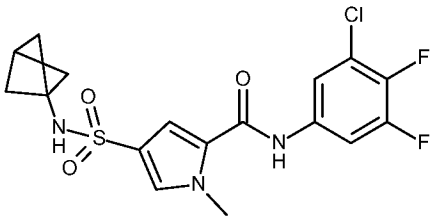


Смесь 5-[(3-хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (1496 мг, 3,07 ммоля) (полученного, как описано в синтезе для соединения **57**), 3,3-дифторциклопентанамина (819 мг, 6,76 ммоля), DIPEA (0,79 мл, 4,61 ммоля) в CH_3CN (23 мл) кипятили с обратным холодильником 1 час. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1 M HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, частично концентрировали до тех пор, пока продукт не начинал кристаллизоваться. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **166** (856,3 мг) Способ A: Rt: 1,87 минуты масса/заряд: 452,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 453,05. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56-1,75 (м, 1 H), 1,87-2,07 (м, 3 H), 2,07-

2,23 (м, 1 H), 2,24-2,40 (м, 1 H), 3,55-3,70 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,77-7,86 (м, 2 H), 10,31 (с, 1 H) Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 198,05°C.

Рацемическую смесь **166** разделяли на энантиомеры **166a** и **166b** с помощью препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм), подвижная фаза: CO_2, MeOH-iPrOH (50-50) с 0,2% $iPrNH_2$), необходимые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали. Остатки растворяли в метаноле (20 мл) и кристаллизовали при добавлении воды. Белые порошки отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **166a** (285,5 мг, первый энантиомер, полученный в результате элюирования), **166b** (296 мг, второй энантиомер, полученный в результате элюирования). Способ A: Rt: 1,96 минуты масса/заряд: 452,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 453,05, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,58-1,73 (м, 1 H), 1,88-2,07 (м, 3 H), 2,07-2,23 (м, 1 H), 2,24-2,41 (м, 1 H), 3,57-3,69 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 7,75-7,87 (м, 2 H), 10,31 (с, 1 H).

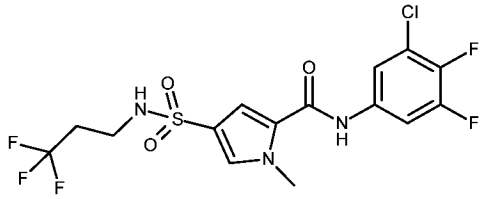
Соединение **167**: 4-(бицикло[1.1.1]пент-1-илсульфамоил)-N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **167** получали подобно тому, как описано для соединения **164**, с использованием бицикло[1.1.1]пентан-1-амина гидрохлорида вместо 3,3-дифторциклобутанамина гидрохлорида. Фракции, содержащие продукт, после колоночной хроматографии концентрировали и остаток растворяли в горячем метаноле (25 мл). Продукт кристаллизовали при добавлении небольшого количества воды. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **167** (226

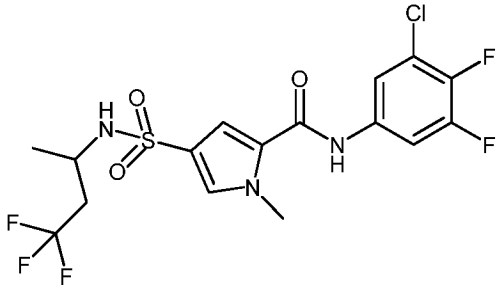
мг) Способ A: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 414,0 $(M-H)^-$ 416,0 $(M+H)^+$ Точная масса: 415,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,81 (с, 6 H), 2,31 (с, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,77-7,86 (м, 2 H), 8,22 (с, 1 H), 10,29 (с, 1 H).

Соединение **168**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[(3,3,3-трифторпропил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **168** получали подобно тому, как описано для соединения **164**, с использованием 3,3,3-трифторпропиламина вместо 3,3-дифторциклобутанамина гидрохлорида, но перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Добавляли воду до тех пор, пока продукт не начинал кристаллизоваться. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ A: Rt: 1,95 минуты масса/заряд: 444,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,03.^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,40-2,55 (м, 2 H), 2,95-3,05 (м, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,52 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=1,8 6 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 10,31 (с, 1 H).

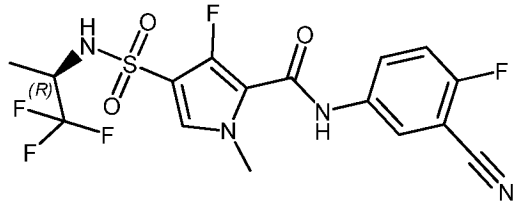
Соединение **169**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-[(3,3,3-трифтор-1-метилпропил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **169** получали подобно соединению **164** с использованием 4,4,4-трифторбутан-2-амина гидрохлорида вместо 3,3-дифторциклобутанамина гидрохлорида. Добавляли воду до тех пор, пока продукт не начинал кристаллизоваться. Белый порошок

отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **169** (542 мг). Способ A: Rt: 1,91 минуты масса/заряд: 458,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,04. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,32-2,47 (м, 2 H), 3,43-3,55 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 10,30 (с, 1 H).Рацемическое соединение **169** (492 мг) разделяли на энантиомеры **169a** и **169b** с помощью препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм), подвижная фаза: CO_2, MeOH с 0,2% $iPrNH_2$), необходимые фракции собирали, выпаривали, растворяли в MeOH и снова выпаривали. Остатки кристаллизовали из 25 мл метанола при добавлении воды, отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением белых кристаллов, с получением соединения **169a** (первый энантиомер, полученный в результате элюирования, 144 мг) и **169b** (второй энантиомер, полученный в результате элюирования, 135 мг).

Соединение **170**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (полученный подобно тому, как описано в синтезе 3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты для соединения **74**, из 5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-сульфоновой кислоты (при нагревании 60 минут при 80°C в тионилхлориде вместо 30 минут при 80°C; 4880 мг, 19,4 ммоля) растворяли в CH_3CN (50 мл), добавляли DIPEA (10,04 мл, 58,27 ммоля) с последующим добавлением (2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-амина (3295 мг, 29,14 ммоля) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали

водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата в виде светло-коричневого полутвердого вещества, которое применяли как есть (1705 мг). Способ A: Rt 1,68 минуты, масса/заряд: 345 $(M-H)^-$ 347,0 $(M+H)^+$ Точная масса: 346,06. Смесь этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1705 мг, 4,92 ммоля), LiOH (354 мг, 14,77 ммоля), THF (17 мл) и воды (4 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в воде (50 мл) и раствор нейтрализовали 1 M HCl (14,77 мл, 14,77 ммоля). Смесь экстрагировали с помощью Me-THF (2×100 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (1533 мг) в виде порошка, который применяли как есть. Способ A: Rt: 0,88 масса/заряд: 317 $(M-H)^-$ Точная масса: 318,03. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,88-4,04 (м, 1 H), 7,56 (д, J=4,8 Гц, 1 H), 8,56 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 13,13 (шир.с, 1 H). Соединение **170** (531 мг) синтезировали подобно тому, как описано для соединения **94**, с использованием 3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (601,7 мг, 1,89 ммоля) вместо 3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты и 5-амино-2-фторбензонитрила (531 мг, 3,78 ммоля) вместо 4-фтор-3-метиланилина и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. Фракции колонки концентрировали и остаток кристаллизовали путем растворения в 100 мл подогретого метанола при добавлении воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ A: Rt: 1,66 минуты масса/заряд: 435 $(M-H)^-$ Точная масса: 436,06, ^{1}H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,91-4,05 (м, 1 H), 7,50-7,59 (м, 2 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,62 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,36 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 190,99°C.

Альтернативный синтез соединения **170**

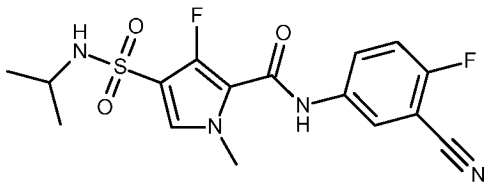
Гидрид натрия (6,99 г, 183 ммоль) частями добавляли к этил-3-фторпиррол-2-карбоксилату (23,9 г, 152 ммоль), йодометану (25,9 г, 183 ммоль) в DMF (238 мл) в атмосфере азота в ледяной ванне и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли 1 M HCl и концентрировали. Остаток растворяли в воде/EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в CH_3CN (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 (14,0 г). Хлорсульфоновую кислоту (9,97 г, 85,6 ммоля), растворенную в дихлорметане (50 мл), добавляли к этил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилату (14,0 г, 81,5 ммоля), растворенному в дихлорметане (250 мл), в ледяной ванне и перемешивали 30 минут. Образованные светло-бежевые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением 5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-сульфоновой кислоты (14,3 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 4,23 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 7,02 (д, J=5,1 Гц, 1 H). Способ D: Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 250,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 251,0. 5-Этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-сульфоновую кислоту (20,3 г, 80,7 ммоля) в $SOCl_2$ (80 мл, 1,1 моля) перемешивали 2 часа при 80°C. Реакционную смесь концентрировали. Полученное темно-зеленое твердое вещество подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 50% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с

получением этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (18,9 г) в виде светло-желтых кристаллов, которые применяли как есть.

Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (18,9 г, 70,1 ммоля), (2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (11,89 г, 105,2 ммоля), $NaHCO_3$ (17,7 г, 210 ммоля) в ацетонитриле (150 мл) с молекулярными ситами 4А (15 г) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 1 М HCl. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2x) с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата в виде белого порошка, который высушивали в течение ночи при 50°C in vacuo (19,1 г в общей сложности). Способ D: Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 345,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 346,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,90-4,03 (м, 1 H), 4,28 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 7,60 (д, J=4,8 Гц, 1 H), 8,60 (д, J=8,8 Гц, 1 H). К этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (10,0 г, 28,9 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрилу (5,11 г, 37,6 ммоля)), растворенным в сухом THF (200 мл) при 5°C в атмосфере азота, добавляли лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (115,6 мл, 1 М, 115,6 ммоля). Смесь перемешивали 4 часа, позволяя достигнуть комнатной температуры. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл), разбавляли солевым раствором (200 мл) и снова экстрагировали EtOAc (300 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и твердый остаток кристаллизовали из подогретого метанола (300 мл) при добавлении воды. Розовые

кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи. Соединение повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с использованием от 10 до 100% EtOAc в гептане и с использованием дихлорметана). Полученный продукт кристаллизовали еще раз из горячего метанола (500 мл) и продукт кристаллизовали при добавлении воды. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **170** (9,28 г). Способ D: Rt: 1,86 минуты масса/заряд: 435,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 436,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 192,2°C. [α]20 589= -23,2° (около 0,504 вес./об. %, DMF).

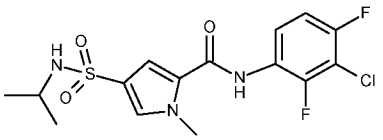
Соединение **171**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Промежуточное соединение этил-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат получали подобно тому, как описано для этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата, начиная с 5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-сульфоновой кислоты (1220 мг, 4,86 ммоля), преобразуя ее в сульфонилхлорид с тионилхлоридом (нагревая до 80°C в течение 1 часа) и обеспечивая реакцию с изопропиламином (1160 мг, 19,42 ммоля) с получением этил-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1169 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 3,26-3,37 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 4,27 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 7,52 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=7,3 Гц, 1 H) Способ A: Rt: 1,48 минуты масса/заряд: 291 $(M-H)^-$ Точная масса: 292,09. Промежуточное соединение 3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту получали подобно тому, как описано для соединения **170**, с использованием этил-3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1169 мг,

4,0 ммоля). Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (75 мл) и нейтрализовали 1 М HCl (12,0 мл, 12,0 ммоля). Продукт кристаллизовали и отфильтровывали. Белый порошок высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением 3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (856 мг). Способ A: Rt: 0,75 минуты масса/заряд: 263,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 264,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,22-3,38 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 7,47 (д, J=4,8 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 13,06 (с, 1 H). Соединение **171** получали подобно тому, как описано для соединения **170**, с использованием 3-фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метил-пиррол-2-карбоновой кислоты (594 мг, 2,25 ммоля) с получением соединения **171** (670 мг) в виде белого порошка. Способ A: Rt: 1,59 минуты масса/заряд: 381 $(M-H)^-$ Точная масса: 382,09. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,26-3,42 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 7,48 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,32 (с, 1 H) Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 204,47°C.

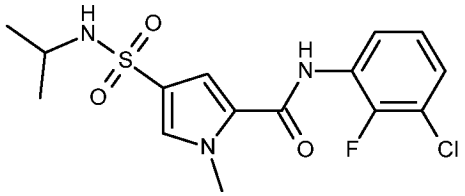
Соединение **172**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



4-(Изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту (250 мг, 1,02 ммоля) растворяли в CH_3CN (15 мл). Добавляли триэтиламин (0,56 мл), 3-хлор-2,4-дифторанилин (183 мг, 1,12 ммоля) и HATU (463 мг, 1,22 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., далее при 50°C в течение 80 ч. и затем в течение 24 ч. при 75°C. Раствору позволяли остыть. Растворитель выпаривали, оставляя желтое масло, которое растворяли в CH_2Cl_2/MeOH (2 мл, 95:5) и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc-гептан от 0/100 до 100/0].

Необходимые фракции объединяли и растворитель выпаривали, оставляя коричневую устойчивую пену, которую растворяли в кипящей смеси диизопропилового эфира (3 мл) и CH_3CN (0,5 мл). Раствору позволяли остыть при перемешивании. Осадок отфильтровывали, промывали один раз его собственным фильтратом и диизопропиловым эфиром (2 мл). Продукт собирали в виде белого твердого вещества и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **172** (60 мг). Способ B: Rt: 0,98 минуты масса/заряд: 390,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 391,06. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,26 (дд, J=13,4, 6,8 Гц, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 7,25 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 7,28-7,39 (м, 2 H), 7,48-7,59 (м, 2 H), 10,16 (с, 1 H).

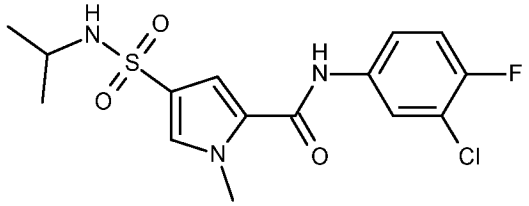
Соединение **173**: N-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



4-(Изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту (0,75 г, 3,05 ммоля) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли HATU (1,27 г, 3,35 ммоля) и смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли DIPEA (1,31 мл, 7,61 ммоля) с последующим добавлением 3-хлор-2-фторанилина (0,44 г, 3,05 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Затем данную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc (100:0-0:100). Необходимые фракции концентрировали in vacuo и полученный остаток выкристаллизовывали из MeOH/воды. Осадок собирали на стеклянный фильтр и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **173** (477 мг) в виде белого порошка. Способ B: Rt: 0,97 минуты масса/заряд: 372,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 373,07. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,21-3,30 (м, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 7,18-7,27 (м, 2 H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,44 (ддд, J=8,2, 6,8, 1,5 Гц, 1 H), 7,50 (ддд, J=8,1, 6,8, 1,8 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=1,8

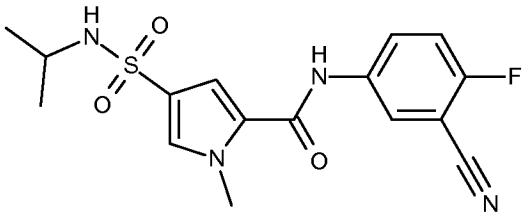
Гц, 1 H), 10,12 (с, 1 H).

Соединение **174:** N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



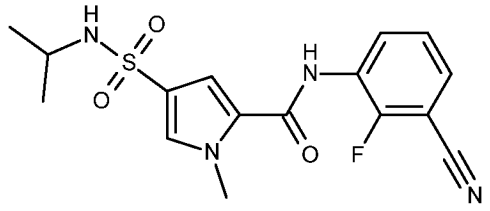
Соединение **174** (681 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **173**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина (0,44 г, 3,05 ммоля) вместо 3-хлор-2-фторанилина с получением белого порошка. Способ B: Rt: 1,02 минуты масса/заряд: 372,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 373,07. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,19-3,29 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,20 (шир.с, 1 H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,66 (ддд, J=9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1 H), 8,02 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H 10,22 (шир.с, 1 H).

Соединение **175:** N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



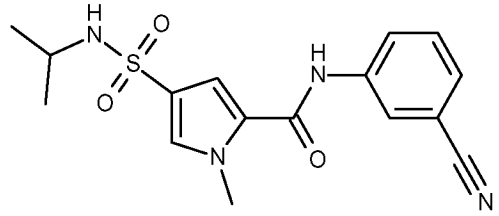
Соединение **175** (576 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **173**, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила (0,41 г, 3,05 ммоля) вместо 3-хлор-2-фторанилина с получением белого порошка. Способ B: Rt: 0,91 минуты масса/заряд: 363,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 364,10. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,18-3,29 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,22 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,49-7,56 (м, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,89-8,10 (м, 1 H), 8,15-8,27 (м, 1 H), 10,37 (шир.с, 1 H).

Соединение **176:** N-(3-циано-2-фторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



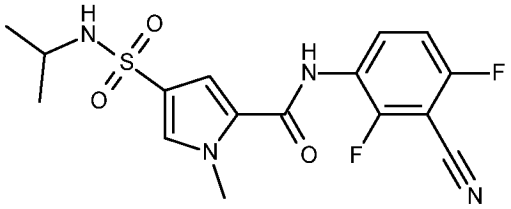
Соединение **176** (294 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **173**, с использованием 3-циано-2-фторанилина (0,41 г, 3,05 ммоля) вместо 3-хлор-2-фторанилина с получением белого порошка. Способ B: Rt: 0,85 минуты масса/заряд: 363,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 364,10. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 3,18-3,30 (м, 1 H), 3,79-3,97 (м, 3 H), 7,22 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,37-7,48 (м, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,71-7,81 (м, 1 H), 7,83-7,98 (м, 1 H), 10,25 (шир.с, 1 H).

Соединение **177:** N-(3-цианофенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



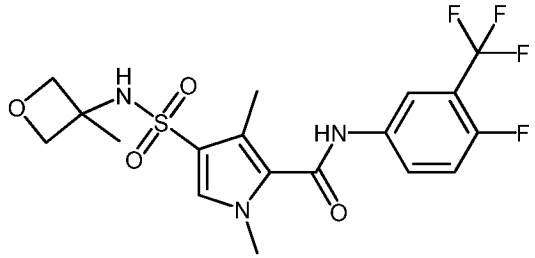
Соединение **177** (629 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **173**, с использованием 3-аминобензонитрила (0,36 г, 3,05 ммоля) вместо 3-хлор-2-фторанилина с получением белого порошка. Способ A: Rt: 1,49 минуты масса/заряд: 345,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 346,11. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,20-3,30 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 7,21 (шир.с, 1 H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,48-7,61 (м, 3 H), 7,94-8,04 (м, 1 H), 8,11-8,26 (м, 1 H), 10,34 (шир.с, 1 H).

Соединение **178:** N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **178** (244 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **173**, с использованием 3-амино-2,6-дифторбензонитрила (0,47 г, 3,05 ммоля) вместо 3-хлор-2-фторанилина с получением белого порошка. Способ B: Rt: 0,89 минуты масса/заряд: 381,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 382,09. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,20-3,29 (м, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 7,22 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,45 (тд, J=8,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,94 (тд, J=8,9, 6,2 Гц, 1 H), 10,25 (шир.с, 1 H).

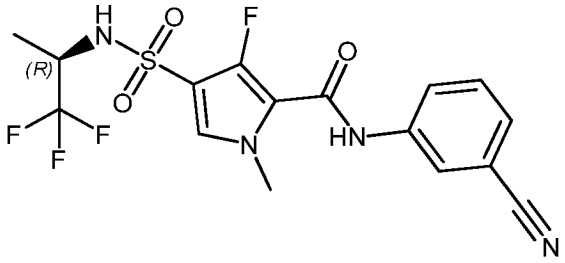
Соединение **179:** N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **179** получали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием 3-метил-3-оксетанамина (2,29 г, 26,3 ммоля) вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина в стадии 2 и в стадии 4, 1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (155 мг, 0,54 ммоля), 4-фтор-3-(трифторметил)анилин (0,2 г, 1,08 ммоля) и HATU (0,25 г, 0,65 ммоля) растворяли в DMF (0,72 мл), содержащем DIPEA (0,23 мл, 1,34 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 42 часов и позволяли достичь комнатной температуры. Реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 70%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с получением

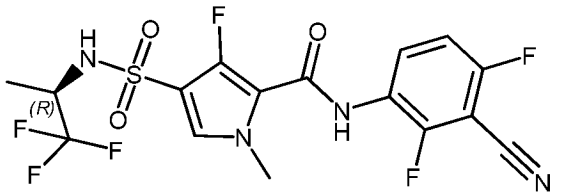
светло-желтого масла. Желтое масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 40 до 70%) с получением соединения **179** (93 мг) в виде белого порошка, который высушивали в вакуумной печи при 50°C. Способ B: Rt: 0,97 минуты масса/заряд: 448,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,10. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (с, 3 H), 2,34 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 4,13 (д, *J*=6,4 Гц, 2 H), 4,63 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 7,48 (с, 1 H), 7,52 (т, *J*=9,8 Гц, 1 H), 7,89-8,00 (м, 2 H), 8,20 (дд, *J*=6,6, 2,6 Гц, 1 H), 10,42 (шир.с, 1 H).

Соединение **180**: N-(3-цианофенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



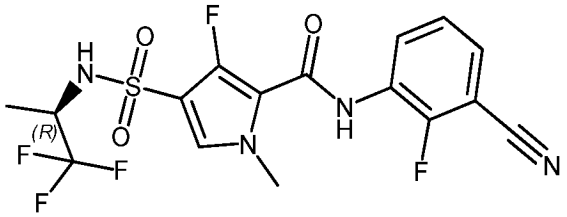
Соединение **180** получали подобно тому, как описано для соединения **170**, с использованием 3-аминобензонитрила (138 мг, 1,16 ммоля) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Фракции колонки концентрировали и остаток кристаллизовали путем растворения в 10 мл подогретого метанола при добавлении воды. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением белого порошка (121 мг). Способ A: Rt: 1,72 минуты масса/заряд: 417,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 418,07, ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,91-4,05 (м, 1 H), 7,54-7,61 (м, 3 H), 7,89-7,96 (м, 1 H), 8,14 (д, J=1,1 Гц, 1 H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 10,40 (с, 1 H).

Соединение **181**: N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



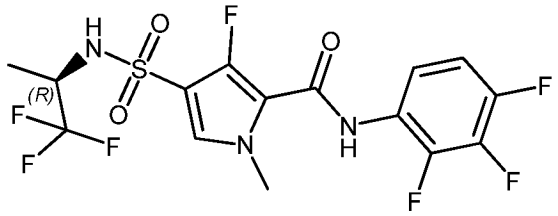
Соединение **181** получали подобно тому, как описано для соединения **180**, с использованием 3-амино-2,6-дифторбензонитрила (143 мг, 0,928 ммоля) вместо 3-аминобензонитрила с получением белого порошка (79 мг). Способ A: Rt: 1,77 минуты масса/заряд: 453,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 454,05. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,92-4,04 (м, 1 H), 7,43-7,51 (м, 1 H), 7,59 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,98-8,08 (м, 1 H), 8,66 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,06 (с, 1 H).

Соединение **182**: N-(3-циано-2-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **182** получали подобно тому, как описано для соединения **180**, с использованием 3-амино-2-фторбензонитрила (127,5 мг, 0,936 ммоля) вместо 3-аминобензонитрила с получением белого порошка (66 мг). Способ A: Rt: 1,78 минуты масса/заряд: 435,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 436,06. ^1H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,91-4,06 (м, 1 H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,78 (ддд, J=7,8, 5,9, 1,6 Гц, 1 H), 8,03 (тд, J=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,66 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,06 (с, 1 H).

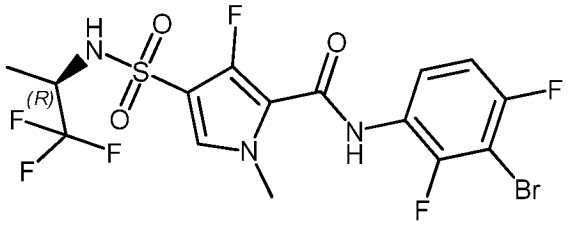
Соединение **183**: 3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-N-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **183** получали подобно тому, как описано для соединения **180**, с использованием 2,3,4-трифторанилина (136,8 мг, 0,911 ммоля) вместо 3-аминобензонитрила с получением белого

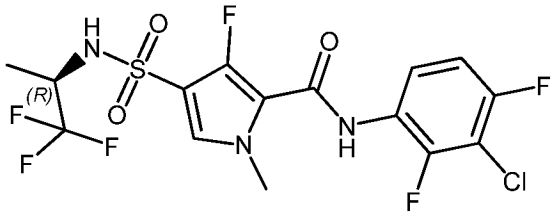
порошка (79 мг). Способ A: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 446,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,05. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,91-4,04 (м, 1 H), 7,29-7,39 (м, 1 H), 7,42-7,50 (м, 1 H), 7,56 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 8,61 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 9,93 (с, 1 H).

Соединение **184**: N-(3-бром-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **184** получали подобно тому, как описано для соединения **180**, с использованием 3-бром-2,4-дифторанилина (194,9 мг, 0,937 ммоля) вместо 3-аминобензола с получением белого порошка (115 мг). Способ A: Rt: 1,98 минуты масса/заряд: 508,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 506,97. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,90-4,04 (м, 1 H), 7,27-7,35 (м, 1 H), 7,56 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,64-7,73 (м, 1 H), 8,61 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 9,86 (с, 1 H).

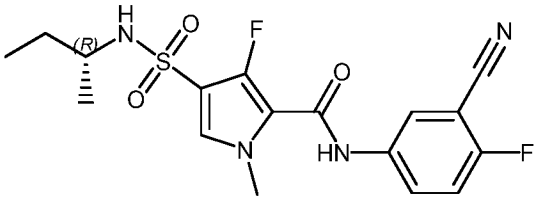
Соединение **185**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **185** получали подобно тому, как описано для **180**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина (150,9 мг, 0,923 ммоля) вместо 3-аминобензола с получением белого порошка (115 мг). Способ A: Rt: 1,97 минуты масса/заряд: 462,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 463,02. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,92-4,04 (м, 1 H), 7,35 (тд, J=8,9, 2,0 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,65 (тд, J=8,7, 5,8 Гц,

1 H), 8,61 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 9,88 (с, 1 H).

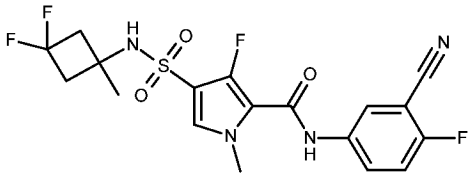
Соединение **186:** N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-1-метилпропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Промежуточное соединение этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат получали подобно тому, как описано для соединения **170**, с использованием 5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-сульфоновой кислоты (541,4 мг, 2,155 ммоля), преобразуя ее в соответствующий сульфонилхлорид с тионилхлоридом (нагревая до 80°C в течение 90′) и обеспечивая реакцию данной смеси с (R)-(-)-2-аминобутаном (238,8 мг, 3,233 ммоля) с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (354 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,31-1,40 (м, 2 H), 3,01-3,18 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 4,27 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 7,47-7,57 (м, 2 H).К этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (354 мг, 1,156 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрилу (201,7 мг, 1,483 ммоля) в сухом THF (20 мл) при 0°C добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (4,62 мл, 4,62 ммоля). Смесь перемешивали 1 час при 0°C. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл), разбавляли солевым раствором (50 мл) и снова экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток (растворенный в 1 мл DMF) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и твердый остаток кристаллизовали из 50 мл подогретого метанола при добавлении воды. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи с получением соединения **186** (306 мг).

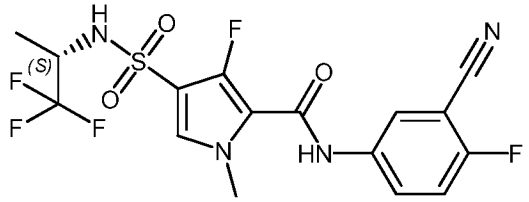
Способ A: Rt: 1,83 минуты масса/заряд: 395,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 396,11. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,31-1,44 (м, 2 H), 3,06-3,20 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 7,47 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,50-7,58 (м, 2 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,31 (с, 1 H).

Соединение **187**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)сульфамоил]-3-фтор-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **187** (290 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **186**, с использованием 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида (509,4 мг, 3,232 ммоля) вместо (*R*)-(-)-2-аминобутана с получением белого порошка. Способ A: Rt: 1,84 минуты масса/заряд: 443,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 444,09. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (с, 3 H), 2,47-2,62 (м, 2 H), 2,80-2,97 (м, 2 H), 3,81 (с, 3 H), 7,49-7,58 (м, 2 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,16 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 10,33 (с, 1 H).

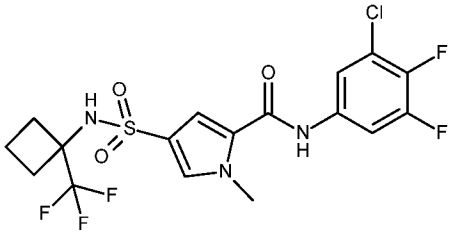
Соединение **188**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **188** (409 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **186**, с использованием (2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-амина вместо (*R*)-(-)-2-аминобутана с получением белого порошка. Способ A: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 435,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 436,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,92-4,05 (м, 1 H), 7,50-7,59

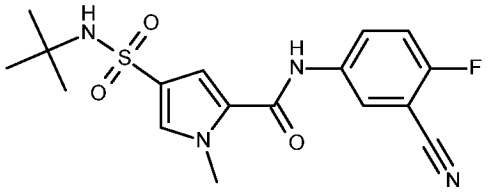
(м, 2 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,62 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,36 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: пик при 190,92°C.

Соединение **189**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-[(3-Хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (470,2 мг, 0,966 ммоля), 1-трифторметил)циклобутан-1-амин (268,7 мг, 1,932 ммоля), DIPEA (0,518 мл, 2,99 ммоля) растворяли в CH_3CN и кипятили с обратным холодильником в течение выходных. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1 M HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением бежевого порошка. Данный порошок повторно очищали с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм), подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN) с получением белого порошка, который высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **189** (32,9 мг). Способ B: Rt: 1,18 минуты масса/заряд: 470,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 471,04. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,71-1,87 (м, 2 H), 2,24-2,36 (м, 2 H), 2,39-2,48 (м, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-7,87 (м, 2 H), 8,37 (с, 1 H), 10,33 (с, 1 H).

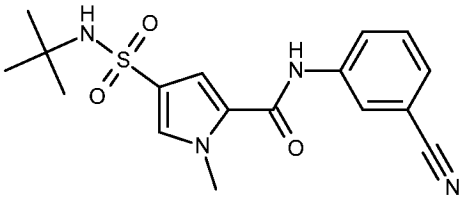
Соединение **190:** 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (5 г, 1,04 ммоля) растворяли в ацетонитриле (100 мл). К нему добавляли диизопропилэтиламин (9,06 мл, 52,6 ммоля) с последующим добавлением трет-бутиламина (3,23 г, 44,2 ммоля) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и промывали HCl (2×150 мл). Органические составляющие высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением порошка метил-4-(трет-бутилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата, который применяли как есть. (6,07 г) Способ B: Rt: 1,52 минуты масса/заряд: 273,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 274,10. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (с, 9 H), 3,77 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H)7,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1 H), 7,60 (д, J=2,2 Гц, 1 H). Метил-4-(трет-бутилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (11,269 г, 41,077 ммоля) растворяли в THF (120 мл). К нему добавляли лития гидроксид (1,476 г, 1,5 экв.) в дистиллированной воде (16 мл) и получали мутную смесь. Затем добавляли MeOH (6 мл) и смесь становилась прозрачной. Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов. Затем ее концентрировали до тех пор, пока не оставалась вода, и добавляли дистиллированную воду (30 мл). Смесь нейтрализовали с использованием точного количества хлористоводородной кислоты (1 М/водн./61,6 мл, 61,62 ммоля). Полученную смесь экстрагировали с использованием 2-метилтетрагидрофурана. Объединенные экстракты высушивали на $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(трет-бутилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты в виде белого порошка,

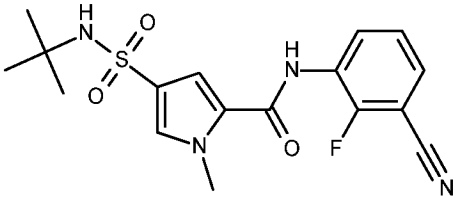
который применяли без дополнительной очистки в следующей стадии (10,62 г). Способ B: Rt: 0,83 минуты масса/заряд: 258,9 (M-H)- Точная масса: 260,08.Соединение **190** (2140 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **158**, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила (1348 мг, 9,604 ммоля) и 4-(трет-бутилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты и перемешивая при 50°C вместо комнатной температуры с получением белого твердого вещества. Способ B: Rt: 0,96 минуты масса/заряд: 377,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 378,12. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H) 3,91 (с, 3 H) 7,14 (с, 1 H) 7,34 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 7,48-7,56 (м, 2 H) 7,98-8,05 (м, 1 H) 8,22 (дд, J=5,83, 2,75 Гц, 1 H) 10,34 (с, 1 H).

Соединение **191**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-цианофенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **191** (758 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **190**, с использованием 3-аминобензонитрила (458,4 мг, 3,84 ммоля) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила с получением белого твердого вещества. Способ B: Rt: 0,92 минуты масса/заряд: 359,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 360,13. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H) 3,92 (с, 3 H) 7,13 (с, 1 H) 7,36 (с, 1 H) 7,51-7,59 (м, 3 H) 7,99 (д, J=7,04 Гц, 1 H) 8,19 (с, 1 H) 10,31 (с, 1 H).

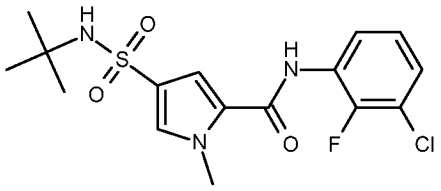
Соединение **192**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-циано-2-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **192** (733 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **190**, с использованием 3-амино-2-фторбензонитрила (522,9 мг, 3,842 ммоля) вместо 5-амино-2-фторбензонитрила с

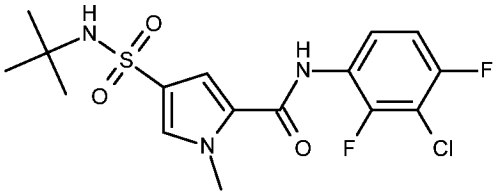
получением белого твердого вещества. Способ B: Rt: 0,90 минуты масса/заряд: 377,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 378,12. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H) 3,89 (с, 3 H) 7,15 (с, 1 H) 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H) 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1 H) 7,55 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 7,77 (ддд, J=7,7, 5,9, 1,8 Гц, 1 H) 7,90 (тд, J=7,90, 1,5 Гц, 1 H) 10,23 (с, 1 H).

Соединение **193**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



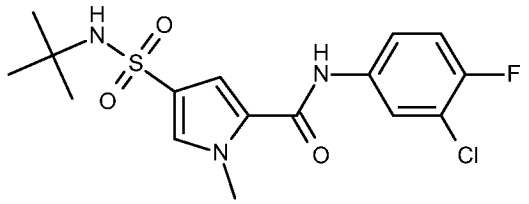
Соединение **193** (787 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **190**, с использованием 3-хлор-2-фторанилина (0,435 мл, 3,84 ммоля) с получением белого твердого вещества. Способ B: Rt: 1,02 минуты масса/заряд: 386,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 387,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H) 3,89 (с, 3 H) 7,14 (с, 1 H) 7,20-7,26 (м, 1 H) 7,32 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 7,41-7,46 (м, 1 H) 7,48-7,54 (м, 2 H) 10,10 (с, 1 H).

Соединение **194**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



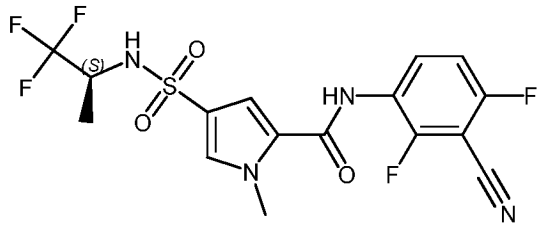
Соединение **194** (708 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **190**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина (628,3, 3,84 ммоля) с получением белого твердого вещества. Способ B: Rt: 1,03 минуты масса/заряд: 404,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 405,07. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H) 3,89 (с, 3 H) 7,15 (с, 1 H) 7,30-7,37 (м, 2 H) 7,48-7,58 (м, 2 H) 10,11 (с, 1 H).

Соединение **195**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **195** (705 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **190**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина (559,2 мг, 3,842 ммоля) с получением белого твердого вещества. Способ A: Rt: 1,95 минуты масса/заряд: 386,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 387,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 3,91 (с, 3 H), 7,12 (с, 1 H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,39 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,53 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,63-7,70 (м, 1 H), 8,02 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 10,19 (с, 1 H).

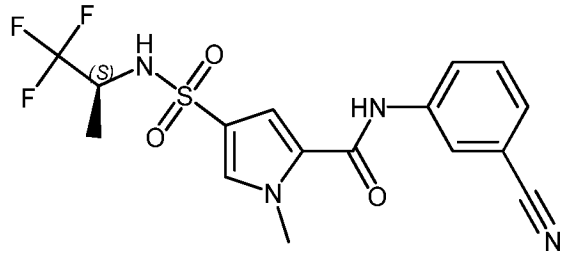
Соединение **196**: N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (0,7 г, 2,23 ммоля) растворяли в THF (10 мл) в атмосфере азота. К нему добавляли 3-амино-2,6-дифторбензонитрил (0,45 г, 2,9 ммоля) и смесь охлаждали в ванне с ледяной водой при перемешивании в атмосфере азота. В нее по каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид 1 M в толуоле (6,68 мл, 6,68 ммоля) в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа в то время, как продолжалось охлаждение. Смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (25 мл) и полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток

растворяли в 2 мл дихлорметана и смесь загружали на подушку из сухого диоксида кремния. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента элюирования от гептана до EtOAc. (100:0 - 0:100). Необходимые фракции собирали и концентрировали in vacuo с получением порошка. Данный порошок перекристаллизовывали из MeOH/вода. Полученные кристаллы собирали на фильтре, промывали водой с последующим промыванием диизопропиловым эфиром и высушивали in vacuo при 55°C в течение 24 часов с получением N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамида (563 мг) в виде порошка. Способ A: Rt: 1,75 минуты масса/заряд: 435,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 436,06. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,80-4,06 (м, 4 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,40-7,51 (м, 1 H), 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,85-8,02 (м, 1 H), 8,54 (шир.с, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

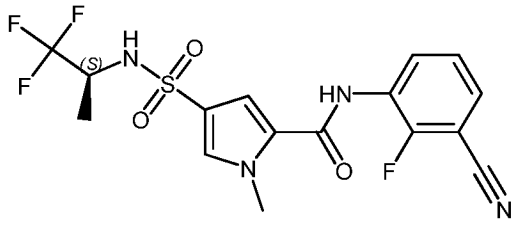
Соединение **197**: N-(3-цианофенил)-1-метил-4-{[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **197** (697,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **196**, с использованием 3-аминобензонитрила (342 мг, 2,895 ммоля) вместо 3-амино-2,6-дифторбензонитрила с получением N-(3-цианофенил)-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида в виде твердого вещества. Способ B: Rt: 0,93 минуты масса/заряд: 399,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3 H) 3,93 (с, 4 H) 7,39 (д, J=1,9 Гц, 1 H) 7,52-7,60 (м, 2 H) 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1 H) 7,99 (дт, J=6,9, 2,3 Гц, 1 H) 8,20 (шир.с, 1 H) 8,17-8,20 (м, 1 H) 10,35 (шир.с, 1 H).

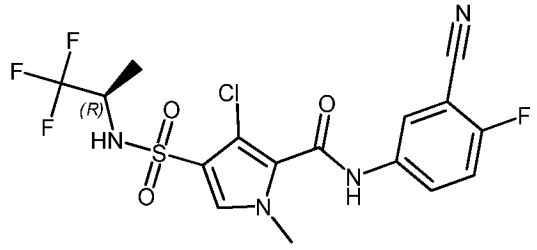
Соединение **198**: N-(3-циано-2-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*S*)-

2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **198** (691 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **196**, с использованием 3-амино-2-фторбензонитрила (394 мг, 2,895 ммоля) вместо 3-амино-2,6-дифторбензонитрила с получением твердого вещества. Способ B: Rt: 0,91 минуты масса/заряд: 417,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 418,07. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03-1,18 (м, 3 H), 3,84-4,03 (м, 4 H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1 H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,77 (ддд, J=7,6, 6,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,91 (тд, J=7,8, 1,5 Гц, 1 H), 7,99-9,14 (м, 1 H), 10,26 (шир.с, 1 H).

Соединение **199**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Гидрид натрия (3,46 г, 90,2 ммоля, 60% дисперсия в масле) добавляли частями в течение 10 минут к раствору метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата (12 г, 75,2 ммоля), йодометана (12,8 г, 90,2 ммоля) и DMF (120 мл) при 0°C в атмосфере азота в ледяной ванне. Ледяную ванну удаляли и реакционную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли водной соляной кислотой (15,04 мл, 1 M) и концентрировали. Остаток растворяли в воде (100 мл)/этилацетате (300 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (150 мл), промывали гептаном (100 мл) и концентрировали при 70°C с получением метил-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (12,0 г) в виде желтой жидкости, которую применяли как есть. ^{1}H ЯМР (400

МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 3,87 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 6,13 (д, J=2,9 Гц, 1 H), 6,69 (д, J=2,9 Гц, 1 H) Метил-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (5,0 г, 25,1 ммоля) добавляли по каплям в хлорсульфоновую кислоту (11 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и позволяли перемешиваться 2 часа. Полученную смесь добавляли по каплям к перемешанной водоледяной смеси (200 мл) с контролем температуры, поддерживая температуру ниже 5°C. Был образован белый осадок. Полученную водную суспензию экстрагировали с использованием дихлорметана (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилата (5,56 г) в виде светло-зеленого порошка, который применяли как есть. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 3,94 (с, 3 H), 3,98 (с, 3 H), 7,46 (с, 1 H). В пробирке для реакций под действием микроволнового излучения метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,5 г, 5,51 ммоля) растворяли в ацетонитриле (10 мл). К нему добавляли DIPEA (1,42 мл, 0,75 г/мл, 8,27 ммоля) с последующим добавлением (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина (0,94 г, 8,27 ммоля) и молекулярных сит и пробирку закрывали, и полученную смесь нагревали до 80°C 30 минут при микроволновом излучении. Реакционную смесь концентрировали и полученное коричневое клейкое масло растворяли в дихлорметане (50 мл), и смесь промывали HCl (1 н., 2×10 мл) и солевым раствором (5 мл), и высушивали на сульфате натрия. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали in vacuo с получением коричневого масла. Коричневое масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (660 мг) в виде белого порошка, который применяли как есть. Способ B: Rt: 0,88 минуты масса/заряд: 347 $(M-H)^-$ Точная масса: 348,02. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,83 (с, 3 H),

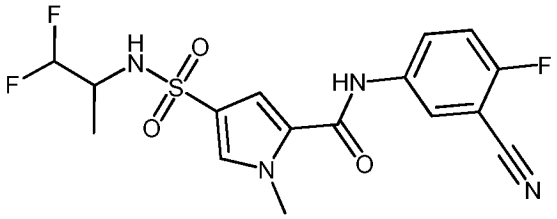
3,86 (с, 3 Н), 3,89-4,02 (м, 1 Н), 7,76 (с, 1 Н), 8,51 (д, J=8,8 Гц, 1 Н). Метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (660 мг, 1,89 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (332 мг, 2,37 ммоля) растворяли в сухом тетрагидрофуране (30 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли лития бис(триметилсилил)амид в тетрагидрофуране (5,46 мл, 5,46 ммоля, 1 М) в течение 2 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 2 минут, при этом продолжали охлаждение. Смесь гасили насыщенным водным хлоридом аммония (15 мл) и полученную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (3×30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением красного порошка. Полученный остаток растирали в порошок в нагреваемой с обратным холодильником смеси CH_2Cl_2/EtOAc/метанола (10/5/5 мл). Твердые вещества фильтровали с получением темно-розового порошка, который перекристаллизовывали из метанола/воды (7/0,5 мл) с получением соединения **199** в виде порошка (325 мг) Способ B: Rt: 0,99 минуты масса/заряд: 451,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 452,03. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 3,78 (с, 3 Н), 3,91-4,05 (м, 1 Н), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,69 (с, 1 Н), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1 Н), 8,19 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 Н), 8,51 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 10,68 (с, 1 Н). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°С при 10°С/мин.: пик при 190,1°С.

Альтернативная процедура синтеза метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата

Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1 г, 3,68 ммоля) растворяли в горячем ацетонитриле (5 мл), добавляли молекулярные сита (около 100 мг) и реакционную смесь перемешивали. В отдельном сосуде (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (623 мг, 5,51 ммоля) растворяли в ацетонитриле (5 мл), добавляли молекулярные сита (приблизительно 100 мг). Данную суспензию добавляли в реакционную смесь и затем добавляли

$NaHCO_3$ (926 мг, 11,0 ммоля). Сосуд закрывали и перемешивали в течение ночи при 80°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,04 г) в виде белого порошка.

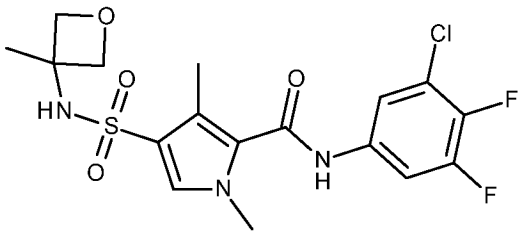
Соединение **200**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-{[2,2-дифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-Амино-2-фторбензонитрил (5,62 г, 41,3 ммоля) добавляли к раствору 4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбонилхлорида (описанного в синтезе соединения **3**) (10 г, 41,3 ммоля), толуола (300 мл) при температуре возврата флегмы. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 4 часа и фильтровали в подогретом состоянии. Фильтрат концентрировали досуха с получением желтого порошка, который высушивали в течение выходных in vacuo. Желтый порошок измельчали в подогретом этилацетате (50 мл), и фильтровали, и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением 5-[(3-циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорида (5,05 г) в виде грязно-белого порошка. 5-[(3-Циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (1,00 г, 2,93 ммоля) растворяли в растворе 1,1-дифторпропан-2-амина (417 мг, 4,39 ммоля), синтезированного в соответствии с PCT Int. Appl., 2012049277) в THF (17 мл), высушивали на молекулярных ситах и перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 70%) с получением неочищенного

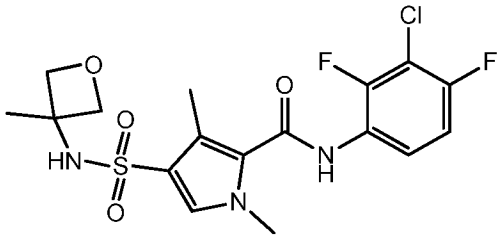
соединения **200** в виде белого порошка. Соединение **200** очищали с помощью препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм), подвижная фаза: CO_2, метанол с 0,2% $iPrNH_2$), необходимые фракции собирали, выпаривали, растворяли в метаноле и снова выпаривали с получением соединения **200 a** (192 мг) в виде белого порошка. Способ A: Rt: 1,67 минуты масса/заряд: 399,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,08 ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,42-3,56 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 5,90 (тд, J=56,1, 2,6 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,83 (шир.с, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,37 (с, 1 H). И соединения **200b** (190 мг) в виде белого порошка. Способ A: Rt: 1,67 минуты масса/заряд: 399,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,08. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,42-3,57 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 5,90 (тд, J=56,1, 2,6 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,77 (шир.с, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H), 10,37 (шир.с, 1 H).

Соединение **201**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



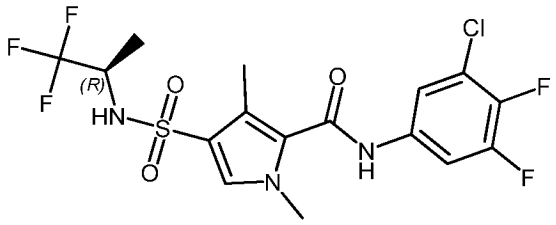
Соединение **201** (69 мг) в виде белого порошка получали подобно тому, как описано для соединения **179**, с использованием 3-хлор-4,5-дифторанилина (0,18 г, 1,08 ммоля) вместо 4-фтор-3-(трифторметил)анилина. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 92 часов. Способ B: Rt: 0,98 минуты масса/заряд: 432,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 433,07. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 4,12 (д, *J*=6,4 Гц, 2 H), 4,61 (д, *J*=5,9 Гц, 2 H), 7,49 (с, 1 H), 7,71-7,81 (м, 2 H), 7,93 (шир.с, 1 H), 10,40 (шир.с, 1 H).

Соединение **243**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1,3-диметил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



1,3-Диметил-4-(N-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (500 мг, 1,73 ммоля), 3-хлор-2,4-дифторанилин (0,57 г, 3,47 ммоля) и HATU (0,88 г, 2,31 ммоля) растворяли в DMF (2 мл), содержащем DIPEA (0,69 мл, 3,98 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 28 часов и при комнатной температуре в течение 60 часов. Реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 70%). Необходимые фракции объединяли и выпаривали с получением светло-коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании. Твердое вещество перекристаллизовывали из этанола (5 мл) с получением белого твердого вещества, которое фильтровали и промывали этанолом (1 мл). Белое твердое вещество высушивали в течение ночи in vacuo с получением соединения **243** (318 мг) в виде грязно- белого твердого вещества. Способ D: Rt: 1,73 минуты масса/заряд: 432,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 433,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (с, 3 H), 2,37 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 4,11 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,35 (тд, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,67 (тд, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 7,91 (шир.с, 1 H), 10,03 (шир.с, 1 H).

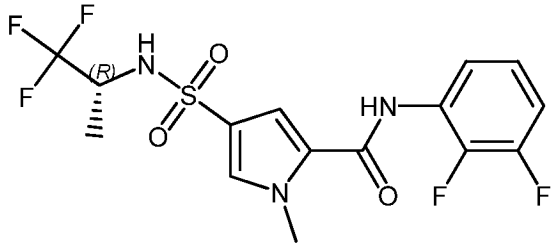
Соединение **202**: N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **202** получали подобно тому, как описано для

соединения **144.** На стадии 4 применяли 1,3-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (260 мг, 0,83 ммоля) и 3-хлор-4,5-дифторанилин (0,27 г, 1,65 ммоля) применяли вместо 3,4-дифторанилина. Реакцию поводили при 50°C в течение 92 часов. Необходимые фракции объединяли и выпаривали с получением порошка, который перекристаллизовывали из CH_2Cl_2. Белые кристаллы фильтровали и промывали CH_2Cl_2 и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 50°C с получением белого твердого вещества (170 мг). Способ B: Rt: 1,12 минуты масса/заряд: 458,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,04. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 3,72 (с, 3 H), 3,78-3,90 (м, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,66-7,84 (м, 2 H), 8,18 (шир.с, 1 H), 10,39 (с, 1 H).

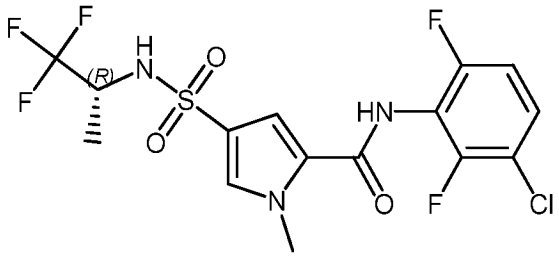
Соединение **203:** N-(2,3-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



В 100 мл круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, помещали метил-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (0,9 г, 2,86 ммоля), безводный THF (40 мл) и 2,3-дифторанилин (490 мг, 3,72 ммоля). Сосуд запечатывали и помещали в ванну с ледяной водой и туда медленно добавляли LHMDS (8,6 мл 1 M раствора в THF/этилбензоле) при помощи шприца (примерная скорость 2 мл/мин.). Преобразование в продукт наблюдали через 30 мин. при 0°C. Насыщ. водн. хлорид аммония добавляли для гашения реакции. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и смесь разделяли с помощью этилацетата (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали (сульфат магния), твердые вещества удаляли с помощью фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт частично очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием

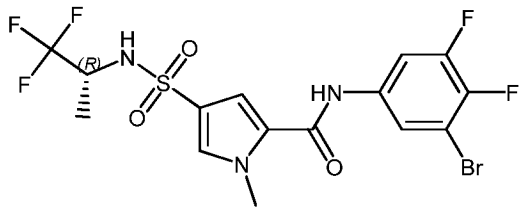
градиента от гептана до этилацетата. Растворитель наилучших фракций удаляли при пониженном давлении и соединение перекристаллизовывали из эфира/гептана с получением соединения **203** в виде белого твердого вещества (395 мг). Способ A: Rt: 1,75 минуты масса/заряд: 410,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 411,07. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,85-4,00 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 7,16-7,40 (м, 4 H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,17 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 10,15 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 157,94°C.

Соединение **204**: N-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



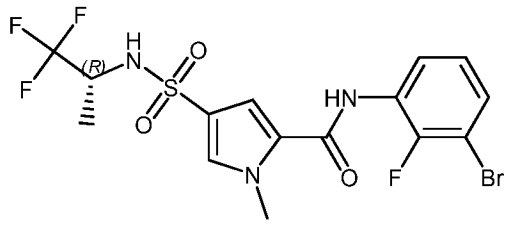
Соединение **204** получали подобно тому, как описано для соединения **203**, с использованием 3-хлор-2,6-дифторанилина (627,7 мг, 3,72 ммоля) и неочищенное вещество перекристаллизовывали в диизопропиловом эфире/гептане с получением белого твердого вещества (423 мг). Способ A: Rt: 1,79 минуты масса/заряд: 444,0 (M-H)- Точная масса: 445,03. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,84-4,01 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 7,31 (т, J=8,8 Гц, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,57-7,66 (м, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 10,17 (с, 1 H).

Соединение **205**: N-(3-бром-4,5-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



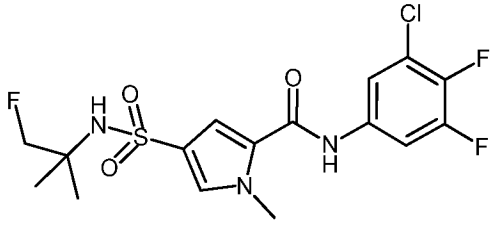
Соединение **205** (893 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **158**, с использованием 3-бром-4,5-дифторанилина (970 мг, 4,663 ммоля) вместо 3-аминобензонитрила и с перемешиванием при 60°C в течение 18 ч. Полученный остаток подогревали с CH_2Cl_2/гептанами и белое твердое вещество собирали с помощью фильтрации. Способ A: Rt: 1,79 минуты масса/заряд: 489,9 (M-H)- Точная масса: 488,98. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,84-3,99 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,67 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,80-7,93 (м, 2 H), 8,19 (шир.с, 1 H), 10,30 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 196,72°C.

Соединение **206**: N-(3-бром-2-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



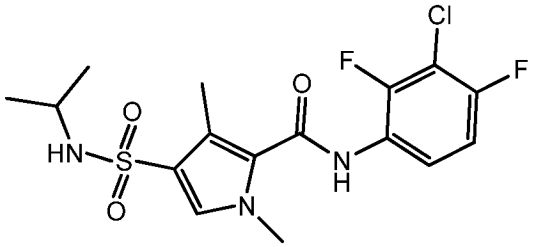
Соединение **206** (637 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **158**, с использованием 3-бром-2-фторанилина (886 мг, 4,663 ммоля) вместо 3-аминобензонитрила и с перемешиванием при 60°C в течение 18 ч. Остаток подогревали с гептаном, добавляли 1 каплю EtOAc, происходило осаждение. Белое твердое вещество отфильтровывали и высушивали in vacuo. Способ A: Rt: 1,88 минуты масса/заряд: 470,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 470,99. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,85-4,00 (м, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 7,18 (тд, J=8,0, 1,3 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,50-7,60 (м, 2 H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,17 (шир.с, 1 H), 10,11 (шир.с, 1 H) Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 216,73°C.

Соединение **207**: N-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-4-[(2-фтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



5-[(3-Хлор-4,5-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (212,7 мг, 0,437 ммоля) [112433-52-0], 1-фтор-2-метилпропан-2-амингидрохлорид(69,7 мг, 0,546 ммоля) и Et_3N (0,152 мл, 1,09 ммоля) растворяли в CH_3CN (35,4 мл, 678,73 ммоля), перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (2 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток кристаллизовали из метанола (10 мл) при добавлении воды. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **207** (93 мг). Способ A: Rt: 2,02 минуты масса/заряд: 422,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 423,06. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (д, J=1,8 Гц, 6 H), 3,91 (с, 3 H), 4,23 (д, J=1,0 Гц, 2 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 2 H), 10,29 (с, 1 H).

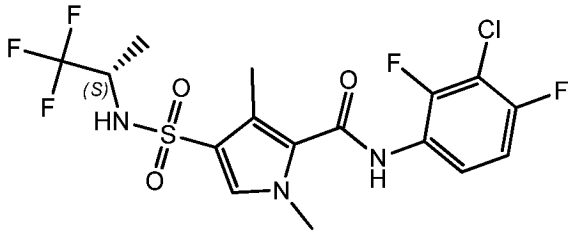
Соединение **208**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1,3-диметил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **208** получали из этил-4-[трет-бутоксикарбонил(изопропил)сульфамоил]-1,3-диметилпиррол-2-карбоксилата и 3-хлор-2,4-дифторанилина с использованием LiHMDS в THF с последующим удалением Boc-защиты путем обработки HCl в $iPrOH/CH_2Cl_2$ с получением соединения **208** (266 мг). Способ B: Rt: 1,02 минуты масса/заряд: 404,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 405,1. ^1H

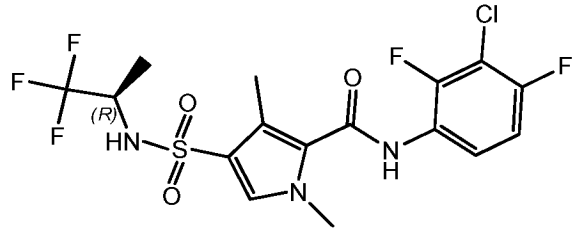
ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 2,34 (с, 3 H), 3,14-3,25 (м, 1 H), 3,73 (с, 3 H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,35 (тд, J=9,0, 2,1 Гц, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,66 (тд, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 9,99 (с, 1 H).

Соединение **209**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **209** получали подобно тому, как описано для соединения **146**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Соединение **209** кристаллизовали из EtOH с получением белого порошка (211 мг). Способ D: Rt: 1,97 минуты масса/заряд: 458,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,35 (с, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,76-3,90 (м, 1 H), 7,36 (тд, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,66 (тд, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 8,16 (шир.д, J=7,3 Гц, 1 H), 10,02 (с, 1 H).

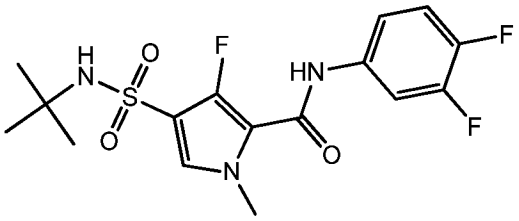
Соединение **210**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1,3-диметил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **210** получали подобно тому, как описано для соединения **144**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Полученное твердое вещество кристаллизовали из этанола (5 мл) с получением соединения **210** (206 мг) в виде белого твердого вещества. Способ D: Rt: 1,97 минуты масса/заряд: 458,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,35 (с, 3

H), 3,73 (с, 3 H), 3,76-3,89 (м, 1 H), 7,36 (тд, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,66 (тд, J=8,7, 5,7 Гц, 1 H), 8,16 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,02 (с, 1 H).

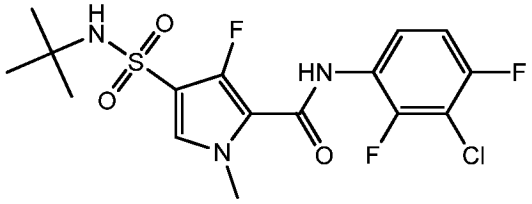
Соединение **211**: 4-(Трет-бутилсульфамоил)-N-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **211** (516 мг, белые кристаллы) получали подобно тому, как описано для соединения **214**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила.

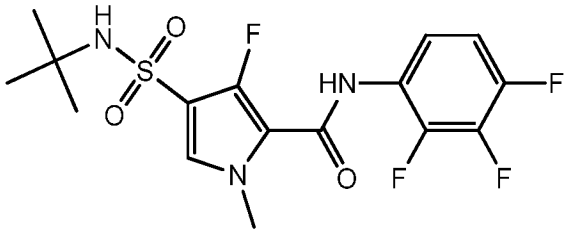
Способ D: Rt: 1,96 минуты масса/заряд: 388,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 389,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (с, 9 H), 3,79 (с, 3 H), 7,35-7,48 (м, 4 H), 7,77-7,86 (м, 1 H), 10,19 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при: 184,9°C.

Соединение **212**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **212** (396 мг, белые кристаллы) получали подобно тому, как описано для соединения **214**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Способ D: Rt: 2,05 минуты масса/заряд: 422,1 $(M-H)^-$ Точная масса:423,1 ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (с, 9 H), 3,80 (с, 3 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,45-7,50 (м, 2 H), 7,60-7,70 (м, 1 H), 9,80 (шир.с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при: 230,3°C.

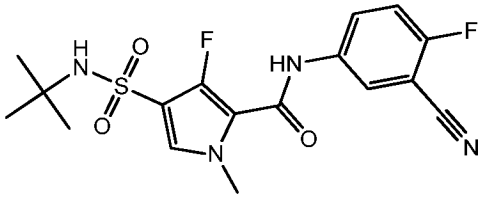
Соединение **213**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-фтор-1-метил-N-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **213** (25 мг, белые кристаллы) получали подобно тому, как описано для соединения **214**, с использованием 2,3,4-трифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила.

Способ D: Rt: 1,97 минуты масса/заряд: 406,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 407,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (с, 9 H), 3,80 (с, 3 H), 7,27-7,39 (м, 1 H), 7,41-7,51 (м, 3 H), 9,85 (шир.с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при: 223,3°C.

Соединение **214**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид

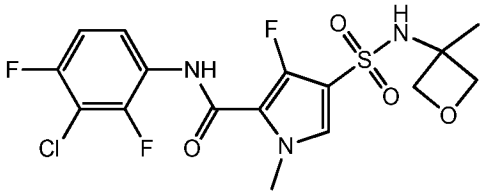


Смесь этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (очищенного с помощью колоночной хроматографии с 10-50% EtOAc в гептане, 1,50 г, 5,6 ммоля), трет-бутиламина (934 мг, 12,8 ммоля) и ацетонитрила (75 мл) перемешивали 2 часа и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением этил-4-(трет-бутилсульфамоил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,65 г) в виде светло-желтых кристаллов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 4,27 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 7,45 (с, 1 H), 7,51 (д, J=4,8 Гц, 1 H). Способ D: Rt: 1,79 минуты масса/заряд: 305,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 306,1. Смесь этил-4-(трет-бутилсульфамоил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,65 г, 5,4 ммоля), гидроксида лития (386 мг,

16,1 ммоля), THF (20 мл) и воды (5 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в воде (50 мл) и нейтрализовали HCl (1 M в H_2O). Образованные белые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение 4 часов с получением 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (1,1 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (с, 9 H), 3,81 (с, 3 H), 7,42 (с, 1 H), 7,46 (д, J=4,8 Гц, 1 H), 13,02 (шир.с, 1 H) Способ B: Rt: 0,43 минуты масса/заряд: 277,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 278,1.

4-(Трет-бутилсульфамоил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,359 ммоля), HATU (170,781 мг, 0,449 ммоля), Et_3N (0,15 мл, 0,728 г/мл, 1,078 ммоля), 5-амино-2-фтор-бензонитрил (97,8 мг, 0,72 ммоля) в DMF (1 мл) перемешивали в течение ночи при 65°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (120 г) как таковой с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и полученный остаток растворяли в подогретом метаноле (10 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **214** (94 мг). Способ D: Rt: 1,87 минуты масса/заряд: 395,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 396,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (с, 9 H), 3,80 (с, 3 H), 7,44-7,49 (м, 2 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,92-8,00 (м, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,29 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при: 198,3°C.

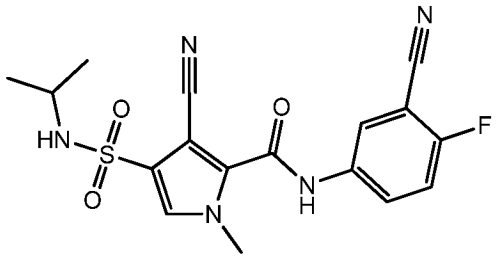
Соединение **215**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **215** (94 мг, белое твердое вещество) получали из

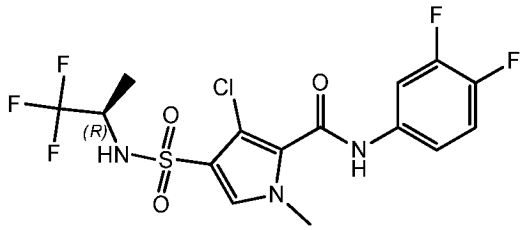
3-хлор-2,4-дифторанилина и 3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты подобно тому, как описано для синтеза соединения **214**, из 5-амино-2-фторбензонитрила и 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты. Способ D: Rt: 1,80 минуты масса/заряд: 436,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 437,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 4,18 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,65 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,35 (тд, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,53 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,64 (тд, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 9,87 (с, 1 H).

Соединение **216**: 3-циано-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **171** (60 мг, 0,16 ммоля) и цианид калия (102 мг, 1,6 ммоля) растворяли в ацетонитриле (2 мл, 38,3 ммоля) и нагревали до 130°C в течение 8,5 часов с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали, к фильтрату добавляли декалит и суспензию выпаривали досуха. Твердое вещество очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 100%) с получением соединения **216** в виде желтого порошка. Способ B: Rt: 0,90 минуты масса/заряд: 388,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 389,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 3,35-3,46 (м, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 7,58 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,74 (шир.с, 1 H), 7,94 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,18 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 11,15 (шир.с, 1 H).

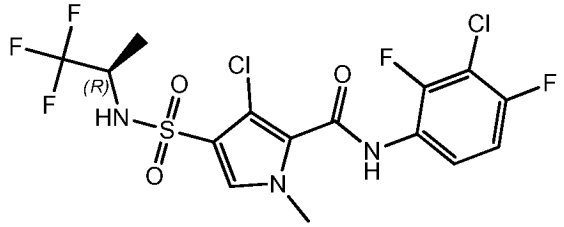
Соединение **217**: 3-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (4 г, 14,7 ммоля) распределяли в ацетонитриле (20 мл), (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламине (2493 мг, 22,1 ммоля), основании Хунига (3,8 мл, 22,1 ммоля) и добавляли молекулярные сита (100 мг), и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,76 г) в виде белого порошка. Метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (590 мг, 1,69 ммоля) и 3,4-дифторанилин (286 мг, 2,2 ммоля) растворяли в THF (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF), 5,08 мл, 1 M, 5,08 ммоля) и реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении для поддержания +/-5 мл. Остаток распределяли между CH_2Cl_2 и водой. Водный слой нейтрализовали с использованием водной соляной кислоты (1 M) с образованием белого осадка. Белые твердые вещества фильтровали и промывали водой. Органический слой загружали на картридж с силикагелем и применяли градиент от гептана до EtOAc. Необходимые фракции выпаривали для поддержания +/-50 мл. Получали белый осадок. Белое твердое вещество фильтровали и промывали гептаном с получением второй твердой фракции. Два твердых вещества объединяли и перекристаллизовывали из метанола (5 мл) с получением соединения **217** (255 мг) в виде белого порошка. Фильтрат концентрировали досуха и перекристаллизовывали из

этилацетата (6 мл) гептана (20 мл) с получением большего количества соединения **217** (185 мг) в виде белого порошка, который высушивали in vacuo. Способ B: Rt: 1,06 минуты масса/заряд: 444,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 3,89-4,06 (м, 1 H), 7,38-7,50 (м, 2 H), 7,66 (с, 1 H), 7,78-7,91 (м, 1 H), 8,49 (шир.с, 1 H), 10,56 (шир.с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при: 203,9°C (EtOAc/гептан).

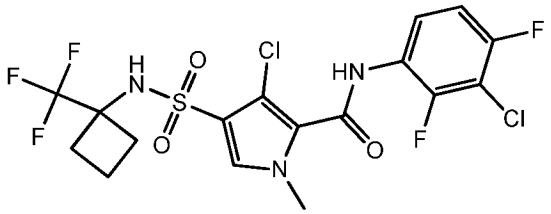
Соединение **218**: 3-хлор-N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **218** получали подобно тому, как описано для синтеза соединения **217**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. После распределения между CH_2Cl_2 и водой, водный слой нейтрализовали с использованием водной соляной кислоты (1 M) с образованием белого осадка. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл) и EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали досуха. Полученный коричневый порошок перекристаллизовывали из этилацетата (20 мл) с получением соединения **218** (576 мг) в виде порошка, который высушивали in vacuo. Способ B: Rt: 1,13 минуты масса/заряд: 478,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 479,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 3,90-4,05 (м, 1 H), 7,37 (тд, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 7,66-7,76 (м, 1 H), 8,50 (шир.с, 1 H), 10,24 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 213,0°C.

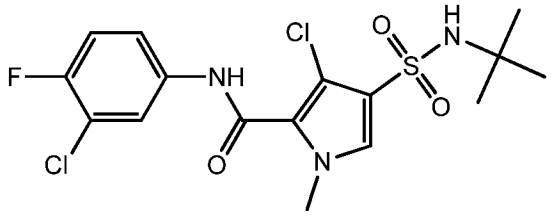
Соединение **219**: 3-хлор-N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-

карбоксамид



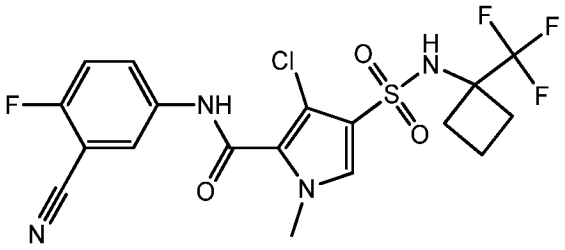
Соединение **219** (136 мг) получали подобно тому, как описано для синтеза соединения **221**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,75-1,87 (м, 2 H), 2,24-2,35 (м, 2 H), 2,41-2,47 (м, 2 H), 3,80 (с, 3 H), 7,37 (тд, J=9,0, 2,1 Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,69-7,75 (м, 1 H), 8,60 (шир.с, 1 H), 10,22 (с, 1 H). Способ D: Rt: 2,14 минуты масса/заряд: 504,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 505,0. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 237,3°C.

Соединение **220**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **220** (614 мг) получали подобно тому, как описано для синтеза соединения **226**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Способ D: Rt: 2,07 минуты масса/заряд: 420,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 421,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H), 3,76 (с, 3 H), 7,34 (с, 1 H), 7,42 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,60-7,67 (м, 1 H), 7,98 (дд, J=6,7, 2,5 Гц, 1 H), 10,48 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 195,9°C.

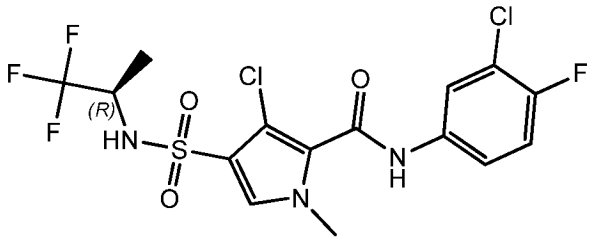
Соединение **221**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2000 мг, 7,35 ммоля) распределяли в ацетонитриле (15 мл) в пробирке для реакций под действием микроволнового излучения, добавляли 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин (1,53 мг, 11,0 ммоля) и основание Хунига (1,9 мл, 11,03 ммоля), и пробирку запечатывали, и нагревали до 85°C в течение 8 часов. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата в виде грязно-белого порошка (382 мг). Метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (150 мг, 0,4 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (0,52 ммоля) растворяли в сухом THF и охлаждали до 0°C. Лития бис(триметилсилил)амид (1,24 мл, 1 M в THF, 1,24 ммоля) добавляли по каплям и реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры. Через 1 час добавляли лития бис(триметилсилил)амид (0,5 мл, 1 M в THF, 0,5 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Собранные фракции выпаривали досуха и остаток кристаллизовали из смеси гептан/EtOAc с получением соединения **221** (91 мг) в виде грязно-белого порошка. Способ D: Rt: 1,95 минуты масса/заряд: 477,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 478,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,75-1,88 (м, 2 H), 2,25-2,37 (м, 2 H), 2,41-2,48 (м, 2 H), 3,79 (с, 3 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H),

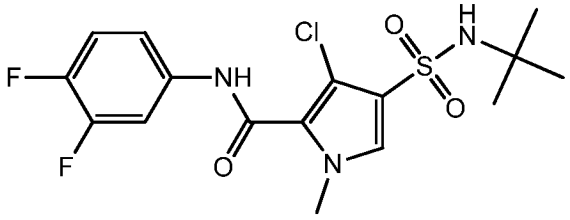
7,68 (с, 1 Н), 7,99 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 Н), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 Н), 8,61 (с, 1 Н), 10,67 (с, 1 Н).

Соединение **222**: 3-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1Н-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **222** получали подобно тому, как описано для синтеза соединения **217**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. После распределения между CH_2Cl_2 и водой, водный слой нейтрализовали с использованием водной соляной кислоты (1 М) с образованием белого осадка. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали (Na_2SO_4), и концентрировали для поддержания (15 мл). Белое твердое вещество фильтровали и промывали гептаном с получением соединения **222** (632 мг) в виде грязно-белого порошка. Способ B: Rt: 1,12 минуты масса/заряд: 460,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 461,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 3,77 (с, 3 Н), 3,92-4,04 (м, 1 Н), 7,43 (т, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,63 (ддд, J=9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1 Н), 7,67 (с, 1 Н), 7,99 (дд, J=6,8, 2,6 Гц, 1 Н), 8,14 (шир.с, 1 Н), 10,56 (шир.с, 1 Н). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°С при 10°С/мин.: пик при 218,8°С.

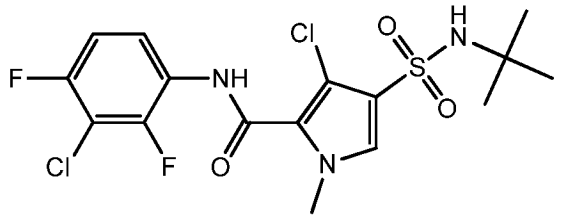
Соединение **223**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **223** (579 мг) получали подобно тому, как описано для синтеза соединения **226**, с использованием 3,4-дифторанилина

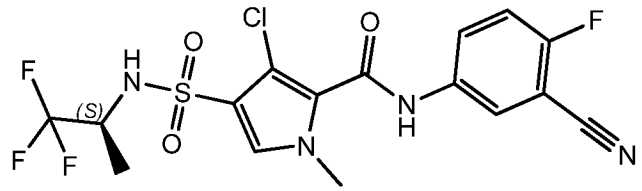
вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H), 3,76 (с, 3 H), 7,34 (с, 1 H), 7,39-7,50 (м, 2 H), 7,59 (с, 1 H), 7,78-7,91 (м, 1 H), 10,50 (шир.с, 1 H). Способ D: Rt: 1,99 минуты масса/заряд: 404,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 405,1.

Соединение **224**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



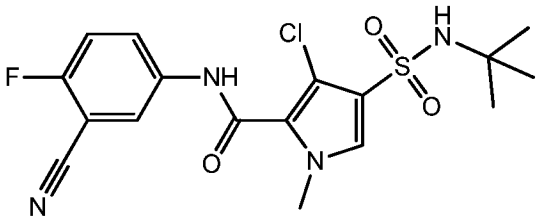
Соединение **224** (405 мг) получали подобно тому, как описано для синтеза соединения **226**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Способ B: Rt :1,16 минуты масса/заряд: 438,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 439,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H), 3,78 (с, 3 H), 7,31-7,40 (м, 2 H), 7,61 (с, 1 H), 7,65-7,75 (м, 1 H), 10,16 (шир.с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 241,6°C.

Соединение **225**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **225** получали подобно тому, как описано для соединения **199**, с использованием (*S*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Способ D: Rt: 1,86 минуты масса/заряд: 451,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 452,0.^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 3,92-4,05 (м, 1 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,98 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,51 (шир.с, 1 H), 10,67 (с, 1 H).

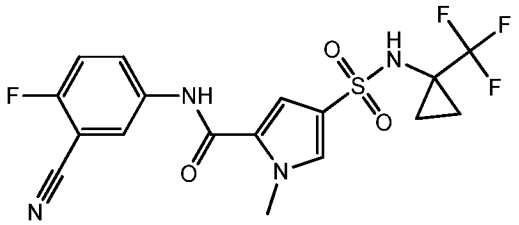
Соединение **226**: 4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (4 г, 14,7 ммоля) распределяли в ацетонитриле (25 мл) и добавляли трет-бутиламин (4388 мг, 58,8 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc с получением метил-4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (3,57 г) в виде белого порошка после растирания в CH_2Cl_2 и диизопропиловом эфире. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (с, 9 H), 3,82 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 7,35 (с, 1 H), 7,69 (с, 1 H). Метил-4-(трет-бутилсульфамоил)-3-хлор-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (500 мг, 1,619 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (295,4 мг, 2,11 ммоля) растворяли в THF (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (5 мл, 1 M в толуоле, 5 ммолей) и реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры. Добавляли больше лития бис(триметилсилил)амида (1 мл, 1 M в THF, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между CH_2Cl_2 и водой. Органический слой загружали на картридж с силикагелем и применяли градиент от гептана до EtOAc. Необходимые фракции выпаривали досуха и остаток кристаллизовали из смеси EtOAc/гептан. Осадок отфильтровывали, растирали с диизопропиловым эфиром и высушивали с получением соединения **226** (513 мг) в виде белого порошка. Способ B: Rt: 1,01 минуты масса/заряд: 411,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 412,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (с, 9 H), 3,77 (с, 3 H), 7,36 (с, 1 H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,99 (ддд, J=9,2, 4,8,

2,8 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,61 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 207,0°C.

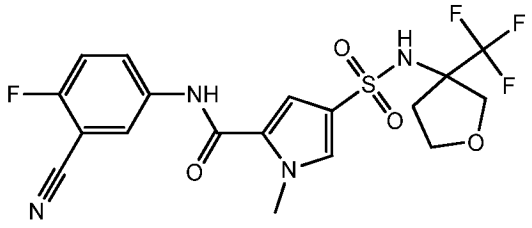
Соединение **227**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-[(3-циано-4-фтор-фенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонил хлорид (600 мг, 1,76 ммоля) смешивали с 1-трифторметил-1-циклопропиламином (329 мг, 2,63 ммоля), ацетонитрилом (10 мл), молекулярными ситами и основанием Хунига (0,91 мл, 0,75 г/мл, 5,27 ммоля) в сосуде для микроволновой обработки (20 мл), и перемешивали при 100°C в течение 1 часа, и затем при 110°C в течение 1 часа при MW излучении. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 10 до 70%) и далее с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: Uptisphere C18 ODB - 10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN) с получением соединения **227** (63 мг) после концентрации и высушивания in vacuo при 50°C.

Способ B: Rt: 0,98 минуты масса/заряд: 429,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 430,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09-1,21 (м, 4 H), 3,91 (с, 3 H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,56-7,58 (м, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,74 (шир.с, 1 H), 10,36 (шир.с, 1 H).

Соединение **228**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **228** (153 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **227**, с использованием 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида вместо 1-трифторметил-1-циклопропиламина. Рацемическое соединение **228** разделяли на энантиомеры с помощью препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Daicel IC 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, 12-50% MeOH с 0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **228a** (первое элюирование) и **228b** (второе элюирование, 41 мг). **228a** дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN) с получением соединения **228a** (28 мг) в виде белого твердого вещества. **228a**: Способ D: Rt: 1,79 минуты масса/заряд: 459,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 460,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,18 (дт, J=13,8, 8,1 Гц, 1 H), 2,42-2,49 (м, 1 H), 3,60 (к, J=7,8 Гц, 1 H), 3,83 (тд, J=8,3, 4,4 Гц, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 3,91-3,96 (м, 1 H), 4,04-4,10 (м, 1 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,49 (шир.с, 1 H), 10,39 (с, 1 H). **228b**: Способ D: Rt: 1,79 минуты масса/заряд: 459,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 460,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 (дт, J=13,8, 8,1 Гц, 1 H), 2,43-2,49 (м, 1 H), 3,60 (к, J=7,7 Гц, 1 H), 3,79-3,88 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 3,91-3,96 (м, 1 H), 4,04-4,10 (м, 1 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,3, 4,9, 2,8 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,46 (шир.с, 1 H), 10,38 (с,

1 H).

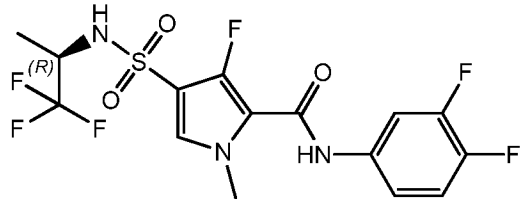
Синтез 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида:

Смесь 3-оксотетрагидрофурана (30 г, 348,5 ммоля), бензиламина (39,2 г, 365,8 ммоля), $MgSO_4$ (21 г, 174,5 ммоля) и CH_2Cl_2 (200 мл) перемешивали при 28°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo 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 ммоля), гидрофторид калия (22,5 г, 288 ммоля) и DMF (60 мл) добавляли к смеси при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. (Трифторметил)триметилсилан (77 г, 541 ммоль) добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Добавляли насыщенный водный Na_2CO_3 (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 солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 2 М HCl/MeOH и растворитель выпаривали.

Полученную гидрохлоридную соль кристаллизовали из CH_3CN с обеспечением N-бензил-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина (30,5 г). Смесь N-бензил-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина (30,5 г), палладия на оксиде алюминия (1,5 г) и MeOH перемешивали в атмосфере H_2 (20 фунтов/кв.дюйм) при 28°C в течение 12 часов.

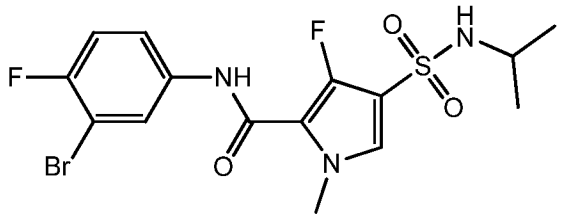
Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo с получением 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида (20,5 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,21-2,43 (м, 2 H) 3,83-4,16 (м, 4 H) 9,68 (шир.с, 3 H).

Соединение **229**: N-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



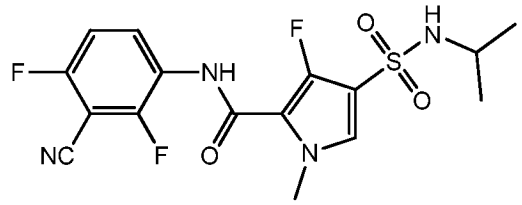
К этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,90-4,02 (м, 1 H), 4,28 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 7,60 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 8,59 (д, J=8,8 Гц, 1 H); 1,10 г, 3,18 ммоль) и 3,4-дифторанилину (534 мг, 4,14 ммоля), растворенным в THF (47 мл) в атмосфере азота, при 0°C, добавляли лития бис(триметилсилил)амид (12,7 мл, 1 M в толуоле, 12,72 ммоля). Смесь перемешивали 1 час при 0°C и дополнительно в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл), разбавляли солевым раствором (50 мл) и снова экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток (растворенный в 1 мл DMF) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (120 г) с градиентом от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и твердый остаток кристаллизовали из подогретого метанола (20 мл) при добавлении воды. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи с получением соединения **229** (945 мг). Способ D: Rt: 1,93 минуты масса/заряд: 428,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,91-4,04 (м, 1 H), 7,37-7,48 (м, 2 H), 7,54 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,76-7,86 (м, 1 H), 8,59 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,26 (с, 1 H).

Соединение **230**: N-(3-бром-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



3-Фтор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоновую кислоту (153 мг, 0,579 ммоля), HATU (275 мг, 0,724 ммоля), Et_3N (0,242 мл, 1,74 ммоля), 3-бром-4-фторанилин (220 мг, 1,16 ммоля) и DMF (1,1 мл) перемешивали в течение ночи при 65°C. Раствор подвергали колоночной хроматографии на 120 г картридже с силикагелем Reveleris с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в подогретом метаноле (50 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ D: Rt: 2,04 минуты масса/заряд: 436,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 437,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,31-3,40 (м, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 1 H), 7,45 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 7,64 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,08 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1 H), 10,18 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 200,9°C.

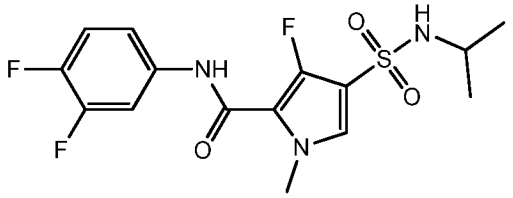
Соединение **231**: N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **231** (88 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **230**, с использованием 3-амино-2,6-дифторбензонитрила вместо 3-бром-4-фторанилина. Способ D: Rt: 1,86 минуты масса/заряд:399,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,1. ^1H ЯМР

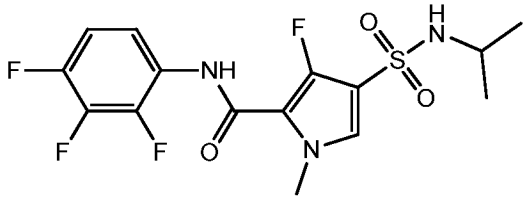
(400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 3,31-3,40 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 7,41-7,52 (м, 2 H), 7,61 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 8,03 (тд, J=8,9, 6,2 Гц, 1 H), 9,96 (с, 1 H).

Соединение **232**: N-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



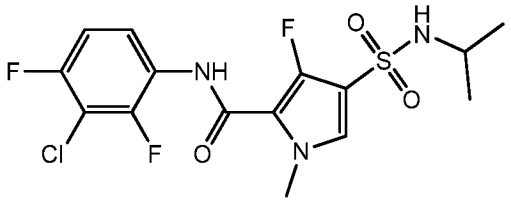
Соединение **232** (144 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **230**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-бром-4-фторанилина. Способ D: Rt: 1,95 минуты масса/заряд: 374,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 375,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,31-3,41 (м, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 7,35-7,49 (м, 3 H), 7,57 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 7,76-7,87 (м, 1 H), 10,22 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 195,8°C.

Соединение **233**: 3-фтор-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-N-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиррол-2-карбоксамид



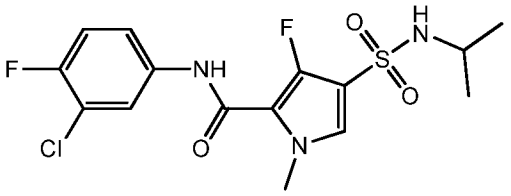
Соединение **233** (89 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **230**, с использованием 2,3,4-трифторанилина вместо 3-бром-4-фторанилина. Способ D: Rt: 1,95 минуты масса/заряд: 392,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 393,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,31-3,40 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 7,28-7,39 (м, 1 H), 7,41-7,51 (м, 2 H), 7,59 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 9,87 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 214,3°C.

Соединение **234**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



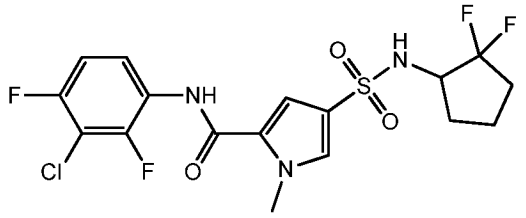
Соединение **234** (95 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **230**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 3-бром-4-фторанилина. Способ D: Rt: 2,03 минуты масса/заряд: 408,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 409,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 3,31-3,40 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 7,35 (тд, J=9,0, 2,1 Гц, 1 H), 7,48 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 7,65 (тд, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 9,83 (с, 1 H).

Соединение **235**: N-(3-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **235** (156 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **230**, с использованием 3-хлор-4-фторанилина вместо 3-бром-4-фторанилина. Способ D: Rt: 2,03 минуты масса/заряд: 390,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 391,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,31-3,40 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 7,40 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,45 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,54-7,64 (м, 2 H), 7,96 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1 H), 10,19 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 201,9°C.

Соединение **236**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-4-{[2,2-дифторциклопентил]сульфамоил}-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



5-[(3-Хлор-2,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (532,5 мг, 1,442 ммоля), 2,2-дифторциклопентан-1-амина гидрохлорид (261 мг, 1,66 ммоля) и Et_3N (0,501 мл, 3,61 ммоля) в ацетонитриле (50 мл) перемешивали и кипятили с обратным холодильником 2 часа. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали HCl 1 M, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением соединения **236** (518 мг) в виде белого твердого вещества.

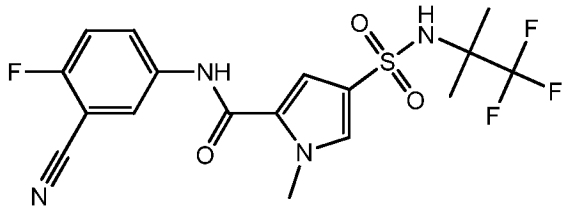
Рацемическое соединение **236** отделяли в его энантиомеры **236a** (первое элюирование) и **236b** (второе элюирование) посредством препаративной SFC (стационарная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, 30% EtOH-iPrOH (50-50) с 0,2% $iPrNH_2$).

236a: Способ D: Rt: 1,98 минуты масса/заряд: 452,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 453,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,41-1,72 (м, 3 H), 1,76-1,87 (м, 1 H), 1,90-2,18 (м, 2 H), 3,61-3,78 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 7,31-7,38 (м, 2 H), 7,53 (тд, J=8,7, 5,9 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,12 (с, 1 H).

236b: Способ D: Rt: 1,98 минуты масса/заряд: 452,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 453,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,40-1,74 (м, 3 H), 1,75-1,89 (м, 1 H), 1,90-2,18 (м, 2 H), 3,62-3,78 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 7,29-7,39 (м, 2 H), 7,48-7,61 (м, 2 H), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 10,12 (с, 1 H).

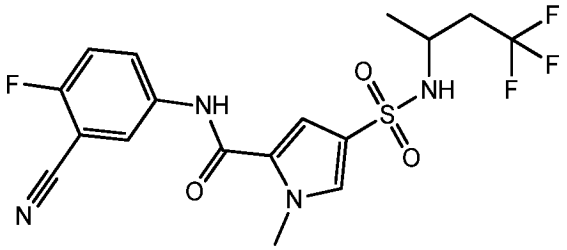
Соединение **237**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-

трифтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



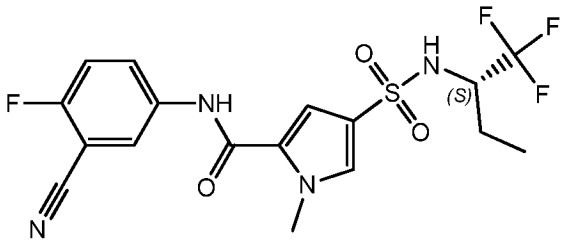
5-[(3-Циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (0,25 г, 0,73 ммоля) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и высушивали с порошком 4А молекулярных сит в течение 30 минут в пробирке для использования под давлением. 2,2,2-Трифтор-1,1-диметил-этиламин (139 мг, 1,1 ммоля) и бикарбонат натрия (307,3 мг, 3,66 ммоля) распределяли в ацетонитриле (2 мл), высушивали с порошком 4А молекулярных сит в течение 30 минут и полученную смесь добавляли в пробирку для использования под давлением, которую продували азотом, закрывали и перемешивали в нагревательном блоке при 80°C в течение 24 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали с использованием дихлорметана (50 мл). Фильтрат концентрировали in vacuo и полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали при пониженном давлении и полученный порошок высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **237** (213 мг). Способ D: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 431,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (с, 6 H), 3,93 (с, 3 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,84-8,15 (м, 2 H), 8,21 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H), 10,38 (шир.с, 1 H).

Соединение **238**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(3,3,3-трифтор-1-метилпропил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



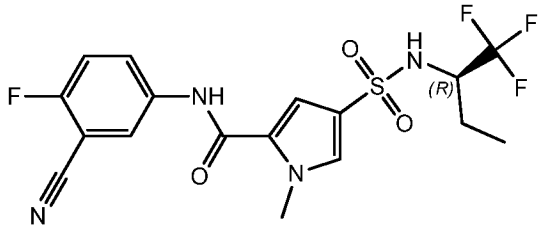
Соединение **238** (206 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 4,4,4-трифторбутан-2-амина вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина и время реакции 48 часов вместо 24 часов. Способ D: Rt: 1,86 минуты масса/заряд: 431,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 2,29-2,47 (м, 2 H), 3,50 (секст, J=6,6 Гц, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,40-7,88 (м, 3 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,38 (шир.с, 1 H).

Соединение **239**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **239** (236 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием (S)-1-трифторметилпропиламина вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина. Способ D: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 431,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,32-1,51 (м, 1 H), 1,56-1,74 (м, 1 H), 3,68-3,85 (м, 1 H), 3,95 (с, 3 H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,06-8,33 (м, 2 H), 10,37 (шир.с, 1 H).

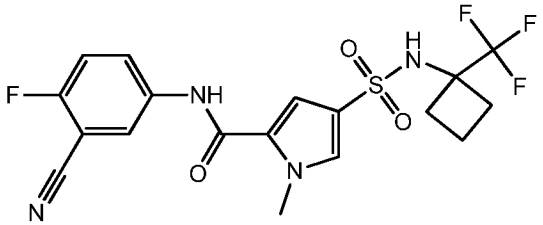
Соединение **240**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[(1R)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **240** (244 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием (R)-1-трифторметилпропиламина вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина.

Способ D: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 431,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,35-1,53 (м, 1 H), 1,55-1,73 (м, 1 H), 3,62-3,83 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,06-8,51 (м, 2 H), 10,37 (шир.с, 1 H).

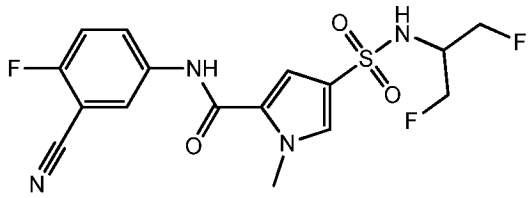
Соединение **241**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **241** (119 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 1-трифторметилциклобутиламина вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина и время реакции 48 часов вместо 24 часов. Способ D: Rt: 1,91 минуты масса/заряд: 443,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 444,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,67-1,90 (м, 2 H), 2,23-2,36 (м, 2 H), 2,39-2,48 (м, 2 H), 3,94 (с, 3 H), 7,39 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,37 (шир.с, 1 H), 10,39 (шир.с, 1 H).

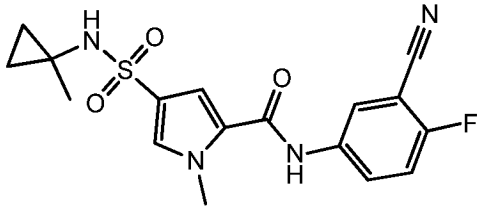
Соединение **242**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-{[2-фтор-1-

(фторметил)этил]сульфамоил}-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид



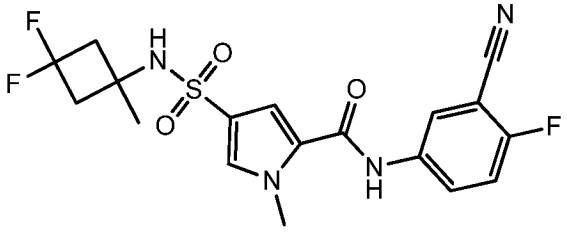
Соединение **242** (162 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 1,3-дифторпропан-2-амина гидрохлорида вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина. Способ D: Rt: 1,70 минуты масса/заряд: 399,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,50-3,76 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 4,26-4,54 (м, 4 H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,73-8,17 (м, 2 H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,38 (шир.с, 1 H).

Соединение **244**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(1-метилциклопропил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



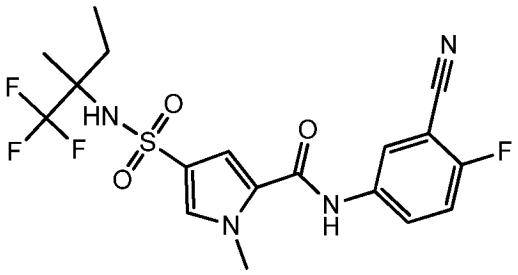
Соединение **244** (144 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием (1-метилциклопропил)амина гидрохлорида вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина. Способ B: Rt: 0,93 минуты масса/заряд: 375,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 376,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,30-0,47 (м, 2 H), 0,63-0,73 (м, 2 H), 1,18 (с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

Соединение **245**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **245** (243 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина гидрохлорида вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина. Способ B: Rt: 0,99 минуты масса/заряд: 425,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 426,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (с, 3 H), 2,40-2,57 (м, 2 H), 2,74-2,95 (м, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,87 (шир.с, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,37 (шир.с, 1 H).

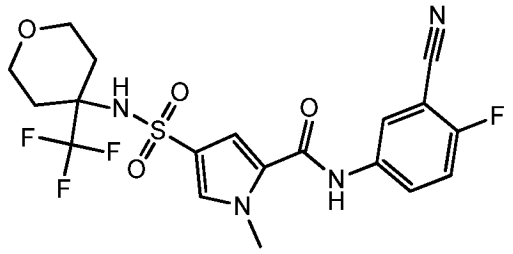
Соединение **246**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[1-метил-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **246** (130 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 1,1,1-трифтор-2-метилбутан-2-амина гидрохлорида вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина и времени реакции 48 часов вместо 24 часов.

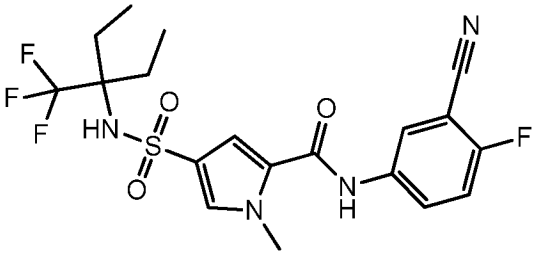
Способ B: Rt: 1,05 минуты масса/заряд: 445,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 446,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,37 (с, 3 H), 1,46-1,58 (м, 1 H), 1,73-1,89 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,89 (шир.с, 1 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,37 (с, 1 H).

Соединение **247**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[4-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **247** (23 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 4-(трифторметил)оксан-4-амина гидрохлорида вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина и времени реакции 48 часов вместо 24 часов. Дополнительную очистку проводили 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). Способ B: Rt: 0,96 минуты масса/заряд: 473,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 474,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,64-1,79 (м, 2 H), 2,11 (д, J=13,4 Гц, 2 H), 3,50 (т, J=11,4 Гц, 2 H), 3,70-3,81 (м, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,57-7,65 (м, 1 H), 7,92 (шир.с, 1 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,41 (шир.с, 1 H).

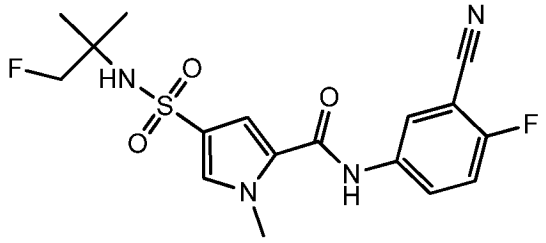
Соединение **248**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-{[1-этил-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил}-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **248** (40 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 3-(трифторметил)пентан-3-амина гидрохлорида вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина. Способ B: Rt: 1,11 минуты масса/заряд: 459,2 $(M-H)^-$ Точная

масса: 460,1 ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 (т, J=7,4 Гц, 6 H), 1,70-1,83 (м, 2 H), 1,84-1,97 (м, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,47-7,61 (м, 2 H), 7,73 (шир.с, 1 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,38 (шир.с, 1 H).

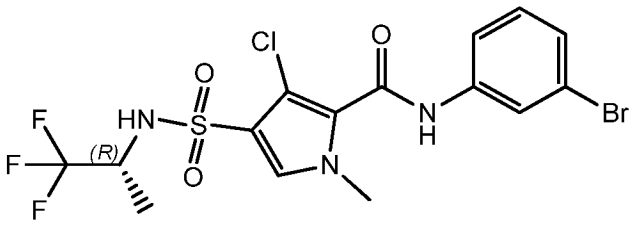
Соединение **249**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[(2-фтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **249** (178 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **237**, с использованием 1-фтор-2-метилпропан-2-амина вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина.

Способ B: Rt: 0,94 минуты масса/заряд: 395,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 396,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13-1,20 (м, 6 H), 3,92 (с, 3 H), 4,24 (д, J=47,5 Гц, 2 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,41 (шир.с, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H), 10,36 (шир.с, 1 H).

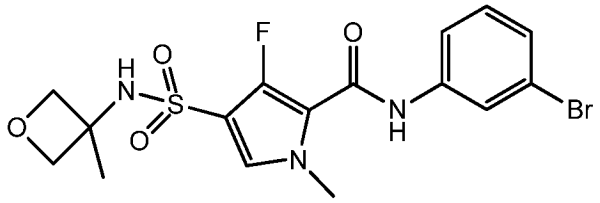
Соединение **250**: N-(3-бромфенил)-3-хлор-1-метил-4-{[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



3-Броманилин (92 мг, 0,53 ммоля) и метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (143 мг, 0,41 ммоля) растворяли в THF (10 мл). Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF) (1,23 мл, 1 M, 1,23 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (5 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические

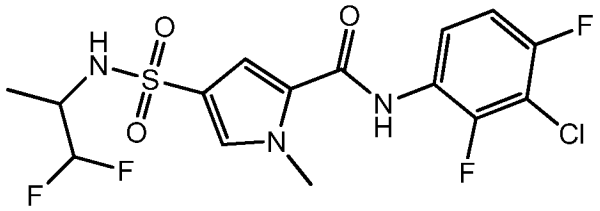
слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Полученные продукты кристаллизовали из CH_2Cl_2, растирали с диизопропиловым эфиром и высушивали с получением соединения **250** (156 мг) в виде белого порошка. Способ D: Rt: 2,05 минуты масса/заряд: 487,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 489,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 3,91-4,01 (м, 1 H), 7,29-7,37 (м, 2 H), 7,61-7,69 (м, 2 H), 7,97-8,04 (м, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 10,51 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 197,9°C.

Соединение **251**: N-(3-бромфенил)-3-фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



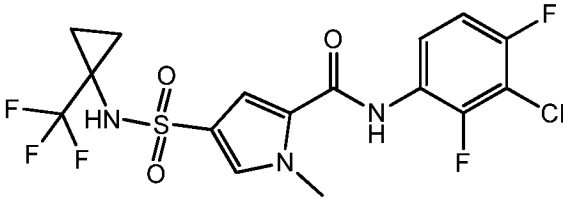
3-Фтор-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (250 мг, 0,855 ммоля), HATU (407 мг, 1,07 ммоля), Et_3N (0,36 мл, 2,57 ммоля) и 3-броманилин (294 мг, 1,71 ммоля) в DMF (4 мл) перемешивали 4 часа при 65°C. Раствор подвергали колоночной хроматографии на 120 г картридже силикагелем Reveleris с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и соединение **251** кристаллизовали путем растворения полученного жидкого остатка в метаноле (30 мл) при добавлении воды. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ D: Rt: 1,81 минуты масса/заряд: 446,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,17 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 4,65 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 7,26-7,35 (м, 2 H), 7,50 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,62 (дт, J=6,5, 2,4 Гц, 1 H), 7,96-8,01 (м, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 10,19 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 193,4°C.

Соединение **252**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-4-[(2,2-дифтор-1-метилэтил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



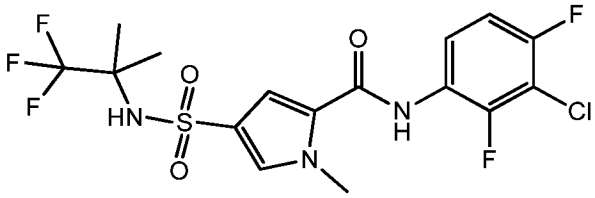
5-[(3-Хлор-2,4-дифторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (0,25 г, 0,68 ммоля) растворяли в ацетонитриле (6 мл) в пробирке для использования под давлением и данную смесь высушивали с порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. В другую пробирку загружали 1,1-дифторпропан-2-амин (1,0 ммоль) и бикарбонат натрия (284 мг, 3,39 ммоля), и данную смесь диспергировали в ацетонитриле (2 мл), и высушивали с порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. Данную смесь добавляли в пробирку для использования под давлением, которую продували азотом, закрывали и перемешивали в нагревательном блоке при 80°C в течение 24 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали с использованием дихлорметана (50 мл). Фильтрат концентрировали in vacuo и полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0). Полученный порошок высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 24 часов с получением соединения **252** (204 мг) в виде белого порошка. Способ B: Rt: 1,00 минуты масса/заряд: 426,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,39-3,59 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 5,91 (тд, J=55,9, 2,4 Гц, 1 H), 7,29-7,39 (м, 2 H), 7,46-7,58 (м, 1 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,85 (шир.с, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

Соединение **253**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



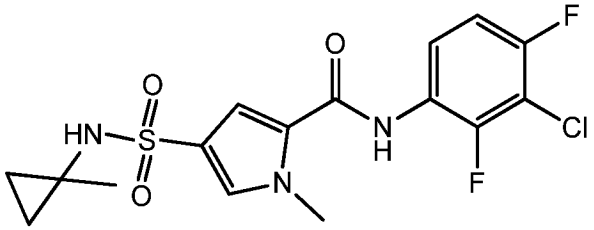
Соединение **253** (104 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 1-трифторметил-1-циклопропиламина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина и времени реакции 48 часов вместо 24 часов. Дополнительную очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH). Способ B: Rt: 1,05 минуты масса/заряд: 456,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 457,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07-1,24 (м, 4 H), 3,89 (с, 3 H), 7,29 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,35 (тд, J=9,0, 1,9 Гц, 1 H), 7,46-7,56 (м, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,65 (шир.с, 1 H), 10,13 (шир.с, 1 H).

Соединение **254**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



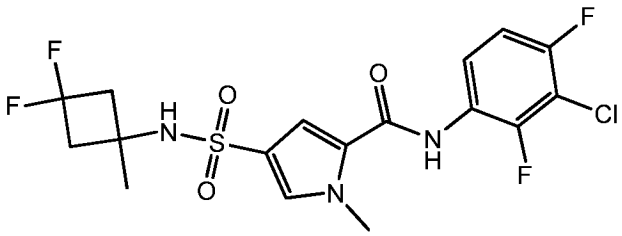
Соединение **254** (75 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Дополнительную очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH). Способ B: Rt: 1,09 минуты масса/заряд: 458,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (с, 6 H), 3,90 (с, 3 H), 7,28-7,42 (м, 2 H), 7,47-7,57 (м, 1 H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,08 (шир.с, 1 H), 10,16 (шир.с, 1 H).

Соединение **255**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(1-метилциклопропил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



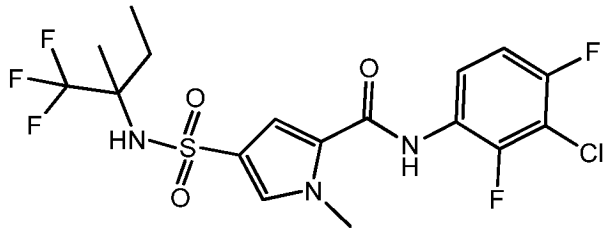
Соединение **255** (211 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием (1-метилциклопропил)амина гидрохлорида вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Способ B: Rt: 1,00 минуты масса/заряд: 402,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 403,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,36-0,44 (м, 2 H), 0,66-0,75 (м, 2 H), 1,20 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,34 (тд, J=8,9, 2,0 Гц, 1 H), 7,48-7,55 (м, 1 H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,67 (шир.с, 1 H), 10,13 (шир.с, 1 H).

Соединение **256**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-4-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



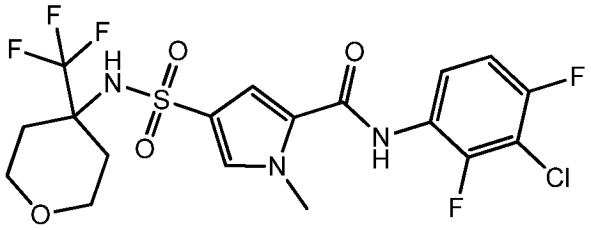
Соединение **256** (258 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Способ B: Rt: 1,05 минуты масса/заряд: 452,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 453,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 (с, 3 H), 2,43-2,57 (м, 2 H), 2,73-2,94 (м, 2 H), 3,90 (с, 3 H), 7,30-7,40 (м, 2 H), 7,48-7,57 (м, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,87 (шир.с, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

Соединение **257**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[1-метил-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **257** (71 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 1,1,1-трифтор-2-метилбутан-2-амина гидрохлорида вместо 1,1-дифторпропан-2-амина и времени реакции 48 ч. вместо 24 ч. Дополнительную очистку проводили 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). Способ B: Rt: 1,13 минуты масса/заряд: 472,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 473,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,38 (с, 3 H), 1,53 (dq, J=14,0, 7,2 Гц, 1 H), 1,73-1,89 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 7,29-7,39 (м, 2 H), 7,47-7,56 (м, 1 H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,89 (шир.с, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

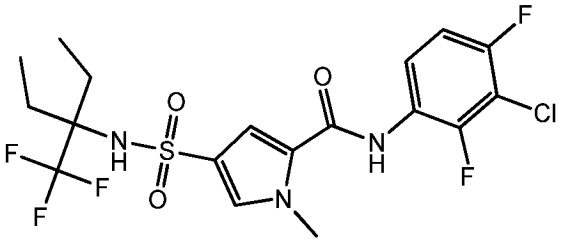
Соединение **258**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[[4-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **258** (29 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 4-(трифторметил)оксан-4-амина гидрохлорида вместо 1,1-дифторпропан-2-амина и времени реакции 48 ч. вместо 24 ч. Дополнительную очистку проводили 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). Способ B: Rt: 1,03 минуты масса/заряд:

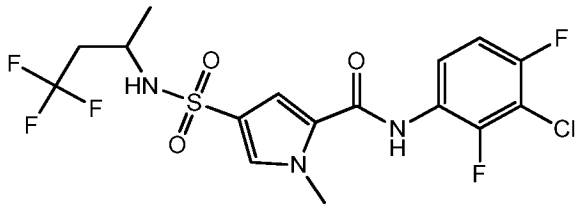
500,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 501,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,64-1,78 (м, 2 H), 2,06-2,18 (м, 2 H), 3,51 (т, J=11,4 Гц, 2 H), 3,71-3,82 (м, 2 H), 3,90 (с, 3 H), 7,27-7,41 (м, 2 H), 7,49-7,57 (м, 1 H), 7,57-7,61 (м, 1 H), 7,91 (шир.с, 1 H), 10,17 (шир.с, 1 H).

Соединение **259**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-4-[[1-этил-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



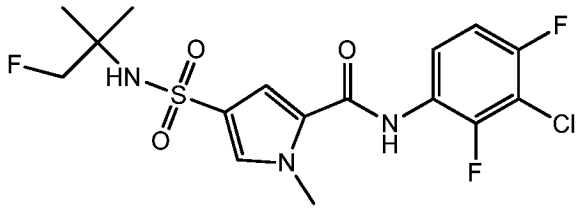
Соединение **259** (114 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 3-(трифторметил)пентан-3-амина гидрохлорида вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Способ B: Rt: 1,16 минуты масса/заряд: 486,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 487,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 (т, J=7,4 Гц, 6 H), 1,68-2,02 (м, 4 H), 3,90 (с, 3 H), 7,29-7,41 (м, 2 H), 7,47-7,54 (м, 1 H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,62-7,94 (м, 1 H), 10,14 (шир.с, 1 H).

Соединение **260**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[(3,3,3-трифтор-1-метилпропил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



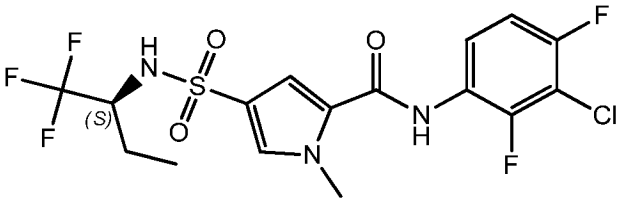
Соединение **260** (252 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 4,4,4-трифторбутан-2-амина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Способ B: Rt: 1,06 минуты масса/заряд: 458,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 2,24-2,49 (м, 2 H), 3,50 (секст, J=6,5 Гц, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,20-7,41 (м, 2 H), 7,42-7,81 (м, 3 H), 10,13 (шир.с, 1 H).

Соединение **261**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-4-[(2-фтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **261** (143 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 1-фтор-2-метилпропан-2-амина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Необходимые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением порошка. Дополнительную очистку проводили 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). Способ B: Rt: 1,03 минуты масса/заряд: 422,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 423,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13-1,22 (м, 6 H), 3,90 (с, 3 H), 4,24 (д, J=47,3 Гц, 2 H), 7,29-7,37 (м, 2 H), 7,41 (шир.с, 1 H), 7,49-7,55 (м, 1 H), 7,56 (д, J=1,8Гц 1 H), 10,13 (шир.с, 1 H).

Соединение **262**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид

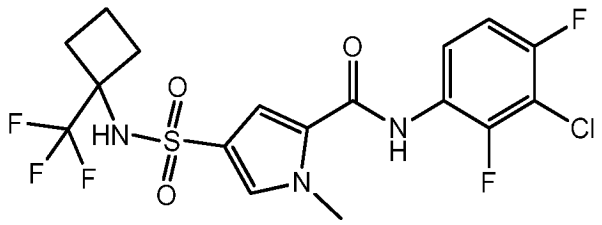


Соединение **262** (227 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием (S)-1-трифторметилпропиламина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина.

Способ B: Rt: 1,08 минуты масса/заряд: 458,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (т, J=7,5 Гц, 3 H), 1,38-1,52 (м, 1 H), 1,58-1,73 (м, 1 H), 3,62-3,84 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 7,28-7,40 (м, 2 H), 7,45-7,58 (м, 1 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,15 (шир.с, 1 H), 10,12 (шир.с, 1 H).

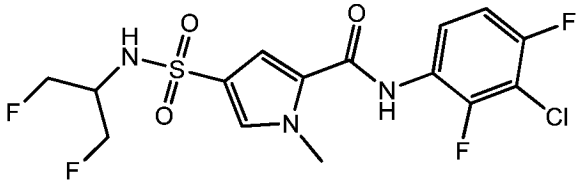
Соединение **263**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[1-

(трифторметил)циклобутил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



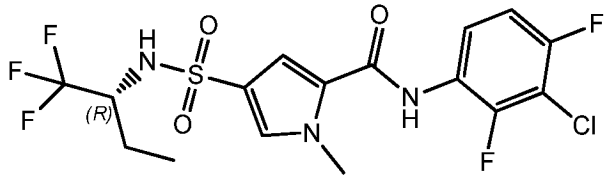
Соединение **263** (154 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 1-трифторметилциклобутиламина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина и времени реакции 48 ч. вместо 24 ч. Дополнительную очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH). Способ B: Rt: 1,10 минуты масса/заряд: 470,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 471,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,71-1,92 (м, 2 H), 2,21-2,37 (м, 2 H), 2,39-2,49 (м, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 7,25-7,43 (м, 2 H), 7,46-7,58 (м, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,38 (шир.с, 1 H), 10,16 (шир.с, 1 H).

Соединение **264**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-4-{[2-фтор-1-(фторметил)этил]сульфамоил}-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



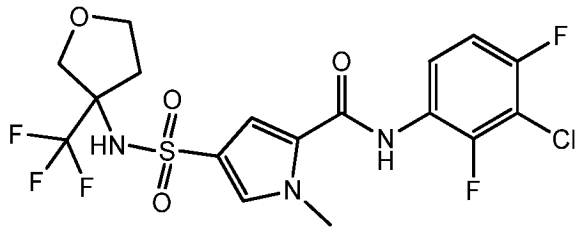
Соединение **264** (231 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 1,3-дифторпропан-2-амина гидрохлорида вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Способ B: Rt: 0,96 минуты масса/заряд: 426,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,53-3,75 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 4,28-4,53 (м, 4 H), 7,24-7,41 (м, 2 H), 7,45-7,58 (м, 1 H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,04 (шир.с, 1 H), 10,02 (шир.с, 1 H).

Соединение **265**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[(1R)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **265** (241 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием (R)-1,1,1-трифтор-2-бутиламина вместо 1,1-дифторпропан-2-амина и времени реакции 48 часов вместо 24 ч. Способ B: Rt: 1,09 минуты масса/заряд: 458,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (т, J=7,5 Гц, 3 H), 1,38-1,52 (м, 1 H), 1,58-1,73 (м, 1 H), 3,67-3,83 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 7,29-7,39 (м, 2 H), 7,45-7,58 (м, 1 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,16 (шир.с, 1 H), 10,13 (шир.с, 1 H).

Соединение **266**: N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид

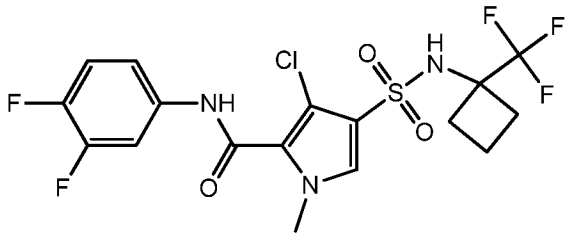


Соединение **266** (140 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **252**, с использованием 3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида вместо 1,1-дифторпропан-2-амина. Дополнительную очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, MeOH).

Способ B: Rt: 1,03 минуты масса/заряд: 486,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 487,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (дт, J=13,8, 8,1 Гц, 1 H), 2,40-2,48 (м, 1 H), 3,62 (к, J=7,8 Гц, 1 H), 3,79-3,87 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 3,95 (д, J=10,1 Гц, 1 H),

4,01-4,11 (м, 1 H), 7,27-7,41 (м, 2 H), 7,49-7,57 (м, 1 H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,52 (шир.с, 1 H), 10,15 (шир.с, 1 H).

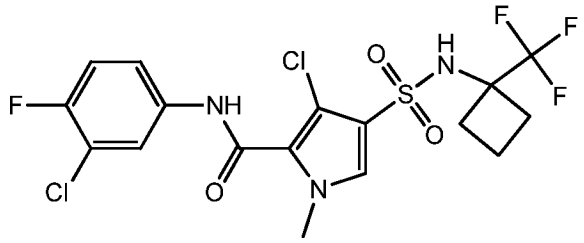
Соединение **267**: 3-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (83 мг, 0,22 ммоля) и 3,4-дифторанилин (37 мг, 0,29 ммоля) растворяли в сухом THF (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF) (0,66 мл, 1 M, 0,66 ммоля) и реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc и дополнительно с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN); - с получением соединения **267** (60 мг). Способ B: Rt:1,11 минуты масса/заряд: 470,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 471,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,74-1,91 (м, 2 H), 2,24-2,36 (м, 2 H), 2,41-2,50 (м, 2 H), 3,78 (с, 3 H), 7,38-7,51 (м, 2 H), 7,65 (с, 1 H), 7,80-7,90 (м, 1 H), 8,59 (шир.с, 1 H), 10,55 (с, 1 H).

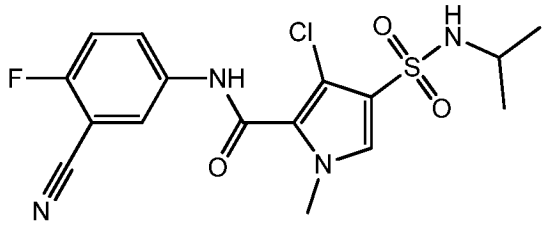
Соединение **268**: 3-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-1-метил-4-[[1-

(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (155 мг, 0,2 ммоля) и 3-хлор-4-фторанилин (38 мг, 0,26 ммоля) растворяли в сухом THF (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF) (0,6 мл, 1 M, 0,6 ммоля) и реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры. Еще через 1 час добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF) (0,6 мл, 1 M, 0,6 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc и дополнительно с помощью препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN) – с получением соединения **268** (23 мг). Способ B: Rt: 1,17 минуты масса/заряд:486,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 487,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,72-1,88 (м, 2 H), 2,20-2,36 (м, 2 H), 2,41-2,53 (м, 2 H), 3,78 (с, 3 H), 7,43 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,58-7,69 (м, 2 H), 7,99 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1 H), 8,61 (шир.с, 1 H), 10,53 (с, 1 H).

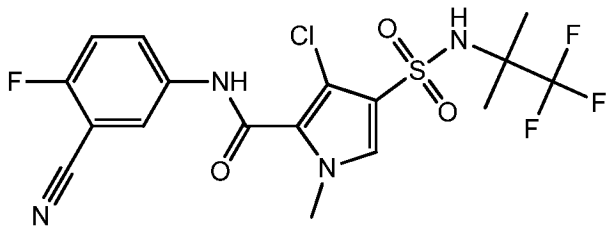
Соединение **269**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(1-метилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,5 г, 5,51 ммоля) растворяли в ацетонитриле (8 мл) и высушивали на молекулярных ситах. Добавляли $NaHCO_3$ (1389 мг, 16,54 ммоля). Изопропиламин (493,71 мг, 8,27 ммоля) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и высушивали на молекулярных ситах. Две суспензии объединяли и нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом и выпаривали досуха с получением неочищенного остатка (1,68 г). Неочищенное вещество очищали с использованием колоночной

хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-хлор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,62 г). Способ D: Rt:1,62 минуты масса/заряд: 293,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 294,0. Метил-3-хлор-4-(изопропилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (500 мг, 1,7 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (0,26 г, 1,86 ммоля) растворяли в сухом THF в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в толуоле) (5,09 мл, 1 M, 5,09 ммоля) в течение 2 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 2 минут, при этом продолжали охлаждение. Смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали на Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением темно-коричневого порошка, который очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) и дополнительно 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, CH_3CN) с получением соединения **269** (449 мг). Способ B: Rt:0,94 минуты масса/заряд: 397,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 398,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (д, J=6,6 Гц, 6 H), 3,24-3,38 (м, 1 H), 3,77 (с, 3 H), 7,49 (шир.д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,99 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,67 (шир.с, 1 H).

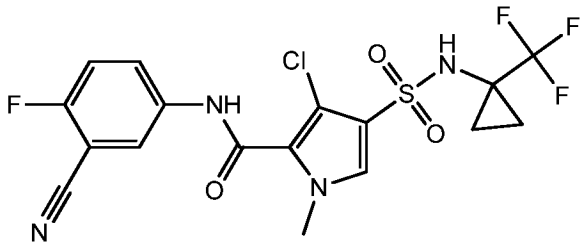
Соединение **270**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)сульфамоил]-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **270** получали подобно тому, как описано для соединения **269**, с использованием 3 экв. 2,2,2-трифтор-1,1-

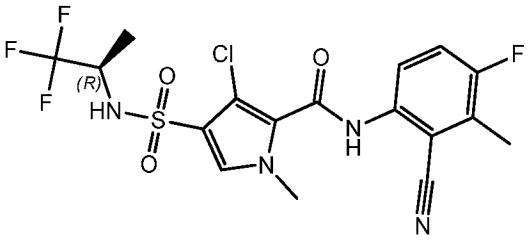
диметилэтиламина вместо 1,5 экв. изопропиламина (нагревание продолжали в течение еще 44 часов при 80°C вместо 2 часов при 70°C). Способ B: Rt:1,04 минуты масса/заряд: 465,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 466,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (с, 6 H), 3,78 (с, 3 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,99 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,34 (шир.с, 1 H), 10,64 (шир.с, 1 H).

Соединение **271**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-{[1-(трифторметил)циклопропил]сульфамоил}-1H-пиррол-2-карбоксамид



Соединение **271** получали подобно тому, как описано для соединения **270**, с использованием 1-(трифторметил)циклопропанамина вместо 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтиламина. Способ B: Rt:1,01 минуты масса/заряд: 463,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 464,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 209,5°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,25 (м, 4 H), 3,78 (с, 3 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,98 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 9,01 (шир.с, 1 H), 10,67 (шир.с, 1 H).

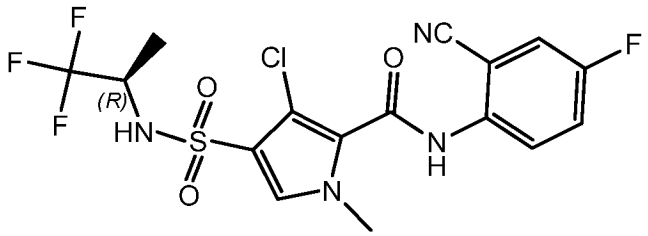
Соединение **272**: 3-хлор-N-(2-циано-4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид:



Соединение **272** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 6-амино-3-фтор-2-

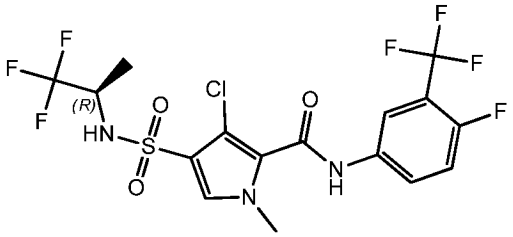
метилбензонитрила вместо 3-броманилина. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 235,1°C. Способ B: Rt: 1,05 минуты масса/заряд: 465,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 466,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,43 (д, J=2,2 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,91-4,05 (м, 1 H), 7,50 (дд, J=8,8, 4,8 Гц, 1 H), 7,59 (т, J=9,0 Гц, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 8,49 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 10,44 (шир.с, 1 H).

Соединение **273**: 3-хлор-N-(2-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **273** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 2-амино-5-фторбензонитрила вместо 3-броманилина. Способ D: Rt:1,82 минуты масса/заряд: 451,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 452,0. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 200,7°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,91-4,06 (м, 1 H), 7,61-7,69 (м, 2 H), 7,70 (с, 1 H), 7,87-7,95 (м, 1 H), 8,50 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,49 (с, 1 H).

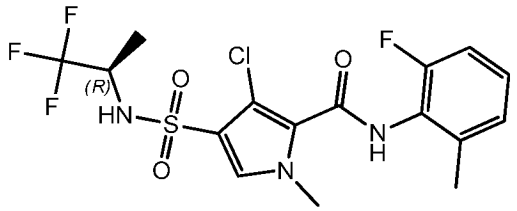
Соединение **274**: 3-хлор-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **274** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина вместо 3-броманилина. Способ B: Rt:1,15 минуты масса/заряд:

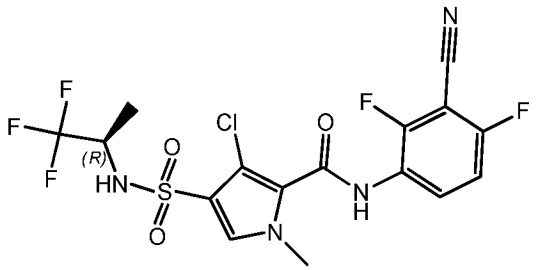
494,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 495,0. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 189,8°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 3,91-4,04 (м, 1 H), 7,54 (т, J=9,8 Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,91-8,02 (м, 1 H), 8,19 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1 H), 8,49 (шир.с, 1 H), 10,67 (с, 1 H).

Соединение **275**: 3-хлор-N-(2-фтор-6-метилфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **275** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 2-фтор-6-метиланилина вместо 3-броманилина. Способ B: Rt:0,99 минуты масса/заряд: 440,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 441,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14-1,29 (м, 3 H), 2,28 (с, 3 H), 3,76 (с, 3 H), 3,91-4,03 (м, 1 H), 7,08-7,18 (м, 2 H), 7,22-7,32 (м, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 8,45 (шир.с, 1 H), 9,85 (с, 1 H).

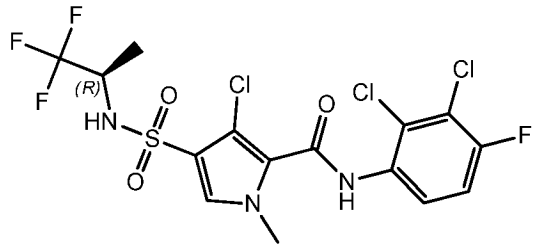
Соединение **276**: 3-хлор-N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **276** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 3-амино-2,6-дифторбензонитрила вместо 3-броманилина. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 217,6°C. Способ B: Rt: 1,03 минуты масса/заряд: 469,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 470,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц,

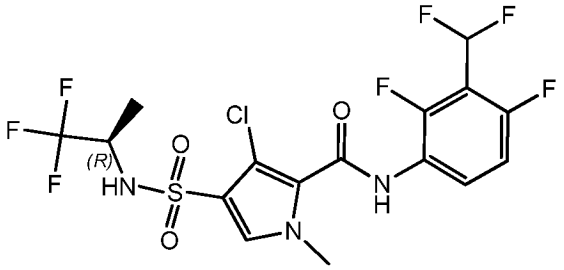
3 H), 3,79 (с, 3 H), 3,91-4,04 (м, 1 H), 7,47 (дт, J=8,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 8,09 (тд, J=9,0, 6,2 Гц, 1 H), 8,50 (шир.с, 1 H), 10,36 (шир.с, 1 H).

Соединение **277**: 3-хлор-N-(2,3-дихлор-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **277** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 2,3-дихлор-4-фторанилина вместо 3-броманилина. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 206,0°C. Способ B: Rt:1,20 минуты масса/заряд: 496,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 495,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,91-4,03 (м, 1 H), 7,52 (т, J=8,9 Гц, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,76 (дд, J=9,1, 5,4 Гц, 1 H), 8,49 (шир.с, 1 H), 10,08 (шир.с, 1 H).

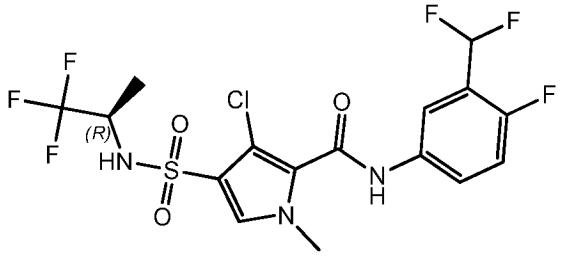
Соединение **278**: 3-хлор-N-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Диэтиламиносеры трифторид (23,4 мл) добавляли к раствору 2,6-дифтор-3-нитробензальдегида (18 г, 96,21 ммоля) в дихлорметане (180 мл) при -78°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в течение 1 часа и затем подогревали до 25°C в течение 4 часов. Смесь выливали в водный $NaHCO_3$/лед и водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали in vacuo с

получением неочищенного 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола (15 г). 2-(Дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензол (10 г, 47,8 ммоля) перемешивали в воде (100 мл) и этаноле (100 мл). Fe (16,0 г, 286,8 ммоля) и хлорид аммония (15,34 г, 286,8 ммоля) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, отфильтровывали и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли in vacuo и полученный остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и затем добавляли HCl/этилацетат (2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 минут. Летучие вещества удаляли in vacuo с получением 3-(дифторметил)-2,4-дифторанилина гидрохлорида (5,1 г). Соединение **278** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 3-(дифторметил)-2,4-дифторанилина гидрохлорида вместо 3-броманилина. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 189,5°C. Способ B: Rt: 1,07 минуты масса/заряд: 494,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 495,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 3,97 (шир.с, 1 H), 7,32 (т, J=9,8 Гц, 1 H), 7,35 (т, J=52,0 Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,87-7,98 (м, 1 H), 8,48 (шир.с, 1 H), 10,19 (шир.с, 1 H).

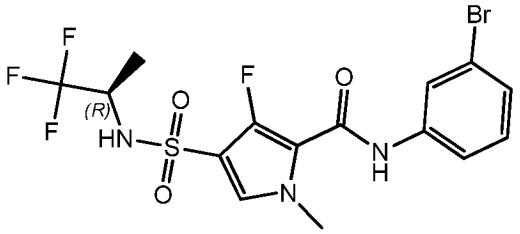
Соединение **279**: 3-хлор-N-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **279** получали подобно тому, как описано для соединения **250**, с использованием 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3-броманилина. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 190,4°C.

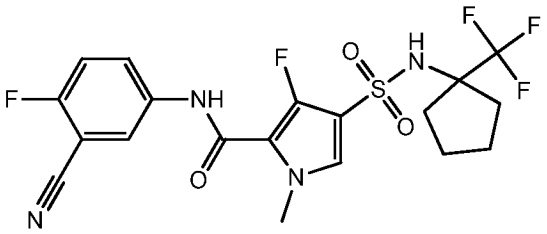
Способ B: Rt: 1,06 минуты масса/заряд: 476,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 477,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 3,90-4,06 (м, 1 H), 7,24 (т, J=54,4 Гц, 1 H), 7,39 (т, J=9,7 Гц, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,80-7,88 (м, 1 H), 8,01-8,08 (м, 1 H), 8,49 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 10,58 (с, 1 H).

Соединение **280**: N-(3-бромфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **280** (344 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **229**, с использованием 3-броманилина вместо 3,4-дифторанилина. Способ D: Rt: 2,02 минуты масса/заряд: 472,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 473,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,91-4,04 (м, 1 H), 7,27-7,35 (м, 2 H), 7,54 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,59-7,65 (м, 1 H), 7,96-8,01 (м, 1 H), 8,59 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,21 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 216,8°C.

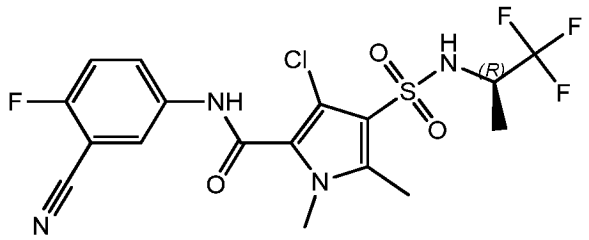
Соединение **281**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопентил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (302 мг, 1,04 ммоля), 1-(трифторметил)циклопентанамина (216 мг, 1,4 ммоля), $NaHCO_3$ (261 мг, 3,1 ммоля), ацетонитрила (20 мл) и молекулярных сит 4A (1000 мг) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. 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-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопентил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (60,5 мг) в виде светло-желтого порошка. Лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (0,59 мл, 1 М, 0,59 ммоля) добавляли к этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклопентил]сульфамоил] пиррол-2-карбоксилату (57 мг, 0,148 ммоля) и 5-амино-2-фтор-бензонитрилу (26,1 мг, 0,19 ммоля) в THF (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 1 час, гасили раствором NH_4Cl (25 мл), разбавляли солевым раствором (25 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в горячем метаноле (10 мл). Продукт кристаллизовали при добавлении воды. Соединение **281** (30,5 мг) отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ D: Rt: 2,02 минуты масса/заряд: 475,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 476,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,42-1,54 (м, 2 H), 1,58-1,71 (м, 2 H), 1,72-1,85 (м, 2 H), 2,21-2,32 (м, 2 H), 3,81 (с, 3 H), 7,50-7,57 (м, 2 H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 10,33 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: От 30 до 300°C при 10°C/мин: пик при 187,0°C.

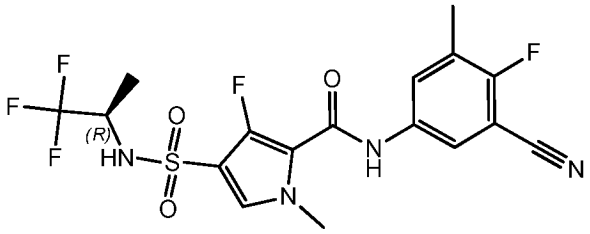
Соединение **282**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Этил-4-хлорсульфонил-1,5-диметилпиррол-2-карбоксилат (600 мг, 2,26 ммоля) растворяли в ацетонитриле (4 мл), высушивали на молекулярных ситах и добавляли $NaHCO_3$ (569 мг, 6,77 ммоля). (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (766 мг, 6,77 ммоля) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и высушивали на молекулярных ситах. Две суспензии объединяли и нагревали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывали ацетонитрилом и выпаривали досуха с получением желтого клейкого порошка (730 мг), который очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил-1,5-диметил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (600 мг) в виде бесцветного клейкого порошка. Этил-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (402 мг, 1,17 ммоля) растворяли в HOAc (10 мл) и добавляли N-хлорсукцинимид (156,8 мг, 1,17 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение выходных. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (сначала этилацетат в гептане от 0 до 100%, затем снова и с использованием метанола в CH_2Cl_2 от 0,1 до 0,5%) с получением этил-3-хлор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (177 мг). Способ D: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 375,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 376,0. Лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (0,934 мл, 1 М, 0,934 ммоля) добавляли к этил-3-хлор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (88 мг, 0,234 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрилу (41,3 мг, 0,30 ммоля), растворенным в THF (5 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли солевым раствором (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DMF (1 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток растворяли в горячем метаноле (10 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Соединение **282** (44 мг)

отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ D: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 465,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 466,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,49 (с, 3 H), 3,64 (с, 3 H), 3,87-4,00 (м, 1 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,40 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 10,71 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 240,0°C.

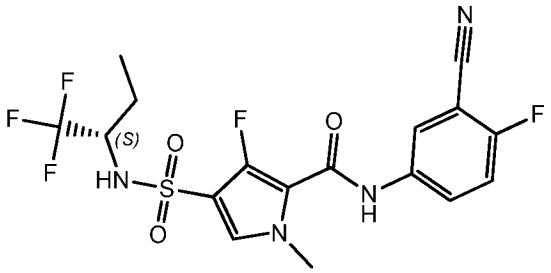
Соединение **283**: N-(3-циано-4-фтор-5-метилфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



2-Фтор-3-метилбензонитрил (18 г, 133 ммоля) добавляли к раствору нитрата калия (13,5 г, 133 ммоля) в серной кислоте (250 мл), охлажденному при 0°C, смеси позволяли перемешиваться при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, и бледно-желтый осадок отфильтровывали, и высушивали в вакуумной печи с получением неочищенного 2-фтор-3-метил-5-нитробензонитрила (18 г). Неочищенный 2-фтор-3-метил-5-нитробензонитрил (18 г) перемешивали в MeOH (210 мл) и воде (70 мл). Добавляли порошок Fe (16,7 г) и HCl (36 мл, 5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через целит, и после удаления органического растворителя смесь регулировали до pH 9 насыщенным раствором карбоната натрия, и экстрагировали CH_2Cl_2 дважды. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и выпаривали досуха с обеспечением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с обеспечением 5-амино-2-фтор-3-метилбензонитрила (5,1 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Соединение **283** (123 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **229**, с использованием 5-амино-

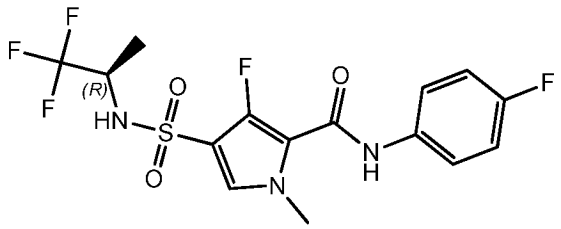
2-фтор-3-метилбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Способ D: Rt:1,95 минуты масса/заряд: 449,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 450,1. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 2,30 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,98 (dq, J=15,2, 7,6 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=4,3 Гц, 1 H), 7,87 (дд, J=6,5, 2,3 Гц, 1 H), 7,97 (дд, J=5,2, 2,6 Гц, 1 H), 8,64 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 10,31 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 214,8°C.

Соединение **284**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **284** получали подобно тому, как описано для соединения **281**, с использованием (*S*)-1-трифторметилпропиламина вместо 1-(трифторметил)циклопентанамина. Способ D: Rt:1,92 минуты масса/заряд: 449,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 450,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,43-1,56 (м, 1 H), 1,62-1,74 (м, 1 H), 3,70-3,79 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 7,50-7,57 (м, 2 H), 7,94-7,99 (м, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,58 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,33 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 177,3°C.

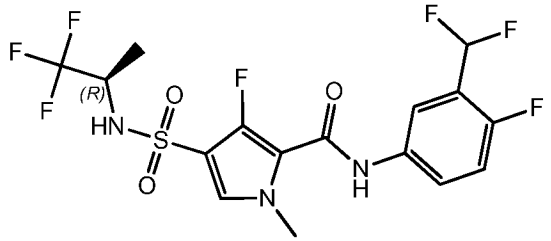
Соединение **285**: 3-фтор-N-(4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **285** (105 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **229**, с использованием 4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Способ D: Rt:1,87 минуты масса/заряд: 410,3 (M-

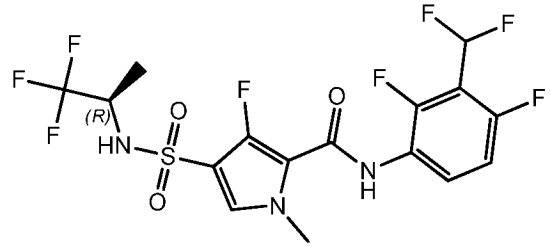
H)⁻ Точная масса: 411,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,91-4,03 (м, 1 H), 7,14-7,22 (м, 2 H), 7,51 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,65-7,72 (м, 2 H), 8,57 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,12 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 212,9°C.

Соединение **286**: N-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **286** (130 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **229**, с использованием 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина.Способ D: Rt:1,93 минуты масса/заряд: 460,0 (M-H)⁻ Точная масса: 461,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,92-4,03 (м, 1 H), 7,07-7,41 (м, 2 H), 7,54 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 7,78-7,84 (м, 1 H), 8,01 (дд, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 8,60 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,28 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 198,8°C.

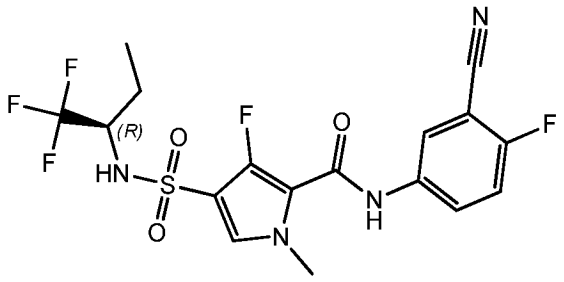
Соединение **287**: N-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **287** (80 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **229**, с использованием 3-(дифторметил)-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Способ D: Rt:1,95 минуты масса/заряд: 478,3 (M-H)⁻ Точная масса: 479,1. ^{1}H ЯМР

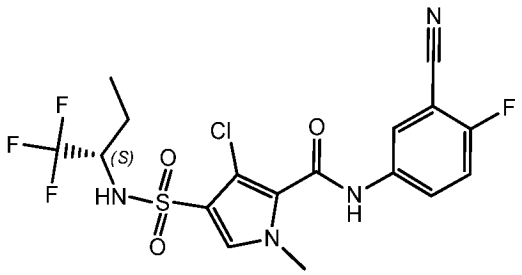
(400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,92-4,04 (м, 1 H), 7,19-7,48 (м, 2 H), 7,56 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,82-7,91 (м, 1 H), 8,62 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 9,84 (с, 1 H).

Соединение **288**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1*R*)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **288** получали подобно тому, как описано для соединения **281**, с использованием (*R*)-1-трифторметилпропиламина вместо 1-(трифторметил)циклопентанамина. Способ D: Rt:1,92 минуты масса/заряд: 449,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 450,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,43-1,56 (м, 1 H), 1,62-1,74 (м, 1 H), 3,70-3,79 (м, 1 H), 3,80 (с, 3 H), 7,50-7,57 (м, 2 H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,58 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,34 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 175,7°C.

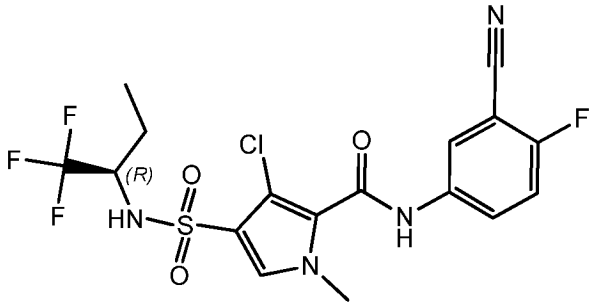
Соединение **289**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1*S*)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1000 мг, 3,68 ммоля) растворяли в CH_3CN (18 мл) в пробирке для использования под давлением и данную смесь высушивали с порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. В другую пробирку загружали (S)-1-трифторметилпропиламин (700,7 мг, 5,51 ммоля) и $NaHCO_3$ (926 мг, 11,03 ммоля), и его

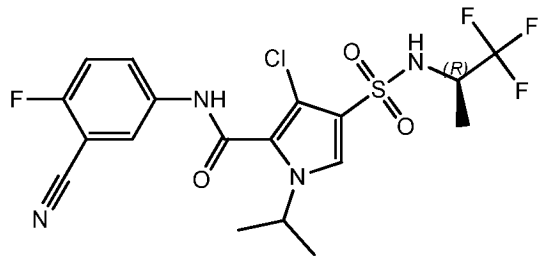
диспергировали в ацетонитриле (2 мл), и высушивали с порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. Его добавляли в пробирку для использования под давлением, которую продували азотом, закрывали и перемешивали в нагревательном блоке при 80°C в течение 48 часов и далее 1 час при 125°C с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл), фильтровали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (829 мг) в виде белой отвержденной смолы. Лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (1,844 мл, 1 М, 1,84 ммоля) добавляли к метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (167,2 мг, 0,461 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрилу (81,6 мг, 0,599 ммоля), растворенным в THF (2 мл), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли солевым раствором (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток растворяли в метаноле (10 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Соединение **289** (160 мг) отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ D: Rt: 1,92 минуты масса/заряд: 465,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 466,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,46-1,59 (м, 1 H), 1,61-1,73 (м, 1 H), 3,72-3,82 (м, 4 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,99 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,49 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,65 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 184,8°C.

Соединение **290**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **290** (133 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **289**, с использованием (*R*)-1,1,1-трифтор-2-бутиламина вместо (*S*)-1-трифторметилпропиламина. Способ D: Rt:1,95 минуты масса/заряд: 465,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 466,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,45-1,59 (м, 1 H), 1,61-1,73 (м, 1 H), 3,71-3,82 (м, 4 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,99 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,49 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,65 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 183,8°C.

Соединение **291**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-изопропил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

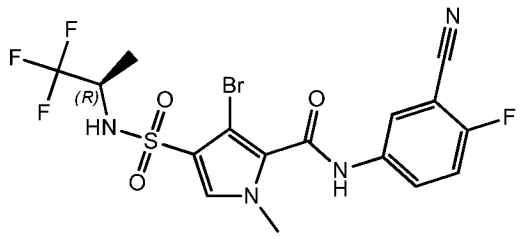


Метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат (2 г, 12,5 ммоля) растворяли в DMF (20 мл) в атмосфере N_2. NaH (60% дисперсию в минеральном масле) [(601,6 мг, 15,0 ммоля) добавляли частями и смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. 2-Йодопропан (1,5 мл, 15,0 ммоля) добавляли частями и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo.

Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-1-изопропилпиррол-2-карбоксилата (1,2 г) в виде масла. Метил-3-хлор-1-изопропилпиррол-2-карбоксилат (1,2 г, 5,95 ммоля) добавляли по каплям к хлорсульфоновой кислоте (1,99 мл, 29,9 ммоля) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и позволяли перемешиваться в течение 1 часа. Полученную смесь добавляли по каплям к перемешанной водоледяной смеси с контролем температуры (100 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. Получали белую суспензию. Полученную водную суспензию экстрагировали с использованием Me-THF (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-изопропилпиррол-2-карбоксилата (1,7 г), который применяли как есть в следующей стадии. Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-изопропилпиррол-2-карбоксилат (1,7 г, 5,66 ммоля) растворяли в горячем ацетонитриле (3 мл), добавляли молекулярные сита (~0,7 г) и реакционную смесь перемешивали. В отдельном сосуде (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (960,7 мг, 8,5 ммоля) растворяли в ацетонитриле (2 мл), добавляли молекулярные сита (~0,7 г). Данную суспензию добавляли в реакционную смесь и затем добавляли $NaHCO_3$ (1,43 г, 17,0 ммоля). Сосуд закрывали и ее перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Органические фракции объединяли и концентрировали in vacuo. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-1-изопропил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (907 мг) в виде рассыпчатого твердого вещества. Метил-3-хлор-1-изопропил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (450 мг, 1,194 ммоля)

и 5-амино-2-фторбензонитрил 201 мг, 1,43 ммоля) растворяли в THF (высушенном на молекулярных ситах) (10,1 мл, 124,7 ммоля). По каплям добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF) (3,58 мл, 1 M, 3,583 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали in vacuo. Продукт кристаллизовали из 2-пропанола, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением соединения **291** (58 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Фильтрат концентрировали in vacuo и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением большего количества соединения **291** (247 мг). Способ B: Rt: 1,10 минуты масса/заряд: 479,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 480,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3 H) 1,42 (д, J=6,6 Гц, 6 H) 4,00-4,09 (м, 1 H) 4,71 (квин, J=6,7 Гц, 1 H) 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H) 7,78 (с, 1 H) 7,95-8,00 (м, 1 H) 8,20 (дд, J=5,6, 2,5 Гц, 1 H) 8,47 (д, J=8,6 Гц, 1 H) 10,91 (с, 1 H).

Соединение **292**: 3-бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

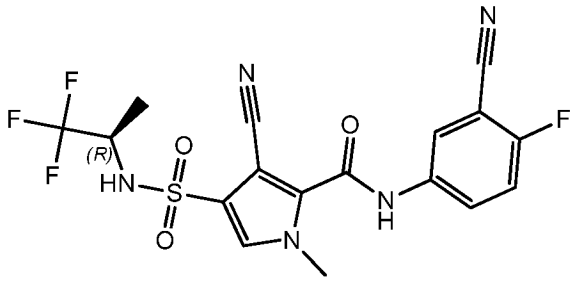


Метил-3-бром-1-метилпиррол-2-карбоксилат (5 г, 22,93 ммоля) добавляли по каплям в хлорсульфоновую кислоту (13,4 г, 114,7 ммоля) при 0°C. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и позволяли перемешиваться в течение 1 часа. Полученную смесь добавляли по каплям к перемешанной водоледяной смеси (300 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. Получали грязно-белый осадок. Твердые вещества фильтровали и промывали водой (20 мл), растирали с диизопропиловым эфиром и

высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилата (3,9 г).

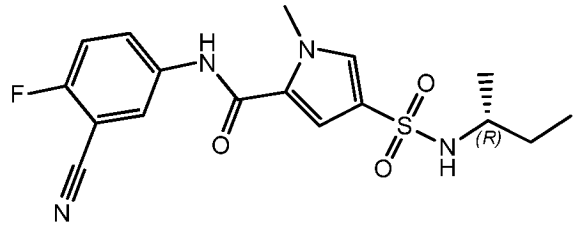
Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (3,9 г, 12,32 ммоля) растворяли в горячем ацетонитриле (20 мл) в реакторе высокого давления (100 мл), добавляли молекулярные сита (10 г) и реакционную смесь перемешивали. В отдельном сосуде (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (2,09 г, 18,5 ммоля) растворяли в ацетонитриле (20 мл), добавляли молекулярные сита (5 г). Суспензию добавляли в реакционную смесь и затем добавляли $NaHCO_3$ (3,1 г, 36,96 ммоля). Сосуд закрывали и ее перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептана до EtOAc. Фракции, содержащие продукт, выпаривали досуха с получением метил-3-бром-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (4,24 г) в виде белого порошка. Метил-3-бром-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (150 мг, 0,38 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (69,6 мг, 0,5 ммоля) растворяли в сухом THF (5 мл). Добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF) (1,14 мл, 1 M, 1,14 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали на силикагеле с использованием градиента от гептан до EtOAc с получением соединения **292** (146 мг) в виде светло-розового порошка после растирания в CH_2Cl_2/диизопропиловом эфире. Способ B: Rt: 1,00 минуты масса/заряд: 496,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 498,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 4,01 (шир.с, 1 H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,44 (шир.с, 1 H), 10,74 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 189,2°C.

Соединение **293**: 3-циано-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



В сосуд для микроволновой обработки загружали соединение **292** (94 мг, 0,189 ммоля) и цианид цинка (13,6 мг, 0,113 ммоля) в DMF (0,8 мл). Смесь продували N_2 в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (10,9 мг, 0,00945 ммоля) и сосуд закрывали. Смесь нагревали при 160°C в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения. Смесь концентрировали in vacuo. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в MeOH и снова концентрировали с получением соединения **293** (8,3 мг) в виде белого твердого вещества. Способ B: Rt: 0,97 минуты масса/заряд: 442,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 443,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3 H) 3,85 (с, 3 H) 4,01-4,12 (м, 1 H) 7,60 (т, J=9,0 Гц, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 7,95 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H) 8,19 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H) 8,80 (шир.с, 1 H) 11,18 (шир.с, 1 H).

Соединение **294**: N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1R)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

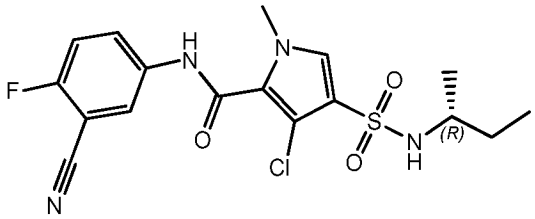


5-[(3-Циано-4-фторфенил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-сульфонилхлорид (200 мг, 0,59 ммоля) растворяли в ацетонитриле (6 мл) в пробирке для использования под давлением и данную

смесь высушивали с порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. В другую пробирку загружали (*R*)-(-)-2-аминобутан (64,2 мг, 0,88 ммоля) и $NaHCO_3$ (245,81 мг, 2,93 ммоля), и данную смесь диспергировали в ацетонитриле (4 мл), и высушивали с порошкообразными молекулярными ситами (4Å) в течение 30 минут. Смесь добавляли в пробирку для использования под давлением, которую продували азотом, закрывали и перемешивали в нагревательном блоке при 80°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через небольшой участок декалита и промывали с использованием дихлорметана (50 мл). Фильтрат концентрировали in vacuo и полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc-гептан от 0:100 до 100:0) с получением соединения **294** (136 мг).

Способ B: Rt: 1,00 минуты масса/заряд: 377,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 378,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 0,91-0,99 (м, 3 H), 1,29-1,41 (м, 2 H), 3,01-3,15 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 7,17 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,49-7,59 (м, 2 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,19-8,25 (м, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

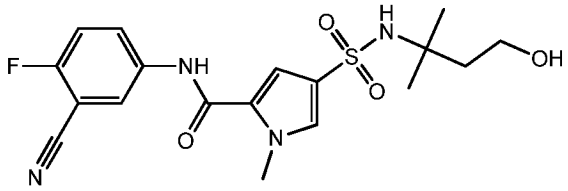
Соединение **295**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1R)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **295** (515 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **289**, с использованием (*S*)-(+)-2-аминобутана вместо (*S*)-1-трифторметилпропиламина, при перемешивании при 70°C в течение 2 часов с образованием метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1R)-1-метилпропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата вместо 80°C в течение 48 часов, как описано для метил-3-хлор-1-метил-4-[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата. Способ B: Rt: 1,01 минуты масса/заряд: 411,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 412,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,79

(т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,00 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,31-1,45 (м, 2 H), 3,03-3,18 (м, 1 H), 3,77 (с, 3 H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,98 (ддд, J=9,1, 4,9, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,64 (шир.с, 1 H).

Соединение **296**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[(3-гидрокси-1,1-диметилпропил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



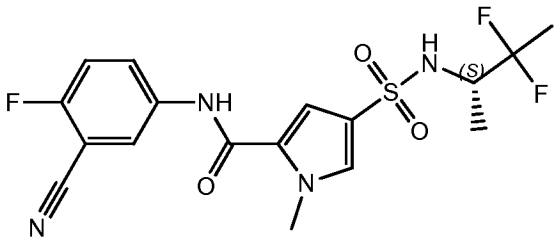
Соединение **296** получали подобно тому, как описано для соединения **294**, с использованием 3-амино-3-метилбутан-1-ола вместо (*R*)-(-)-2-аминобутана. Способ B: Rt: 0,85 минуты масса/заряд: 407,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 408,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13-1,20 (м, 6 H), 1,67 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,48 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 4,45 (шир.с, 1 H), 7,07 (шир.с, 1 H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,49-7,57 (м, 2 H), 8,02 (ддд, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,25-10,51 (м, 1 H).

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

(S)-2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (39 г, 206 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (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 часов. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и образованный остаток 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 метилмагнийбромид (3,0 M в диэтиловом эфире, 140 мл) и реакционную смесь перемешивали 16 часов при комнатной

температуре. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, высушивали над Na_2SO_4, 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 ммоля) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (18,9 г, 117,5 ммоля). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали CH_2Cl_2. Органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4, 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 ммоля) растворяли в EtOAc (100 мл). HCl (газ) барботировали через раствор в течение 30 минут и затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (2S)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида (3,8 г) ^{1}H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,69 (шир.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 **297**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[[(1S)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **297** получали подобно тому, как описано для соединения **294**, с использованием (2S)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида вместо (*R*)-(-)-2-аминобутана. Способ D: Rt: 1,79 минуты масса/заряд: 413,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 414,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,57 (т, J=19,1 Гц, 3 H), 3,42-3,56 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 7,36 (д,

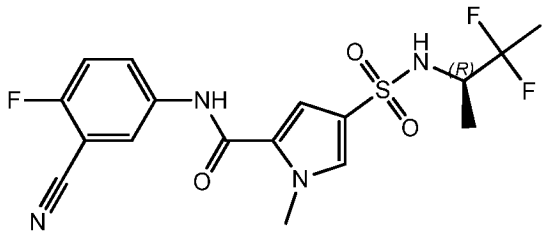
J=1,8 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

Синтез (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина

(R)-2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (30 г, 159 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (17,5 г, 178 ммоль), HATU (74 г, 195 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (30 г, 232 ммоль) растворяли в DMF (300 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в CH_2Cl_2 (500 мл) и промывали солевым раствором (3×200 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира: EtOAc 2:1 в качестве элюента с получением трет-бутил-N-[(1*R*)-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. Метилмагнийбромид 3,0 M в диэтиловом эфире (85 мл, 255 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали 15 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-N-[(1R)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (18,9 г). К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутил-N-[(1R)-1-метил-2-оксопропил]карбамата (10 г, 53,4 ммоля) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли по каплям бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (18,9 г, 117,5 ммоля) и перемешивание продолжали в течение 2 часов 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 солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали

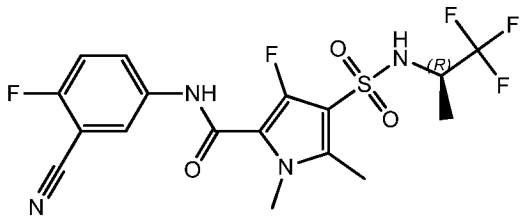
посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от петролейного эфира до петролейного эфира:EtOAc 1:1 с получением трет-бутил-N-[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]карбамата (6,77 г). Трет-бутил-N-[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]карбамат (6,77 г) растворяли в EtOAc (50 мл). HCl в EtOAc добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Образованный осадок отфильтровывали и высушивали под высоким вакуумом с получением (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида (3,5 г).

Соединение **298**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[[(1R)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Соединение **298** получали подобно тому, как описано для соединения **294**, с использованием (2R)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида вместо (*R*)-(-)-2-аминобутана. Способ D: Rt: 1,79 минуты масса/заряд: 413,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 414,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 1,57 (т, J=19,1 Гц, 3 H), 3,43-3,57 (м, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 7,36 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 8,01 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

Соединение **299**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

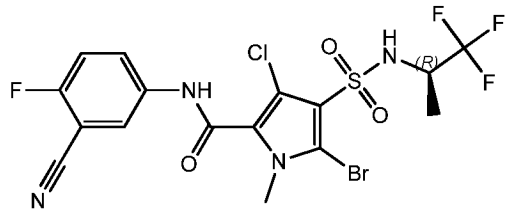


Br_2 (510 мг, 3,191 ммоля), растворенный в HOAc (20 мл), добавляли к этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (1050 мг, 3,03

ммоля) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли больше Br_2 (0,25 экв.) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение еще 1 часа. Добавляли больше Br_2 (0,3 экв.) и реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали раствором $NaHCO_3$, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением этил-5-бром-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,19 г) в виде белого порошка. Способ D: Rt: 1,92 минуты масса/заряд: 423,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 424,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 3,94-4,07 (м, 1 H), 4,28 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 8,88 (д, J=8,8 Гц, 1 H). Раствор этил-5-бром-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (963 мг, 2,265 ммоля), тетраметилолова (852,8 мг, 4,53 ммоля) в DMF (7 мл) продували азотом в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (261,7 мг, 0,226 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали с получением этил-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (769 мг) в виде белого рассыпчатого порошка. Способ D: Rt: 1,89 минуты масса/заряд: 359,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 360,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 2,42 (с, 3 H), 3,76 (с, 3 H), 3,86-3,98 (м, 1 H), 4,26 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1 H). Лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (1,66 мл, 1 M, 1,66 ммоля) добавляли к этил-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилату (149,6 мг, 0,415 ммоля) и 5-амино-2-фтор-бензонитрилу (73,5 мг, 0,54 ммоля), растворенным в THF (2 мл), и перемешивали в течение

ночи. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли солевым раствором (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **299** (76 мг). Способ D: Rt:1,88 минуты масса/заряд: 449,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 450,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H), 3,85-3,99 (м, 1 H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,95 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,55 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,35 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 177,5°C.

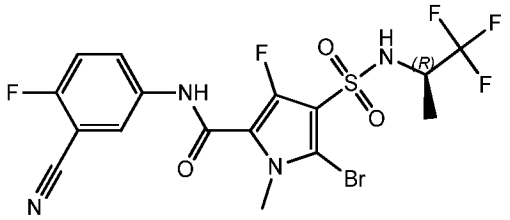
Соединение **300**: 5-бром-3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **199** (1100 мг, 2,43 ммоля), DMF (15 мл), N-бромсукцинимид (449,8 мг, 2,5 ммоля) перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь вливали в воду (150 мл). Розовые твердые вещества фильтровали, промывали водой и очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 40%) с получением соединения **300** (348 мг). Способ B: Rt:1,07 минуты масса/заряд: 530,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 531,9. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,73 (с, 3 H), 3,89-4,09 (м, 1 H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,97 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,77 (шир.с, 1 H), 10,88 (шир.с,

1 H).

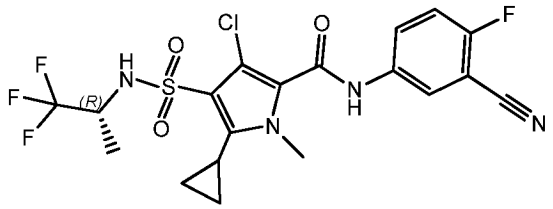
Соединение **301**: 5-бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь этил-5-бром-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (174 мг, 0,409 ммоля), гидроксида лития (29,4 мг, 1,23 ммоля), THF (20 мл) и воды (дистиллированной, 20 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли больше LiOH (3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, полученный остаток растворяли в воде (50 мл) и раствор нейтрализовали HCl (1 M в H_2O). Образованный белый порошок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением 5-бром-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (111 мг). Способ D: Rt: 1,05 минуты масса/заряд: 397,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,9. 5-Бром-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (106,9 мг, 0,269 ммоля), HATU (127,9 мг, 0,336 ммоля) и 5-амино-2-фтор-бензонитрил (73,3 мг, 0,538 ммоля) растворяли в DMF (1 мл), добавляли Et_3N (0,112 мл, 0,808 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение выходных при 55°C. Раствор подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **301** (54 мг). Способ D: Rt: 1,99 минуты масса/заряд: 515,2 $(M-H)^-$ Точная масса: 516,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,95-4,07 (м, 1 H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,95

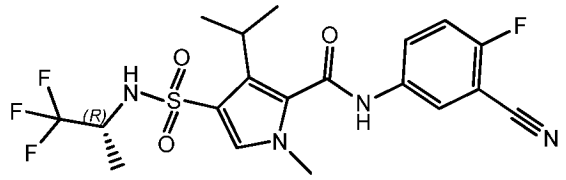
(ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,91 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,55 (с, 1 H).

Соединение **302**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **300** (130 мг, 0,24 ммоля) и калия циклопропилтрифторборат (54,3 мг, 0,37 ммоля) растворяли в диметоксиэтане (1,5 мл) и дистиллированной воде (0,4 мл). Смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 5 минут. Добавляли Cs_2CO_3 (239 мг, 0,73 ммоля) и смесь дегазировали с помощью N_2. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (28,3 мг, 0,024 ммоля) и смесь дегазировали с помощью N_2. Сосуд закрывали и смесь нагревали при 90°C в течение 30 минут при микроволновом излучении, далее при 120°C в течение 30 минут при микроволновом излучении и при 140°C в MW в течение 30 минут при микроволновом излучении. Смесь охлаждали и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли. Водный слой подкисляли HCl (1 M) и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 -> 0-50 и дополнительно 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, CH_3CN) с получением соединения **302** (10 мг). Способ B: Rt: 1,10 минуты масса/заряд: 491,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 492,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,91 (м, 2 H), 1,03-1,15 (м, 2 H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,72-1,83 (м, 1 H), 3,74 (с, 3 H), 3,93-4,09 (м, 1 H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,97 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,29 (шир.с, 1 H), 10,73 (шир.с, 1 H).

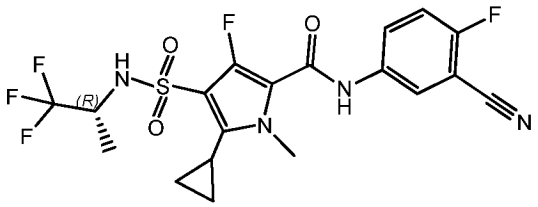
Соединение **303**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-изопропил-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



В сосуд для микроволновой обработки загружали метил-3-бром-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (500 мг, 1,27 ммоля) и калия изопропенилтрифторборат (291 мг, 1,9 ммоля). Добавляли толуол (6,5 мл) и дистиллированную воду (0,65 мл) и смесь продували N_2 в течение 5 минут. $Pd(OAc)_2$ (57,1 мг, 0,254 ммоля) и бутилди-1-адамантилфосфин (137 мг, 0,382 ммоля) добавляли в атмосфере N_2 и затем добавляли Cs_2CO_3 (1243 мг, 3,82 ммоля). Сосуд закрывали и смесь нагревали при 110°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали и добавляли Me-THF. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 до 70-30. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали in vacuo с получением метил-3-изопропенил-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (350 мг) в виде полужидкого твердого вещества. Метил-3-изопропенил-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (350 мг, 0,988 ммоля) растворяли в THF (50 мл), Pd/C (10%) (158 мг) добавляли в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 до получения 1 экв. H_2 абсорбировали. Катализатор удаляли путем фильтрации через декалит в атмосфере азота и растворитель удаляли in vacuo с получением неочищенного метил-3-изопропил-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (352 мг). Метил-3-изопропил-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (175 мг, 0,491 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (89,61 мг, 0,638 ммоля) растворяли в THF (3,9 мл), высушивали на молекулярный

ситах. Лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF, 1,5 мл, 1,5 ммоля) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 до 50-50 и дополнительно путем препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Фракции, содержащие продукт, собрали и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в MeOH и концентрировали in vacuo снова с получением соединения **303** (77 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Способ B: Rt: 1,06 минуты масса/заряд: 459,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 460,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3 H) 1,18-1,30 (м, 6 H) 3,32-3,41 (м, 1 H) 3,64 (с, 3 H) 3,75-3,90 (м, 1 H) 7,39 (с, 1 H) 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1 H) 7,90-8,02 (м, 1 H) 8,12-8,25 (м, 2 H) 10,81 (с, 1 H).

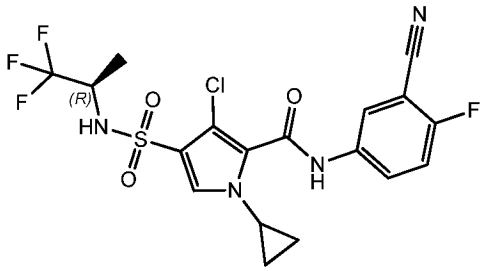
Соединение **304**: N-(3-циано-4-фторфенил)-5-циклопропил-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Азот продували через смесь соединения **301** (44,4 мг, 0,086 ммоля) калия циклопропилтрифторбората (38,3 мг, 0,26 ммоля) Cs_2CO_3 (84 мг, 0,26 ммоля) в диметоксиэтане (2 мл) и дистиллированной воды (0,2 мл) в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (19,9 мг, 0,0172 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и воде (5 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с

использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белый порошок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **304** (21 мг). Способ D: Rt: 1,98 минуты масса/заряд: 475,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 476,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,82-0,91 (м, 2 H), 1,04-1,10 (м, 2 H), 1,23 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 1,71-1,81 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 3,90-4,03 (м, 1 H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,95 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,47 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 10,37 (с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 161,4°C.

Соединение **305**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-циклопропил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



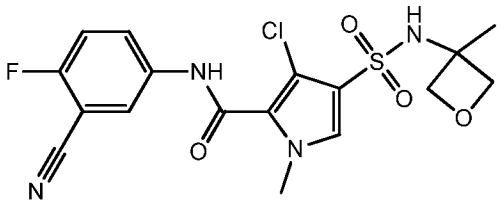
В колбу (250 мл) загружали метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат (2 г, 12,53 ммоля), циклопропилбороновую кислоту (2,153 г, 25,07 ммоля), Na_2CO_3 (2,66 г, 25,07 ммоля) в дихлорэтане (50 мл). Добавляли 2,2'-бипиридин (1,98 г, 12,53 ммоля) и ацетат меди (II) (2,3 г, 12,53 ммоля), и смесь энергично перемешивали на воздухе, и нагревали при 70°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали и промывали водой/NH_4OH. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 -> 70-30. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-1-циклопропилпиррол-2-карбоксилата (1,15 г) в виде желтого масла. Хлорсульфоновую кислоту (0,46 мл, 6,91 ммоля),

растворенную в дихлорметане (1 мл), добавляли к метил-3-хлор-1-циклопропилпиррол-2-карбоксилату (1,15 г, 5,76 ммоля) в CH_2Cl_2 (17,7 мл, 275,9 ммоля) в ледяной ванне и перемешивали 30 минут. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, осадок отфильтровывали, промывали диизопропиловым эфиром и применяли как есть в следующей стадии (0,7 г после высушивания in vacuo). Осадок (0,7 г) добавляли к $SOCl_2$ (0,7 г, 2,503 ммоля) и смесь перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали in vacuo. К остатку добавляли лед и смесь экстрагировали Me-THF. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 -> 70-30. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-циклопропилпиррол-2-карбоксилата (359 мг) в виде масла, которое затвердевало при отстаивании. Метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-циклопропилпиррол-2-карбоксилат (359 мг, 1,20 ммоля) растворяли в горячем ацетонитриле (3 мл), добавляли молекулярные сита (приблизительно 0,7 г) и реакционную смесь перемешивали. В отдельном сосуде (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (204,2 мг, 1,81 ммоля) растворяли в ацетонитриле (2 мл), добавляли молекулярные сита (приблизительно 0,7 г). Данную суспензию добавляли в реакционную смесь и затем добавляли $NaHCO_3$ (303,5 мг, 3,61 ммоля). Сосуд закрывали и ее перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали ацетонитрилом (2×50 мл). Органические фракции объединяли и концентрировали in vacuo. Смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (твердая фаза, 40 г) с использованием градиента элюента гептан-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали in vacuo с получением метил-3-хлор-1-циклопропил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (281 мг) в

виде масла, которое затвердевало при отстаивании.

Метил-3-хлор-1-циклопропил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (100 мг, 0,267 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (48,681 мг, 0,347 ммоля) растворяли в THF (2,1 мл, 25,8 ммоля). Лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF) (0,8 мл, 1 М, 0,8 ммоля) добавляли по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), 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% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в MeOH и концентрировали in vacuo снова с получением соединения **305** (80 мг) в виде белого твердого вещества. Способ B: Rt: 1,06 минуты масса/заряд: 477,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 478,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,85-1,05 (м, 4 H), 1,17 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,61-3,76 (м, 1 H), 3,93-4,12 (м, 1 H), 7,53-7,60 (м, 2 H), 7,95-6 8,01 (м, 1 H), 8,17-8,23 (м, 1 H), 8,49 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,86 (с, 1 H).

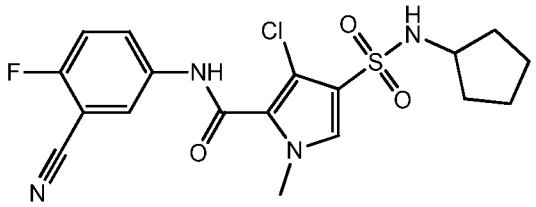
Соединение **306**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **306** (179 мг) получали в две стадии из метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилата подобно тому, как описано для соединения **269**, с использованием 3 экв. 3-метил-3-оксетанамина вместо 1,5 экв. изопропиламина в первой стадии. Способ B: Rt: 0,86 минуты масса/заряд: 425,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 426,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (с, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 4,15 (д, J=6,6 Гц, 2 H), 4,66 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,78-8,76 (м, 1 H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,8

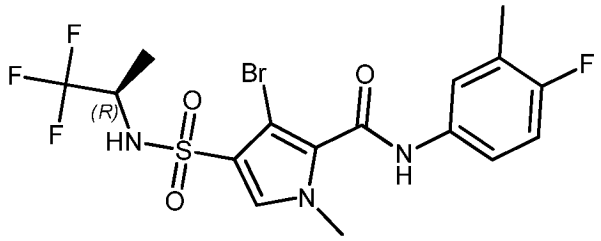
Гц, 1 H), 10,65 (шир.с, 1 H).

Соединение **307**: 3-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-(циклопентилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид



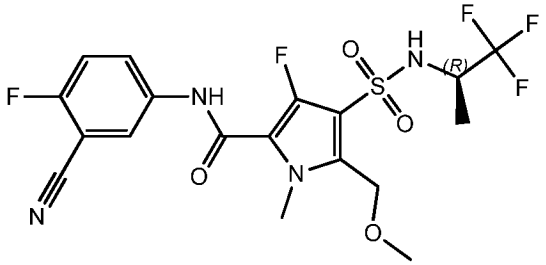
Соединение **307** (241 мг) получали в две стадии из метил-3-хлор-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилата подобно тому, как описано для соединения **269**, с использованием 3 экв. циклопентиламина вместо 1,5 экв. изопропиламина в первой стадии. Способ B: Rt: 1,05 минуты масса/заряд: 423,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 424,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,34-1,51 (м, 4 H), 1,51-1,77 (м, 4 H), 3,41-3,52 (м, 1 H), 3,77 (с, 3 H), 7,52-7,59 (м, 2 H), 7,61 (шир.с, 1 H), 7,91-8,07 (м, 1 H), 8,14-8,27 (м, 1 H), 10,65 (шир.с, 1 H).

Соединение **308**: 3-бром-N-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



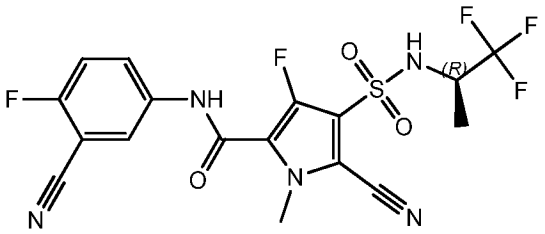
Соединение **308** можно получить подобно тому, как описано для соединения **292**, с использованием 4-фтор-3-метил-анилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Способ B: Rt: 1,07 минуты масса/заряд: 486,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 487,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,23 (д, J=1,8 Гц, 3 H), 3,75 (с, 3 H), 3,93-4,07 (м, 1 H), 7,13 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,47-7,55 (м, 1 H), 7,59-7,65 (м, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 8,39 (шир.с, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

Соединение **309**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-5-(метоксиметил)-1-метил-4-[[(1*R*)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



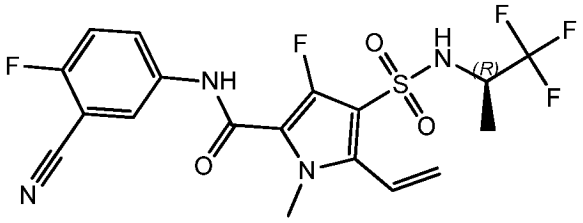
Азот барботировали через смесь соединения **301** (полученного подобно тому, как описано в синтезе **301**, но в большем масштабе, 100,1 мг, 0,194 ммоля), калия трифтор(метоксиметил)бората (88,6 мг, 0,58 ммоля), Cs_2CO_3 (189,9 мг, 0,58 ммоля), DME (3 мл, 29,0 ммоля), воды (дистиллированной, 0,25 мл) в течение 5 минут. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (44,9 мг, 0,039 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 30 минут путем микроволнового излучения. Реакционную смесь дополнительно нагревали путем микроволнового излучения в течение 60 мин. при 160°C и далее реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и воде (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, 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 и дополнительно очищали путем препаративной HPLC (стационарная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% NH_4HCO_3 раствор в воде, CH_3CN) с получением соединения **309** (20 мг) в виде белого порошка после высушивания в течение ночи in vacuo при 50°C. Способ D: Rt: 1,91 минуты масса/заряд: 479,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 480,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 180,7°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,31 (с, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 3,90-4,02 (м, 1 H), 4,64-4,73 (м, 2 H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,18 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,69 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 10,54 (с, 1 H).

Соединение **310**: 5-циано-N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **301** (полученное подобно тому, как описано в синтезе **301**, но в большем масштабе, 185,6 мг, 0,346 ммоля), цианид меди (I) (93,04 мг, 1,04 ммоля), DMF (2 мл, 25,8 ммоля) нагревали 110 минут при 160°C при микроволновом излучении. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали аммиаком, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с градиентом EtOAc/гептан от 10 до 50%. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (5 мл) и продукт кристаллизовали при добавлении воды. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **310** (45 мг). Способ D: Rt: 1,91 минуты масса/заряд: 460,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 461,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 211,4°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 4,04-4,15 (м, 1 H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,93-7,99 (м, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,32 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 10,87 (с, 1 H).

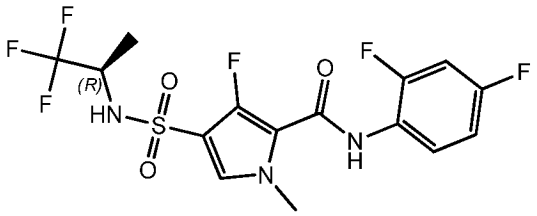
Соединение **311**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]-5-винилпиррол-2-карбоксамид



Азот продували через смесь соединения **301** (полученного

подобно тому, как описано в синтезе **301**, но в большем масштабе, 446 мг, 0,87 ммоля), калия винилтрифторбората (348,0 мг, 2,60 ммоля), Cs_2CO_3 (846,5 мг, 2,60 ммоля), DME (7 мл), воды (1 мл) в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (200,1 мг, 0,17 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и воде (25 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и полученный остаток растворяли в метаноле (10 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Белый порошок отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **311** (297 мг). Способ D: Rt: 1,94 минуты масса/заряд: 461,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 462,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 195,8°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 3,77 (с, 3 H), 3,87-3,98 (м, 1 H), 5,78-5,82 (м, 1 H), 5,84 (с, 1 H), 6,80-6,91 (м, 1 H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,19 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,66 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,51 (с, 1 H).

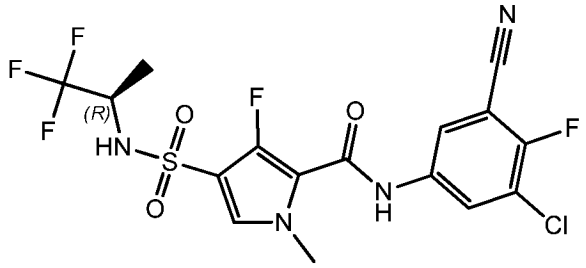
Соединение **312**: N-(2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Et_3N (0,19 мл, 1,35 ммоля) добавляли в 3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновую кислоту (146 мг, 0,46 ммоля), HATU (218 мг, 0,57 ммоля) 2,4-дифторанилин (119,8 мг, 0,92 ммоля) в DMF (1 мл, 12,92 ммоля) и перемешивали при 65°C в течение ночи. Раствор непосредственно

загружали в колонку с силикагелем и очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток кристаллизовали из метанола (10 мл) при добавлении воды. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали при 50°C в течение ночи с получением соединения **312** (105 мг). Способ D: Rt: 1,88 минуты масса/заряд: 428,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 179,4°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,91-4,03 (м, 1 H), 7,07-7,14 (м, 1 H), 7,31-7,39 (м, 1 H), 7,54 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,63-7,72 (м, 1 H), 8,59 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 9,69 (с, 1 H).

Соединение **313**: N-(3-хлор-5-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



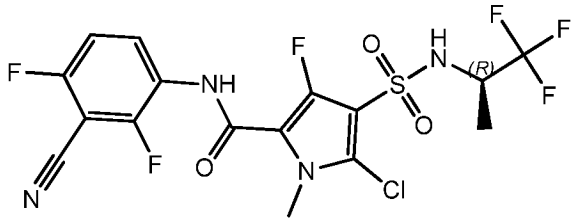
К раствору 3-хлор-2-фтор-5-нитробензойной кислоты (9 г, 40,99 ммоля) в DMF (150 мл), добавляли HATU (31,17 г, 82,0 ммоля) и DIPEA (15,89 г, 123,0 ммоля).

Реакционный состав перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли NH_4Cl (3,29 г, 61,5 ммоля) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали солевым раствором, высушивали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии через силикагель (петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 3-хлор-2-фтор-5-нитробензамида (3 г). К раствору 3-хлор-2-фтор-5-нитробензамида (3 г) в CH_3CN (50 мл) добавляли по каплям $POCl_3$ (6,86 г, 44,74 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь выпаривали и добавляли раствор $NaHCO_3$ для

регулирования pH до 7-8. Добавляли CH_2Cl_2 и органический слой собирали, высушивали и выпаривали с получением 3-хлор-2-фтор-5-нитробензонитрила (1,6 г). Смесь 3-хлор-2-фтор-5-нитробензонитрила (1,5 г, 7,48 ммоля) в этилацетате (40 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре с Pd/C (0,3 г) в качестве катализатора. После поглощения H_2 катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: ADIKMA Diamonsil(2) C_{18}, 150*25*5 мкм, скорость потока: 35 мл/мин., подвижная фаза A: очищенная вода (содержащая 0,5% HCl), подвижная фаза B: CH_3CN, градиент: 53-83% (%B). Раствор $NaHCO_3$ добавляли для регулирования pH до 8. Необходимую фракцию собирали и растворитель концентрировали in vacuo с получением 5-амино-3-хлор-2-фтор-бензонитрила (253 мг).

Соединение **313** (118 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **312**, с использованием 5-амино-3-хлор-2-фторбензонитрила вместо 2,4-дифторанилина. Способ D: Rt: 2,01 минуты масса/заряд: 469,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 470,0. Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 205,4°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,92-4,04 (м, 1 H), 7,58 (д, J=4,4 Гц, 1 H), 8,08 (дд, J=5,1, 2,6 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=6,7, 2,5 Гц, 1 H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 10,40 (с, 1 H).

Соединение **314**: 5-хлор-N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид

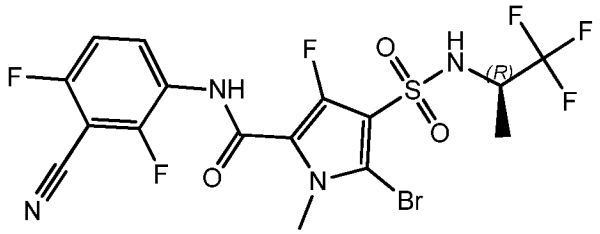


NCS (20,0 мг, 0,15 ммоля) добавляли к соединению **181** (синтезированное подобно тому, как описано для соединения **181**, но в больше масштабе, 68 мг, 0,15 ммоля) ацетонитрил (1 мл, 19,15 ммоля), DMF (1 мл) и перемешивали в течение выходных. Добавляли больше NCS (0,75 экв.) и реакционную смесь

перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь загружали непосредственно в колонку с силикагелем и очищали с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле (5 мл) и продукт кристаллизовали при добавлении воды. Белый порошок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **314** (9,6 мг). Способ B: Rt: 1,05 минуты масса/заряд: 486,9 $(M-H)^-$ Точная масса: 488,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 3,95-4,15 (м, 1 H), 7,47 (тд, J=9,0, 1,4 Гц, 1 H), 8,03 (тд, J=8,9, 6,2 Гц, 1 H), 8,96 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,22 (с, 1 H).

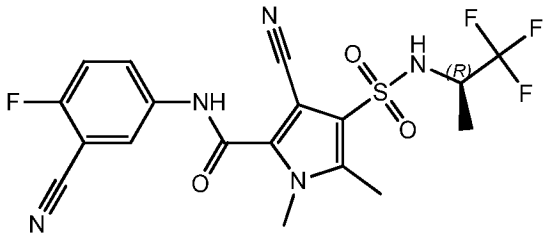
Соединение **315**: 5-бром-N-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Соединение **181** (синтезированное подобно тому, как описано для соединения **181**, но в большем масштабе, 221 мг, 0,486 ммоля) и NBS (129,9 мг, 0,73 ммоля) растворяли в DMF (1,5 мл) и ацетонитриле (1,5 мл) и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество NBS (50 мг) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь непосредственно подвергали колоночной хроматографии на силикагеле на системе колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток кристаллизовали из метанола (10 мл) при добавлении воды. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением соединения **315** (125 мг). Способ D: Rt: 1,93 минуты масса/заряд: 533,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 534,0. Дифференциальная сканирующая

калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 197,6°C. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 3,95-4,08 (м, 1 H), 7,48 (с, 1 H), 7,98-8,07 (м, 1 H), 8,95 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 10,28 (с, 1 H).

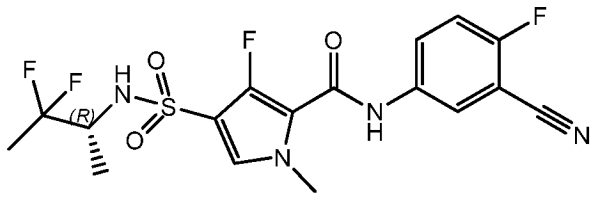
Соединение **316:** 3-циано-N-(3-циано-4-фторфенил)-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Этил-3-фтор-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (211 мг, 0,59 ммоля), цианид калия (190,9 мг, 2,93 ммоля), DMA (5 мл, 54,0 ммоля), 18-краун-6 (156,6 мг, 0,59 ммоля) нагревали при 165°C в течение 6 часов и далее в течение ночи при 150°C. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в воде/EtOAc (10/20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, 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-3-циано-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (27 мг) в виде прозрачного масла, которое применяли как есть. Способ D: Rt: 1,74 минуты масса/заряд: 366,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 367,1. Лития бис(триметилсилил)амид в толуоле (0,296 мл, 1 M, 0,296 ммоля) добавляли в смесь этил-3-циано-1,5-диметил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (27 мг, 0,07 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрила (13,1 мг, 0,10 ммоля) в THF (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли солевым раствором (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

Остаток растворяли в DMF (1 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток растворяли в метаноле (2 мл). Добавляли воду до тех пор, пока не начиналась кристаллизация. Кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения **316** (8 мг). Способ D: Rt: 1,78 минуты масса/заряд: 456,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 457,1. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3 H), CH_3 перекрывающийся сигнал DMSO, 3,72 (с, 3 H), 3,93-4,05 (м, 1 H), 7,59 (т, J=9,1 Гц, 1 H), 7,94 (ддд, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 8,75 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 11,16 (с, 1 H).

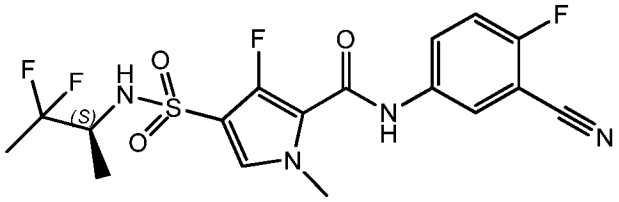
Соединение **317**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[[(1*R*)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид



Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (725 мг, 2,54 ммоля), (2*R*)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорид (415,7 мг), $NaHCO_3$ (853 мг, 10,2 ммоля), ацетонитрил (10 мл) и молекулярные сита 4A (3000 мг) нагревали при 80°C в течение 18 часов в пробирке для использования под давлением. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества на фильтре промывали ацетонитрилом (2×10 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток (1 г) подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100 % EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo при 50°C с получением этил-4-[[(1*R*)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (882 мг) в виде белого порошка. Этил-4-[[(1*R*)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (150 мг, 0,42 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрил (75,9 мг, 0,54 ммоля) растворяли в THF (5 мл). Лития бис(триметилсилил)амид

(1,67 мл, 1 М, 1,67 ммоля) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане 0 до 100% и снова с этилацетатом в гептане 0 до 60%). Необходимые фракции выпаривали досуха, полученный остаток растворяли в нагреваемом с обратным холодильником изопропаноле (7 мл) и обрабатывали ультразвуком с получением суспензии. Белые твердые вещества фильтровали и промывали изопропанолом (1 мл) с получением соединения **317** (115 мг) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3 H), 3,45-3,61 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 7,48-7,54 (м, 1 H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,04-8,37 (м, 1 H), 8,17 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,32 (шир.с, 1 H). Способ B: Rt: 0,98 минуты масса/заряд: 431,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,1.

Соединение **318**: N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[[(1S)-2,2-дифтор-1-метилпропил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид

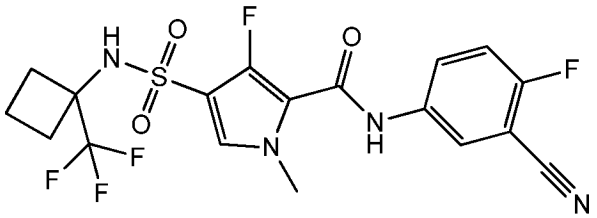


Соединение **318** (111 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **317**, с использованием (2*S*)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида вместо (2*R*)-3,3-дифторбутан-2-амина гидрохлорида. Способ B: Rt: 0,98 минуты масса/заряд: 431,1 $(M-H)^-$ Точная масса: 432,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,58 (т, J=19,1 Гц, 3 H), 3,48-3,61 (м, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 7,52 (д, J=4,6 Гц, 1 H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1 H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,10-8,28 (м, 1 H), 8,17 (дд, J=5,8,

2,8 Гц, 1 H), 10,34 (шир.с, 1 H). Дифференциальная сканирующая калориметрия: от 30 до 300°C при 10°C/мин.: пик при 167,9°C.

Соединение **319**: N-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид



Смесь этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (640 мг, 2,20 ммоля), 1-(трифторметил)циклобутан-1-амина (1710 мг, 12,29 ммоля), $NaHCO_3$ (553 мг, 6,58 ммоля), ацетонитрила (12,8 мл, 245,1 ммоля) и молекулярных сит 4A (250 мг) перемешивали и кипятили с обратным холодильником в общей сложности в течение 5 дней (через 2 дня добавляли еще 4 экв. 1-(трифторметил)циклобутан-1-амина). Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo при 50°C с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (631 мг) в виде белых кристаллов. Способ D: Rt: 1,90 минуты масса/заряд: 371,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 372,1. Раствор этил-3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (624 мг, 1,68 ммоля), LiOH (120,4 мг, 5,03 ммоля) в THF (10 мл) и воде (дистиллированной, 10 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли HCl (1 M в H_2O) (5,03 мл, 1 M, 5,03 ммоля) и THF отгоняли. Белый осадок отфильтровывали и высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением 3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (412 мг) Способ D: Rt: 1,04 минуты масса/заряд: 343,0 $(M-H)^-$ Точная масса: 344,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,82 (квин, J=8,1 Гц, 2 H), 2,26-2,35 (м, 2 H), 2,39-2,48 (м, 2 H), 3,82

(с, 3 H), 7,53 (д, J=4,8 Гц, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 13,12 (шир.с, 1 H). Et_3N (0,23 мл, 1,62 ммоля) добавляли к смеси 3-фтор-1-метил-4-[[1-(трифторметил)циклобутил]сульфамоил]пиррол-2-карбоновой кислоты (186 мг, 0,54 ммоля), HATU (257 мг, 0,676 ммоля) и 5-амино-2-фторбензонитрила (147,323 мг, 1,082 ммоля) в DMF (2 мл) и смесь перемешивали 4 часа при 65°C. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали in vacuo с получением белого порошка, который высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C. Данный порошок растворяли в подогретом метаноле (25 мл) и добавляли воду до начала кристаллизации. Белые кристаллы отфильтровывали и высушивали in vacuo при 50°C в течение ночи с получением соединения **319** (157 мг). Способ D: Rt: 1,96 минуты масса/заряд: 461,3 $(M-H)^-$ Точная масса: 462,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,78-1,91 (м, 2 H), 2,28-2,37 (м, 2 H), 2,41-2,48 (м, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 7,50-7,58 (м, 2 H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,71 (с, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

Биологические примеры – активность соединений формулы (ID) 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 разбавленного 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 использованием ПЦР в реальном времени и HBV-специфичного набора праймеров и зонда.

Активность в отношении HBV также измеряли с использованием

клеточной линии HepG2.117, стабильно индуцибельно продуцирующей HBV клеточной линии, которая реплицирует HBV в отсутствии доксициклина (система Tet-off). Для анализа в отношении противовирусной активности индуцировали репликацию HBV с последующей обработкой с помощью серийно разбавленного 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 реальном времени и HBV-специфичного набора праймеров и зонда.

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

Таблица 1

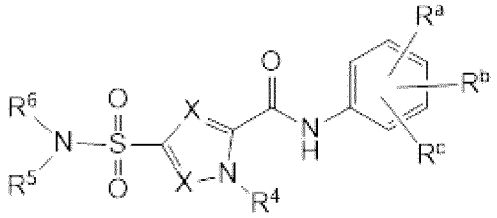
№ соед.	HepG2 2,15 EC_{50} (мкМ)	HepG2 117 EC_{50} (мкМ)	HepG2 4 дня CC_{50} (мкМ)	№ соед.	HepG2 2,15 EC_{50} (мкМ)	HepG2 117 EC_{50} (мкМ)	HepG2 4 дня CC_{50} (мкМ)
1	0,42	3,10	>25	**15**	0,16	0,13	>25
2	0,03	0,06	>25	**16**	0,06	0,03	>25
3	0,07	0,10	>25	**17**	0,03	0,02	>25
4	0,10	0,06	>25	**18**	<0,02	0,03	>25
5	0,03	0,02	>25	**19**	0,06	0,08	>25
6	0,02	0,02	>25	**20**	0,07	0,06	>25
7	0,12	0,10	>25	**21**	0,22	0,84	>25
8	0,02	0,02	>25	**22**	0,08	0,07	>25
9	0,01	0,03	>25	**23**	0,02	0,13	>25
10	0,11	0,08	>25	**24**	0,20	0,30	>25
11	0,03	0,02	>25	**25**	0,34	0,23	>25
12	0,12	0,06	>25	**26**	0,14	0,26	>25
13	0,46	0,14	>25	**27**	0,04	0,06	>25
13a	0,35	0,20	>25	**28**	0,10	0,14	>25
13b	1,01	0,46	>25	**29**	0,15	0,21	>25
14	0,04	0,02	>25	**30**	0,45	0,33	>25

31	0,13	0,39	>25		**65**	0,01	0,01	>25
32	0,18	0,34	>25		**66**	0,03	0,03	>25
33	0,03	0,04	>25		**67**	0,02	0,03	>25
34	0,03	<0,02	>25		**68**	0,07	0,07	>25
35	0,03	0,02	>25		**69**	0,03	0,07	>25
36	0,08	0,04	>25		**70**	0,02	0,04	>25
37	0,73	0,38	>25		**71**	0,10	0,13	>25
38	0,05	0,02	>25		**72**	0,01	0,01	>25
39	0,05	0,04	>25		**73**		0,10	14,1
40	0,20	0,12	>25		**74**	0,02	0,02	>25
41	0,52	0,33	>25		**75**	0,18	0,18	>25
42	0,54	0,72	>25		**76**	0,18	0,13	>25
43	0,11	0,13	>25		**77**	0,07	0,18	>25
44	0,37	0,26	>25		**78**	0,02	0,03	>25
45	0,32	0,34	>25		**79**	0,53	0,46	>25
46	0,12	0,17	>25		**80**	0,04	0,09	>25
47	0,10	0,10	>25		**81**	0,01	0,05	>25
48	0,05	0,06	>25		**82**	0,17	0,49	>25
49	0,07	0,02	>25		**83**	>1	1,35	>25
50	0,07	0,05	>25		**84**	0,46	0,61	>25
51	>1	>1	>25		**85**	0,03	0,05	>25
52	0,26	0,33	>25		**86**	0,37	0,35	>25
53	0,26	0,18	>25		**87**	0,96	>1	>25
54	0,20	0,25	>25		**88**	0,02	0,03	>25
55	0,21	0,11	>25		**89**	0,02	0,02	>25
56	0,02	<0,02	>25		**90**	0,05	0,03	>25
57	0,06	0,05	>25		**91**	0,06	0,04	>25
58	0,09	0,06	>25		**92**	0,04	0,03	>25
59	0,03	0,03	>25		**93**	0,03	0,03	>25
60	0,02	0,03	24,1		**94**	0,009	0,01	>25
61		>1	>25		**95**	0,13	0,06	>25
62	0,27	0,14	>25		**96**	0,01	0,03	23,7
63	0,06	0,04	>25		**97**	0,03	0,03	>25
64	0,13	0,05	>25		**98**	0,81	0,54	>25

99	0,13	0,10	>25		**133**	0,04	0,08	>25
100	0,06	0,05	12,2		**134**	0,18	0,13	>25
101	0,03	0,03	>25		**135**	0,02	0,26	>25
102	0,06	0,06	>25		**136**	0,06	0,06	>25
103	0,05	0,02	>25		**137**	0,03	0,04	16,5
104	0,02	0,02	>25		**138**	0,10	0,03	>25
105	0,03	0,02	>25		**139**	0,05	0,03	>25
106	0,01	0,01	>25		**140**	0,10	0,06	>25
107	0,01	0,01	>25		**141**	0,04	0,15	>25
108		0,01	>25		**142**	0,15	0,42	>25
109	0,24	0,10	>25		**143**	0,05	0,15	>25
110	0,02	0,03	>25		**144**	0,05	0,07	>25
111	0,007	0,007	>25		**145**	0,04	0,03	>25
112	0,06	0,09	>25		**146**	0,07	0,04	>25
113	0,03	0,02	>25		**147**	0,08	0,04	>25
114	0,10	0,05	>25		**148**	0,11	0,07	>25
115	0,30	0,11	>25		**149**	0,04	0,03	>25
116	0,03	0,02	>25		**150**	0,09	0,06	>25
117	0,007	0,01	>25		**151**	0,08	0,07	>25
118	0,05	0,02	>25		**152**	0,24	0,08	>25
119	0,03	0,01	>25		**153**	0,27	0,15	>25
120	0,03	0,03	>25		**154**	0,13	0,08	>25
121	0,05	0,04	>25		**155**	0,03	0,05	>25
122	0,07	>1	13,1		**156**	0,04	0,03	>25
123	0,04	0,04	>25		**157**	0,08	0,05	>25
124	0,04	0,04	>25		**158**	0,12	0,36	>25
125	0,19	0,08	16,7		**159**	0,09	0,81	>25
126	0,59	0,23	>25		**160**	0,16	0,13	>25
127	0,05	0,19	>25		**161**	>1	0,91	>25
128	0,15	0,09	>25		**162**	>1	0,89	>25
129	0,17	0,08	>25		**163**	0,18	0,11	14,3
130	0,09	0,15	>25		**164**	0,13	0,13	>25
131	0,01	0,01	>25					
132	0,08	0,07	>25					

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA)



(IA)

или его стереоизомер или таутомерная форма, где

каждый X независимо представляет собой CR^7;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, брома, хлора, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_1-C_3алкила и C_3-C_4циклоалкила;

R^4 представляет собой водород, C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, C_1-C_4алкил-R^8, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, C_1-C_4алкил-R^9, необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора, и 3-7-членного моно- или полициклического насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо или C_2-C_6алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо, R^9, R^{10} и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного R^{10};

R^7 представляет собой водород, -CN, фтор, хлор, бром, $-CHF_2$, $-CF_2$-метил, $-CH_2F$, $-CF_3$, C_1-C_3алкил, или C_3-C_4циклоалкил;

R^8 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, причем такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими C_1-C_4алкилами, необязательно замещенными R^{10};

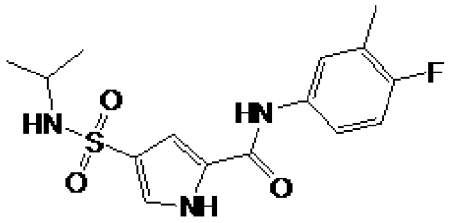
R^9 представляет собой C_1-C_4алкилокси, $-SO_2$-метил, $-C(=O)-OR^{11}$ или $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{10} представляет собой -CN, -OH, фтор, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CF_3$;

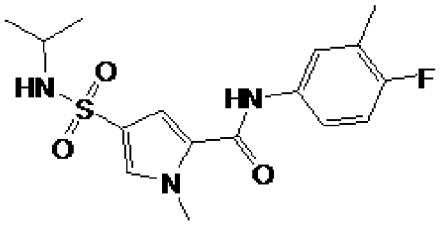
R^{11} представляет собой водород или C_1-C_3алкил;

где соединение представляет собой:

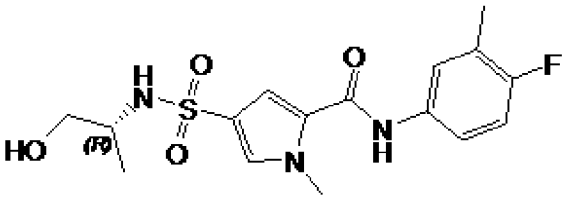
Соединение **1**:



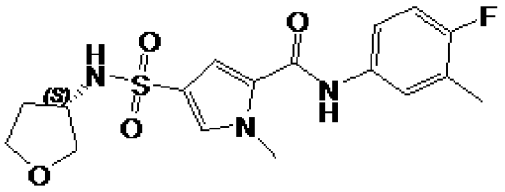
Соединение 2:



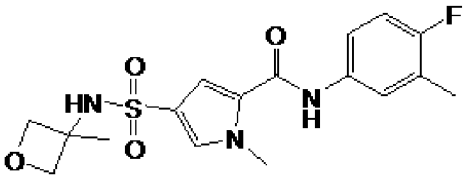
Соединение 3:



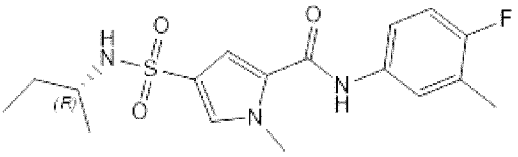
Соединение 4:



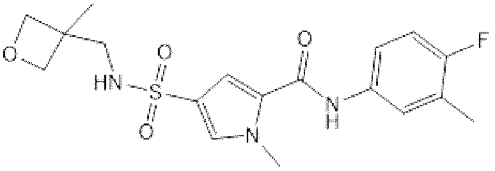
Соединение 5:



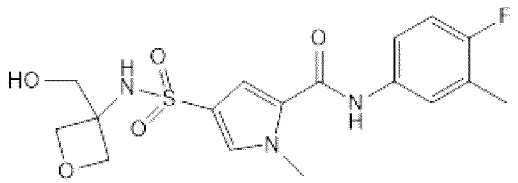
Соединение 6:



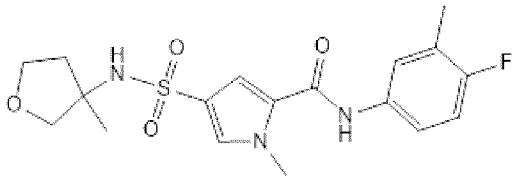
Соединение 7:



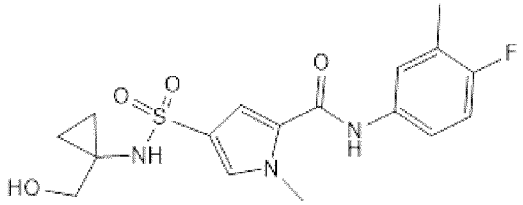
Соединение 10:



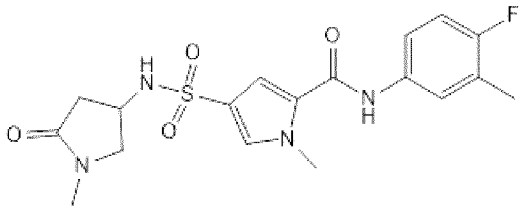
Соединение **11:**



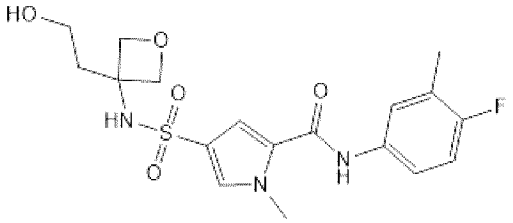
Соединение **12:**



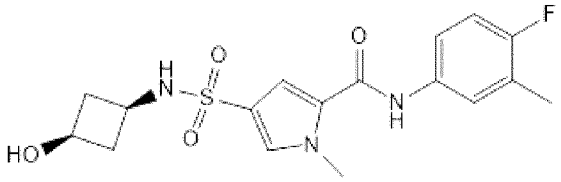
Соединение **13:**



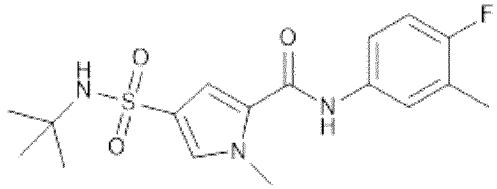
Соединение **14:**



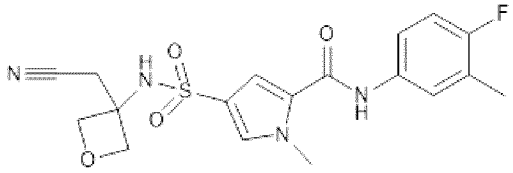
Соединение **15:**



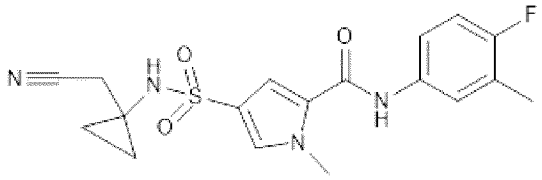
Соединение **16:**



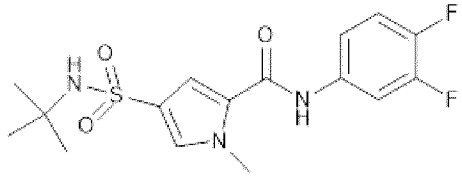
Соединение **17:**



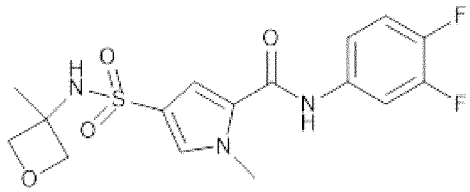
Соединение **18:**



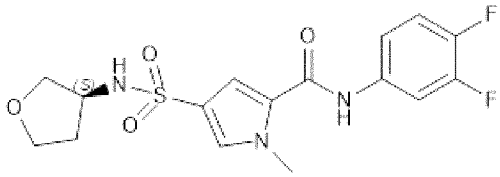
Соединение **19:**



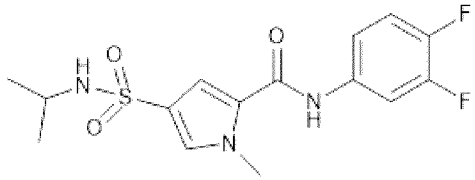
Соединение **20:**



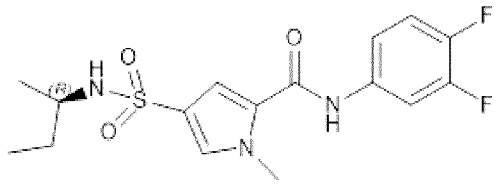
Соединение **21:**



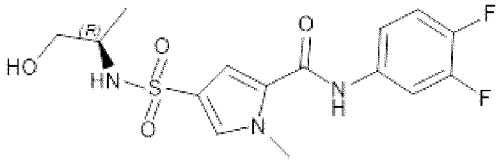
Соединение **22:**



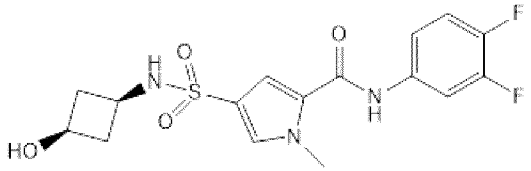
Соединение **23:**



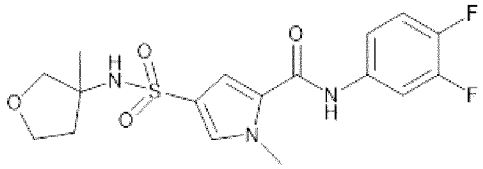
Соединение **24:**



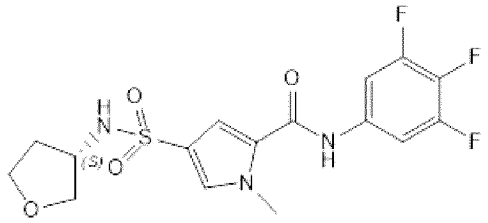
Соединение **25:**



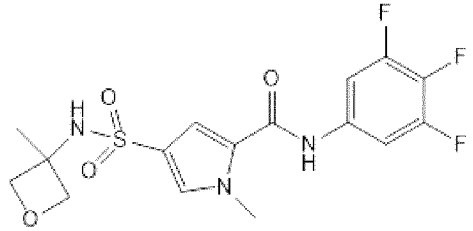
Соединение **91:**



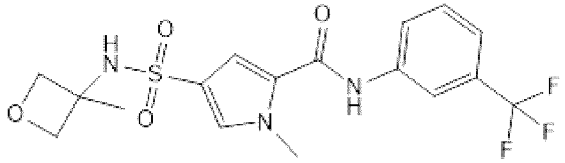
Соединение **26:**



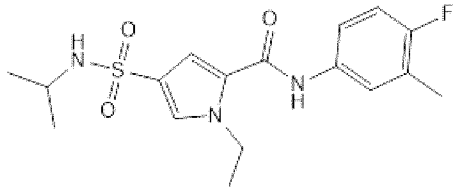
Соединение **27:**



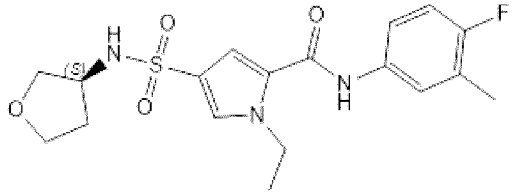
Соединение **28:**



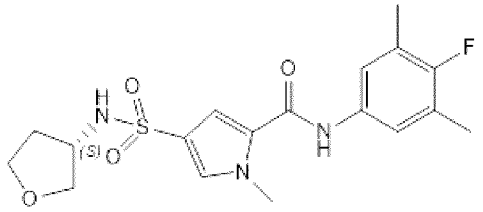
Соединение **29:**



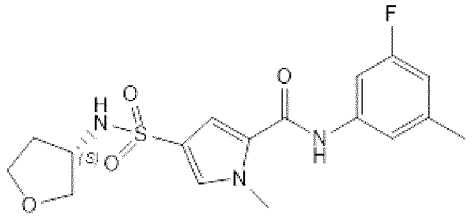
Соединение **30:**



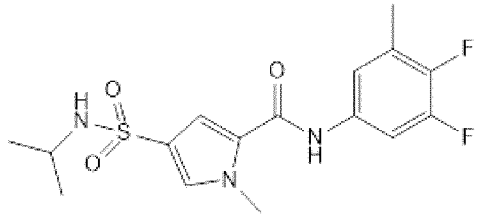
Соединение **31:**



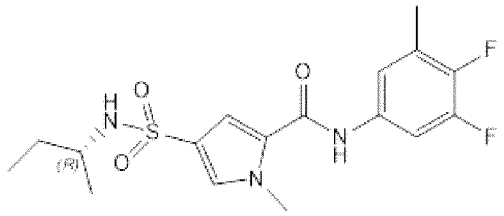
Соединение **32:**



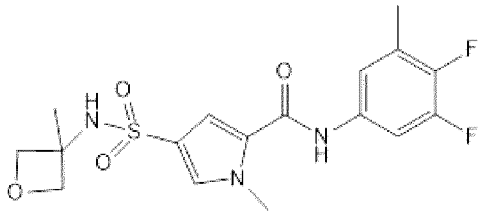
Соединение **33:**



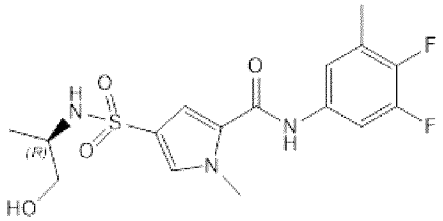
Соединение **34:**



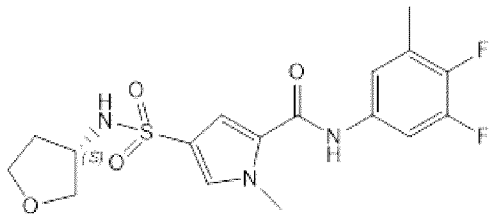
Соединение **35:**



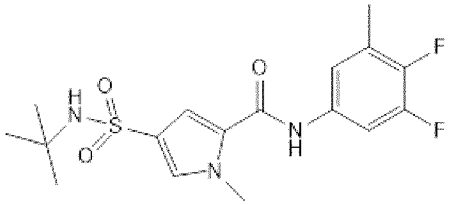
Соединение **36:**



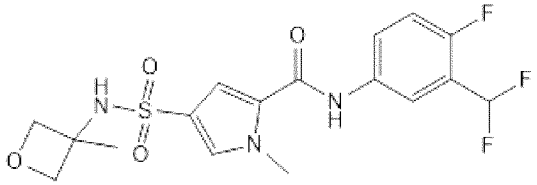
Соединение **37:**



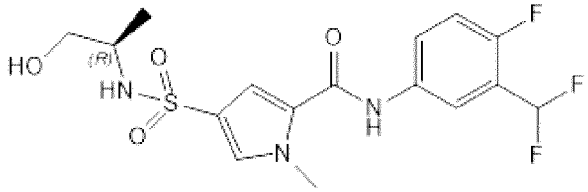
Соединение **38:**



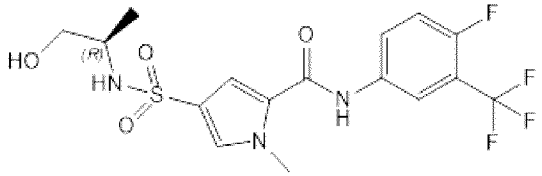
Соединение **39:**



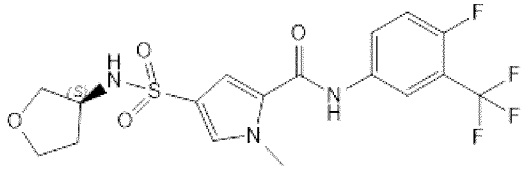
Соединение **40:**



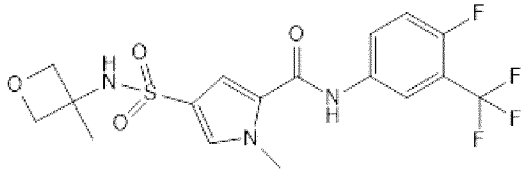
Соединение **41:**



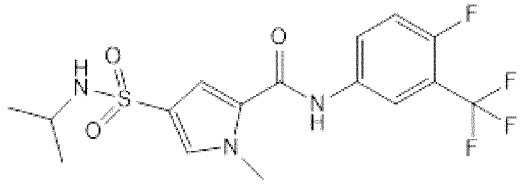
Соединение **42:**



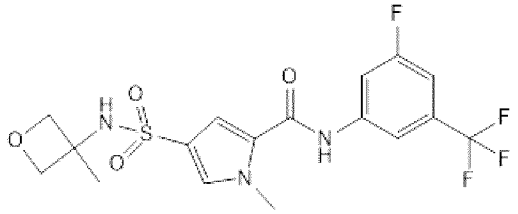
Соединение **43:**



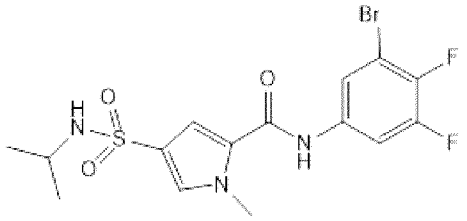
Соединение **44:**



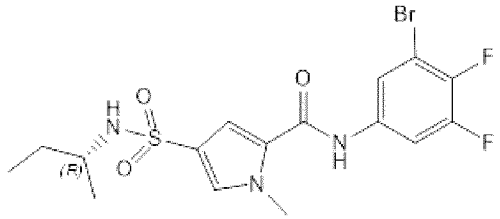
Соединение **45:**



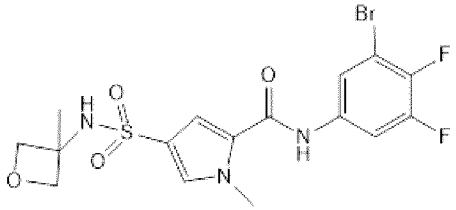
Соединение **46:**



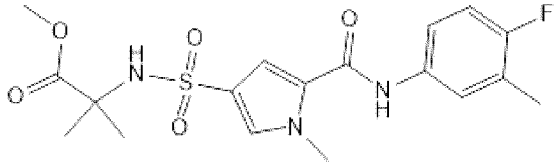
Соединение **47:**



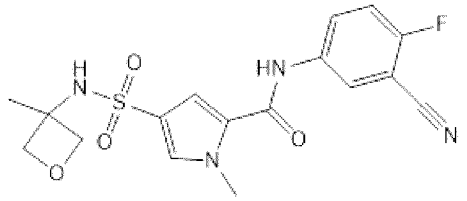
Соединение **48:**



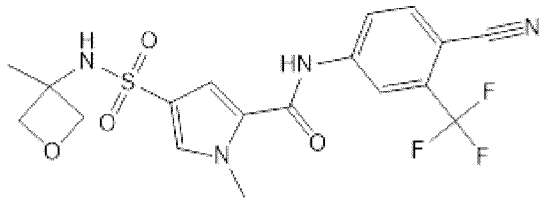
Соединение **49:**



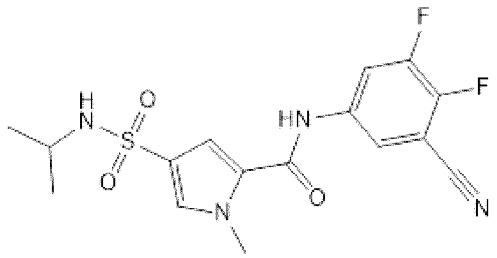
Соединение **50:**



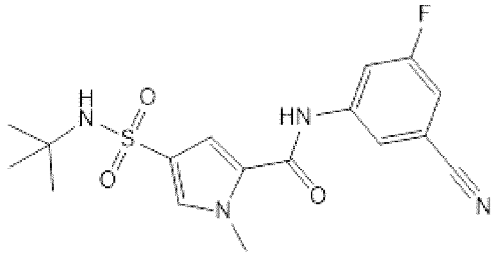
Соединение **51:**



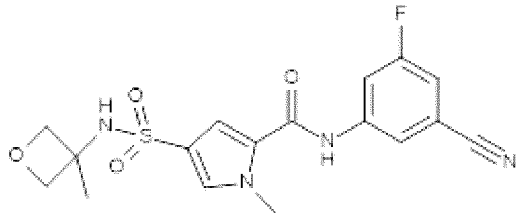
Соединение **52:**



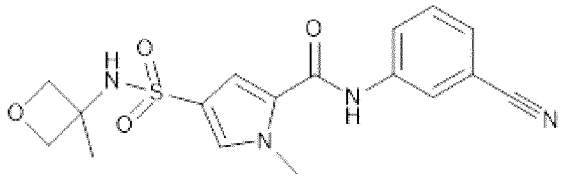
Соединение **53:**



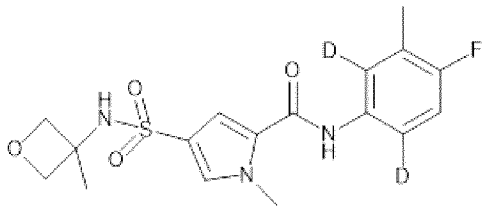
Соединение **54:**



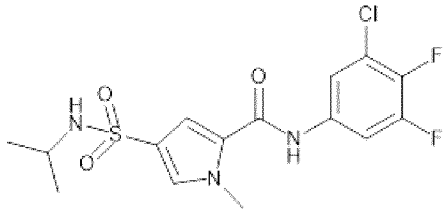
Соединение **55:**



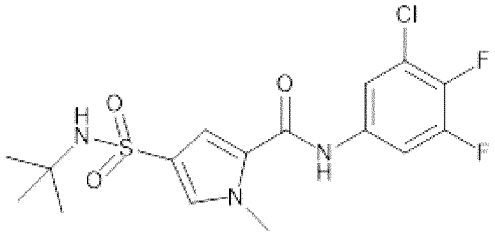
Соединение **56:**



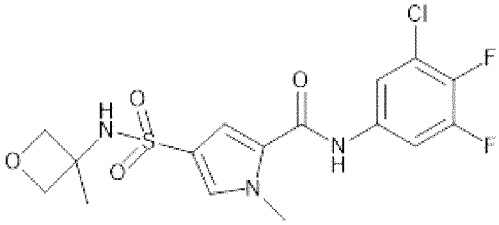
Соединение **57:**



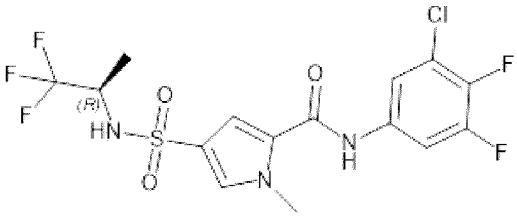
Соединение **58:**



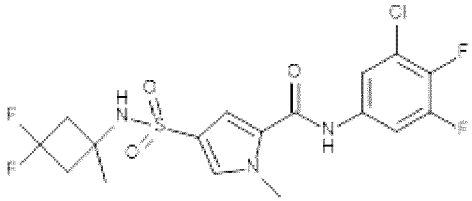
Соединение **59:**



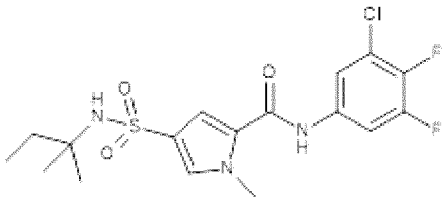
Соединение **60:**



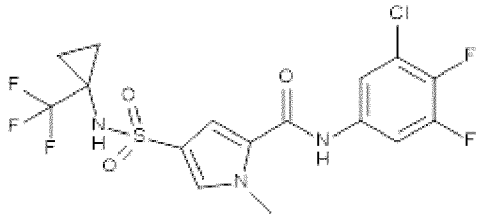
Соединение **65:**



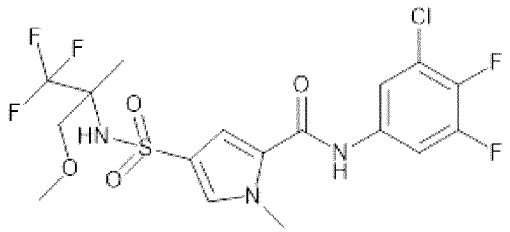
Соединение **66:**



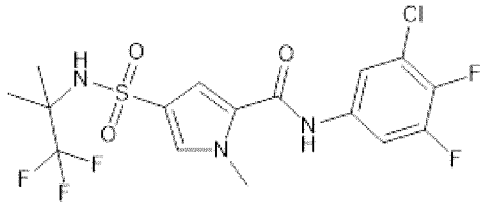
Соединение **72:**



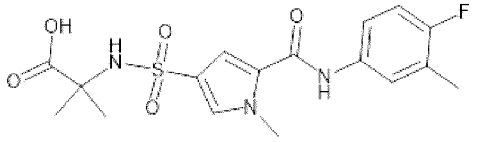
Соединение **73:**



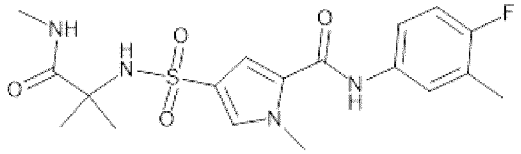
Соединение **96:**



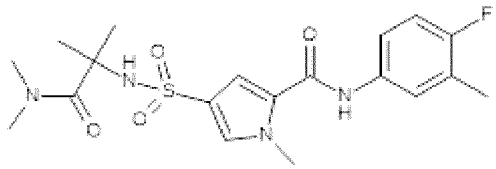
Соединение **61:**



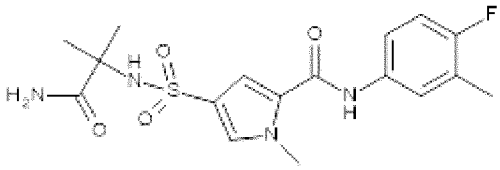
Соединение **62:**



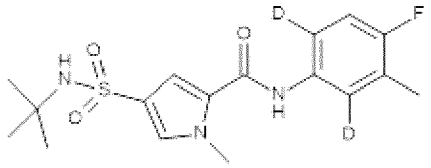
Соединение **63:**



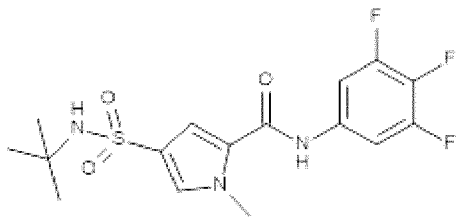
Соединение **64:**



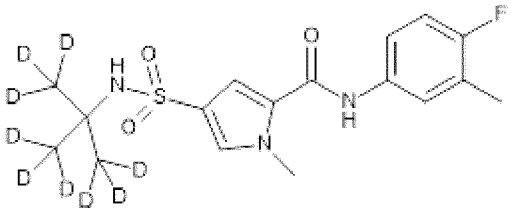
Соединение **67:**



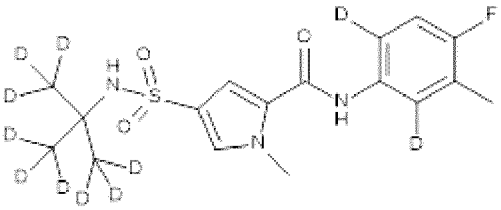
Соединение **68:**



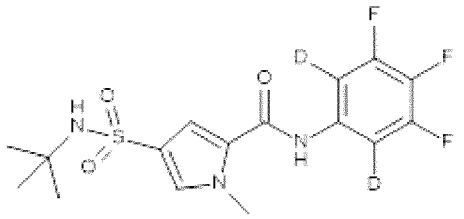
Соединение **69:**



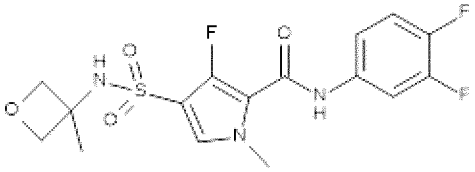
Соединение **70:**



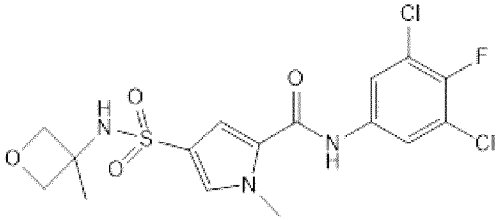
Соединение **71:**



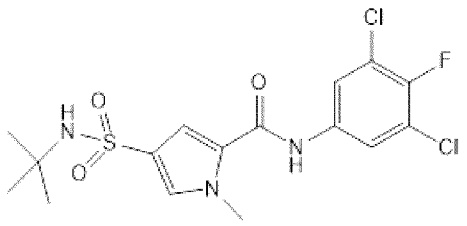
Соединение **74:**



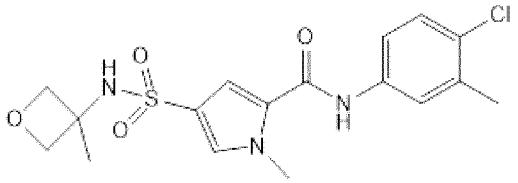
Соединение **75:**



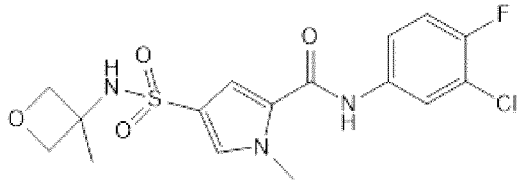
Соединение **76:**



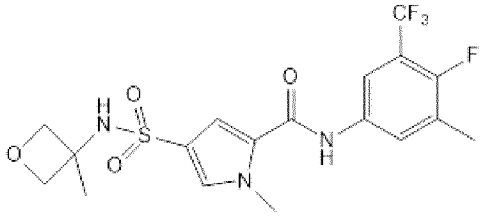
Соединение **77**:



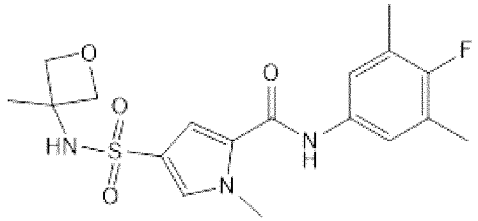
Соединение **78**:



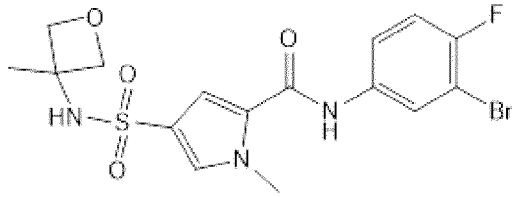
Соединение **79**:



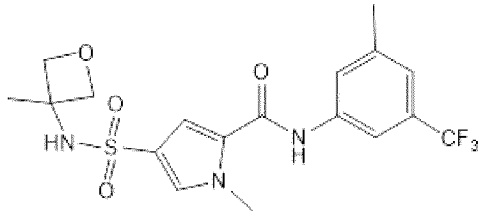
Соединение **80**:



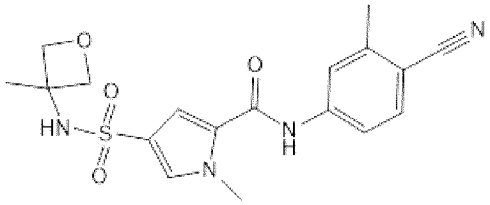
Соединение **81**:



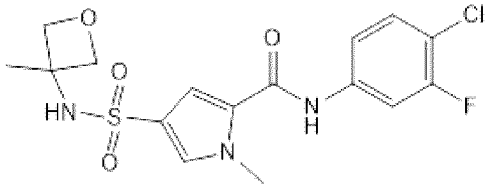
Соединение **82**:



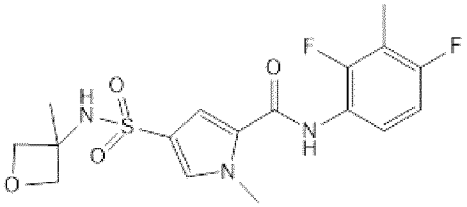
Соединение **83**:



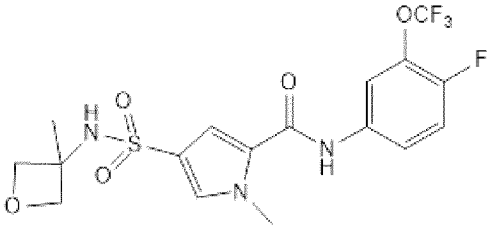
Соединение **84:**



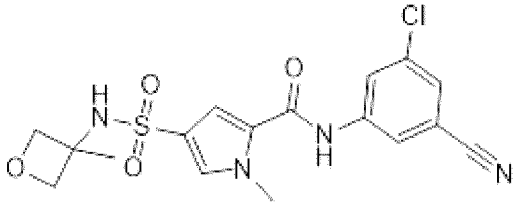
Соединение **85:**



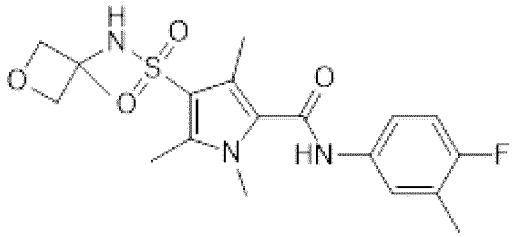
Соединение **86:**



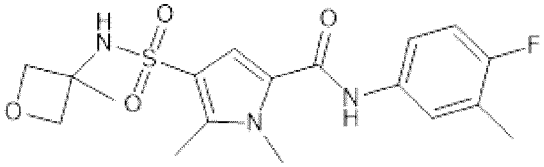
Соединение **87:**



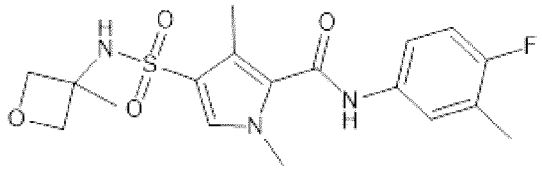
Соединение **88:**



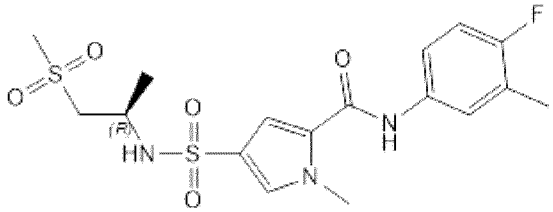
Соединение **89:**



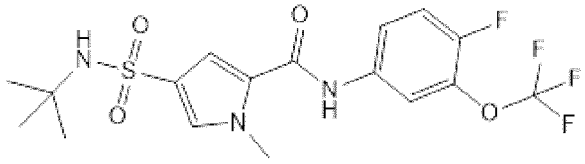
Соединение **90:**



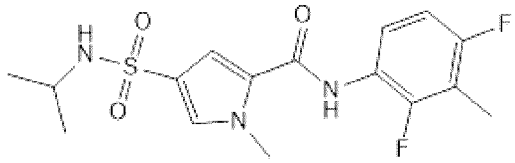
Соединение **97:**



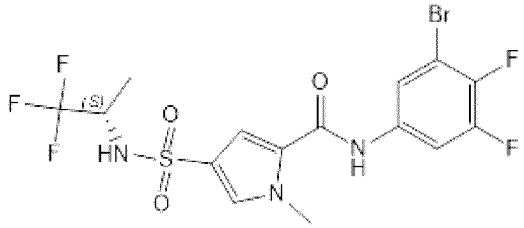
Соединение **98:**



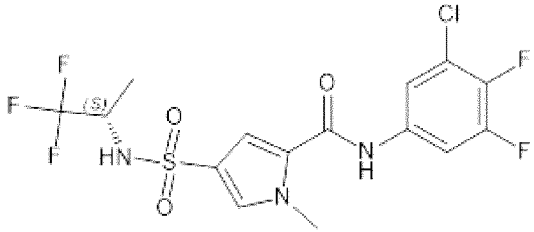
Соединение **99:**



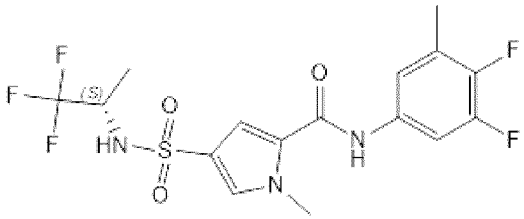
Соединение **100:**



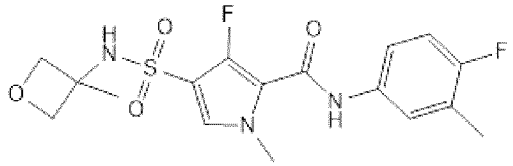
Соединение **103:**



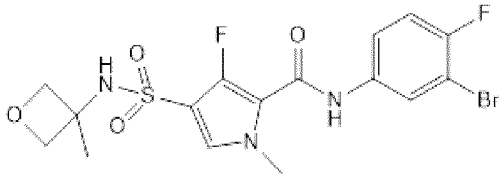
Соединение **104:**



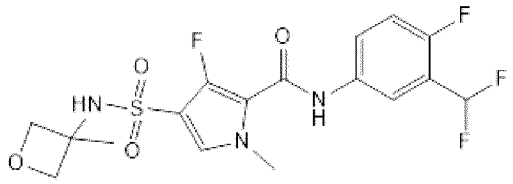
Соединение **94:**



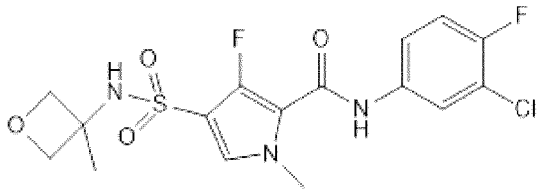
Соединение **106:**



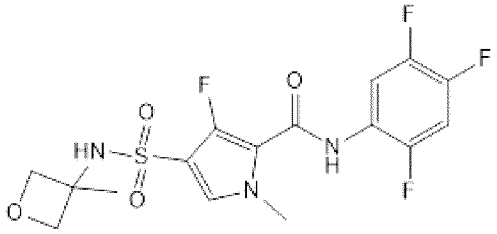
Соединение **107:**



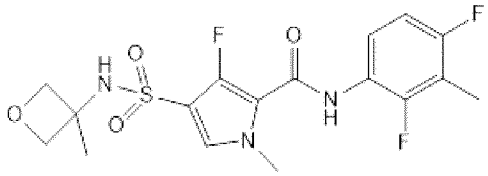
Соединение **108:**



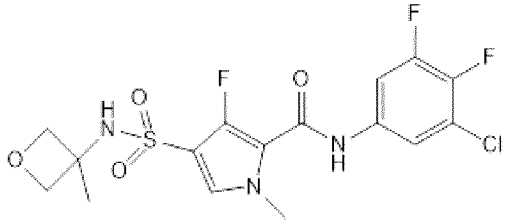
Соединение **109:**



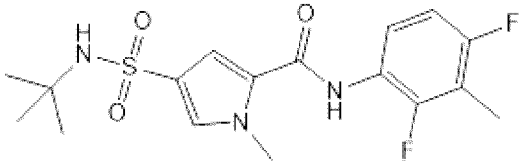
Соединение **110:**



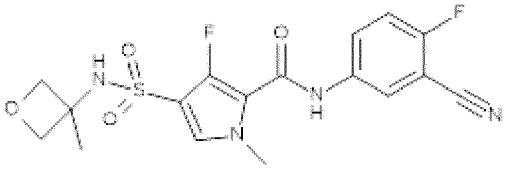
Соединение **111:**



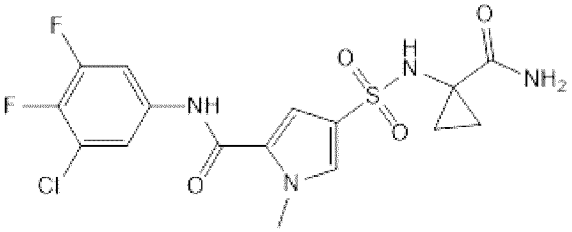
Соединение **112:**



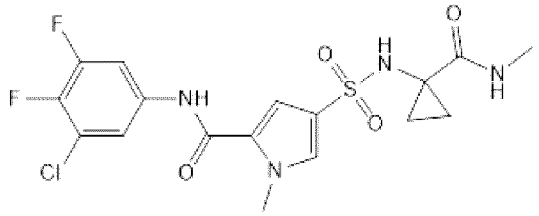
Соединение **113:**



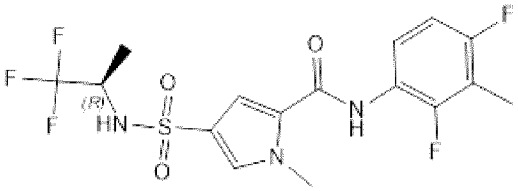
Соединение **114:**



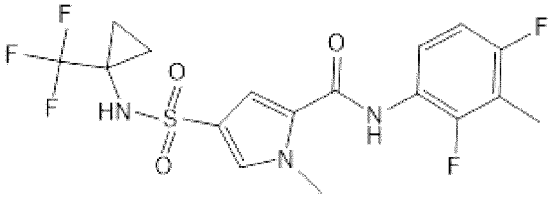
Соединение **115:**



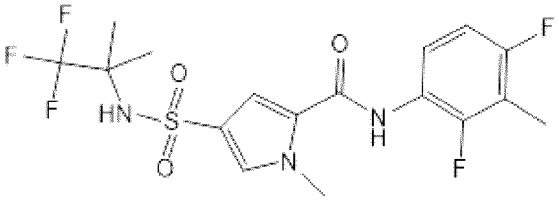
Соединение **116:**



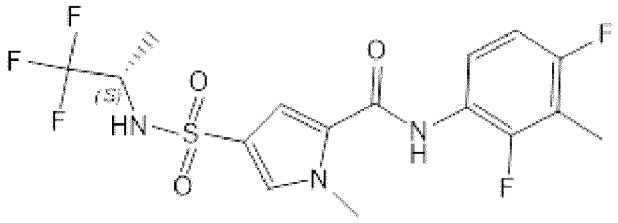
Соединение **117:**



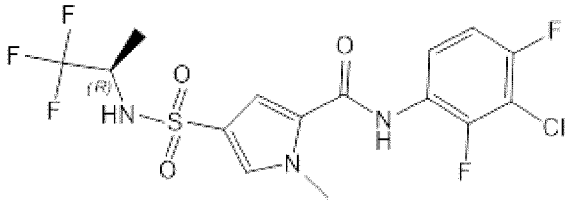
Соединение **118:**



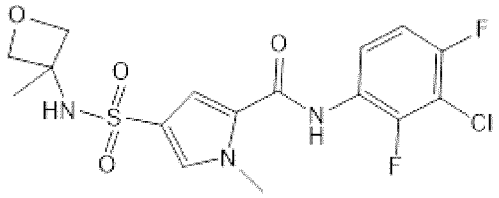
Соединение **119:**



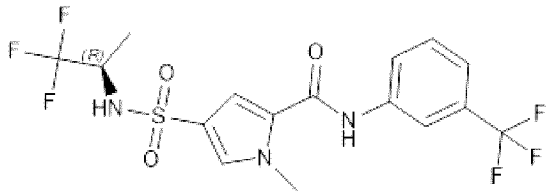
Соединение **120:**



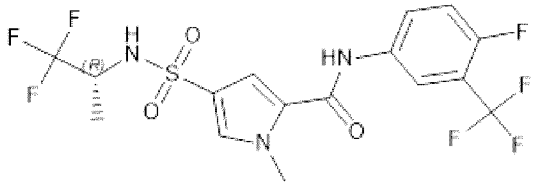
Соединение **121:**



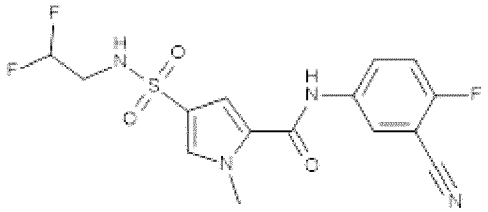
Соединение **122:**



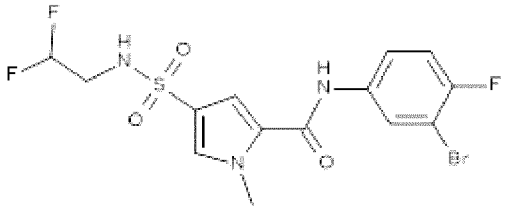
Соединение **125:**



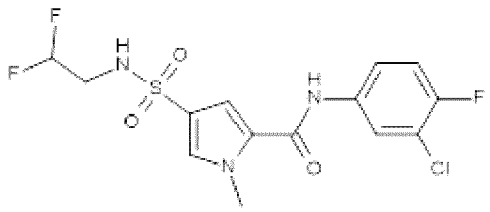
Соединение **126:**



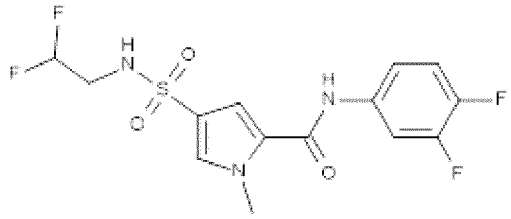
Соединение **127:**



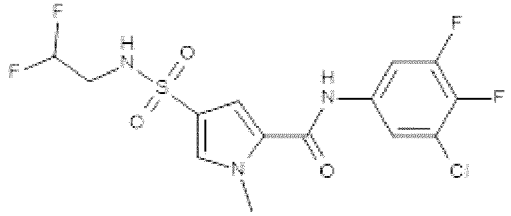
Соединение **128:**



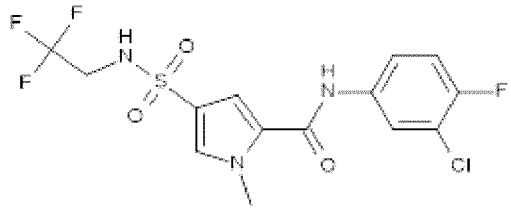
Соединение **129:**



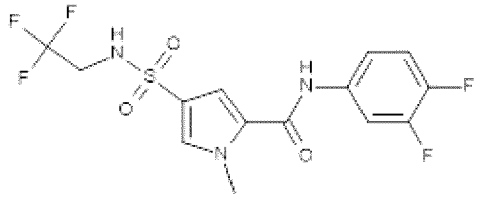
Соединение **130:**



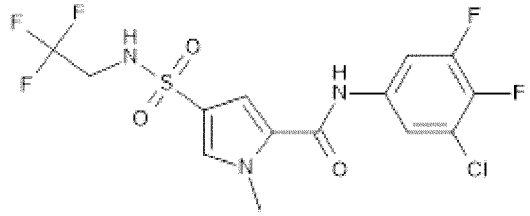
Соединение **131:**



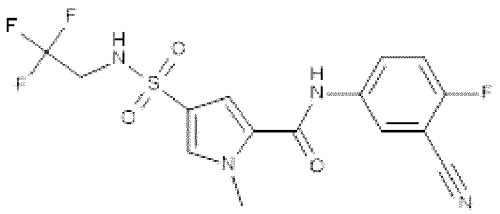
Соединение **132:**



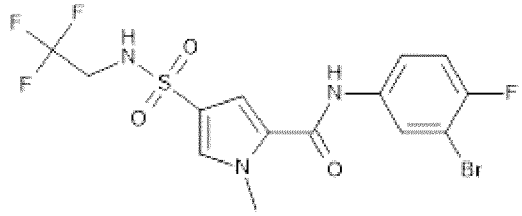
Соединение **133:**



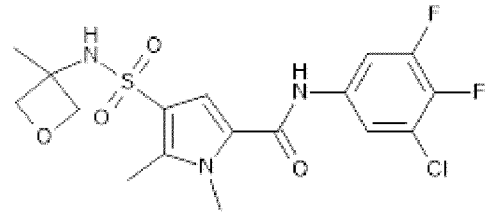
Соединение **134:**



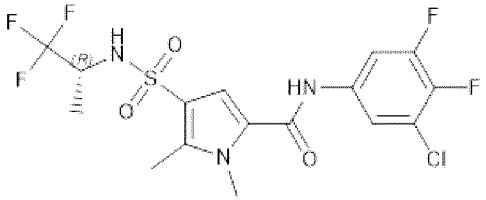
Соединение **135:**



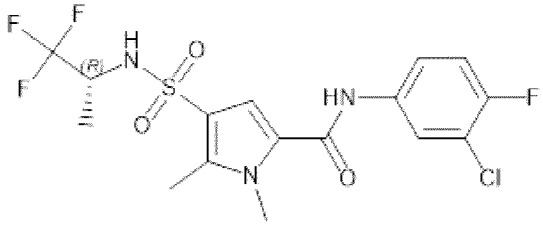
Соединение **136:**



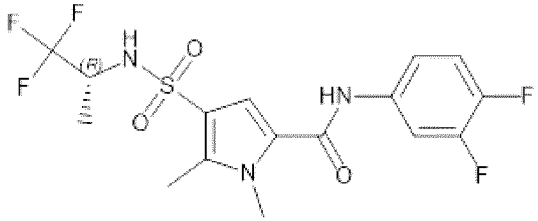
Соединение **137:**



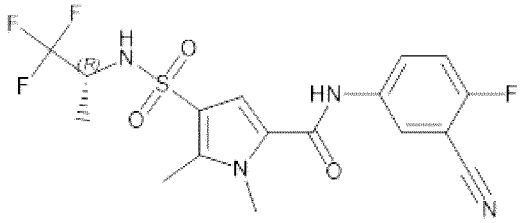
Соединение **138:**



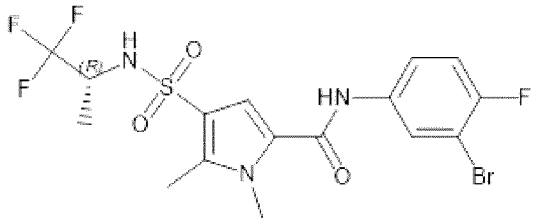
Соединение **139:**



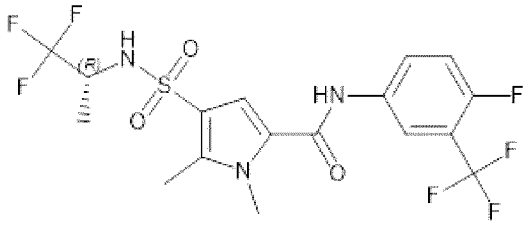
Соединение **140:**



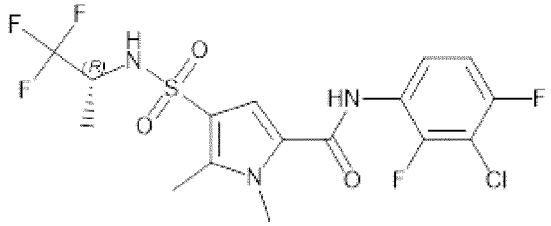
Соединение **141:**



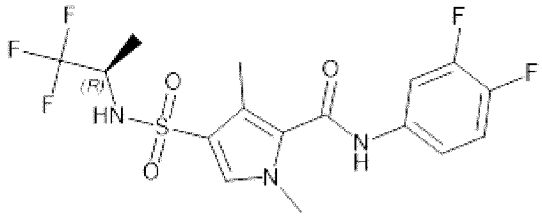
Соединение **142:**



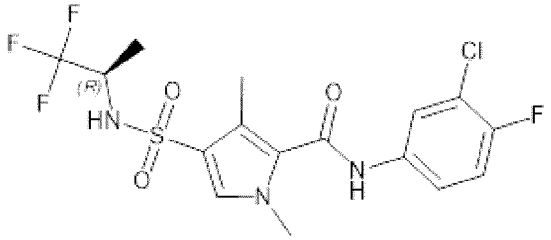
Соединение **143:**



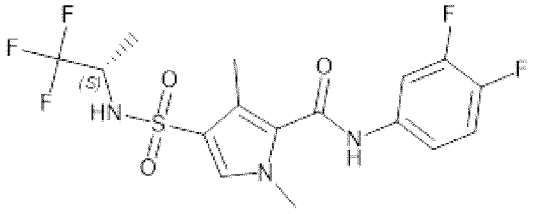
Соединение **144:**



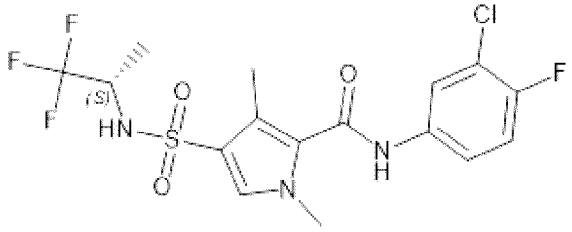
Соединение **145:**



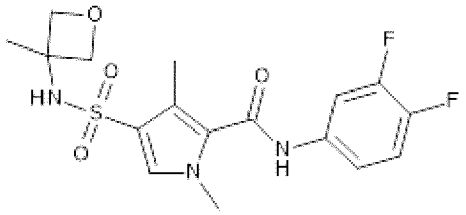
Соединение **146:**



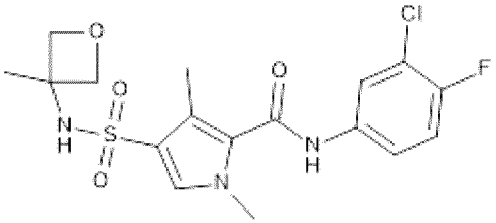
Соединение **147:**



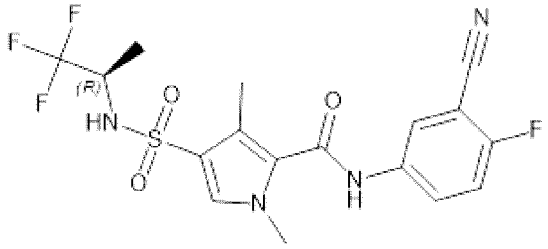
Соединение **148:**



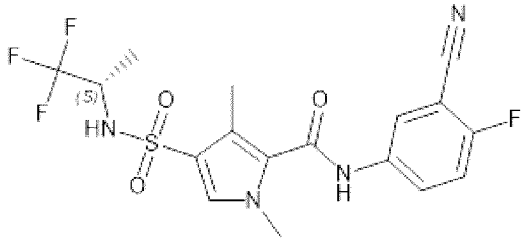
Соединение **149:**



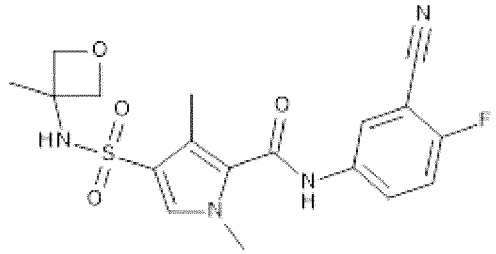
Соединение **150:**



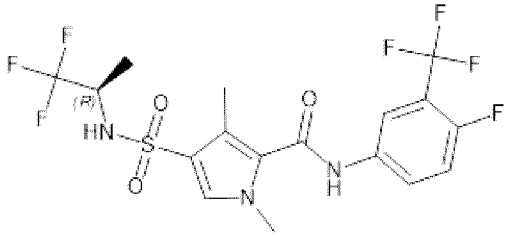
Соединение **151:**



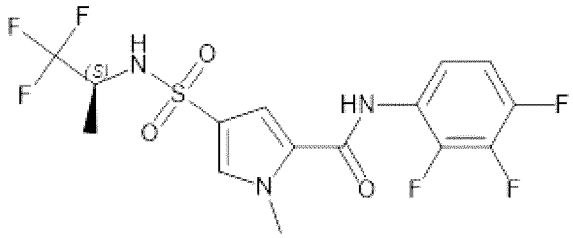
Соединение **152:**



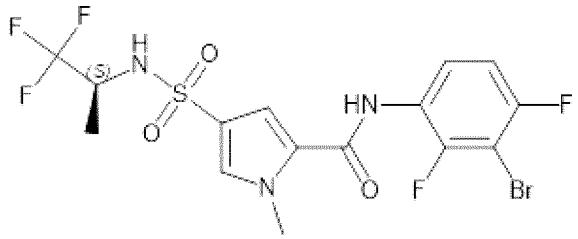
Соединение **153:**



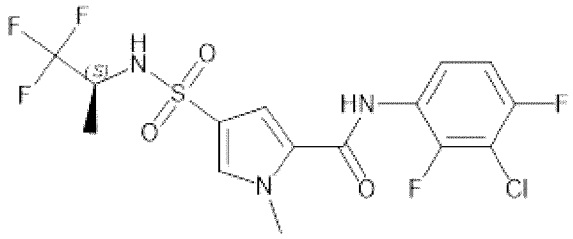
Соединение **154:**



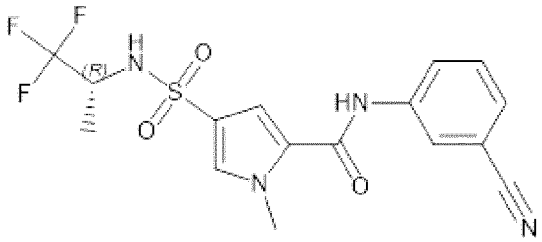
Соединение **155:**



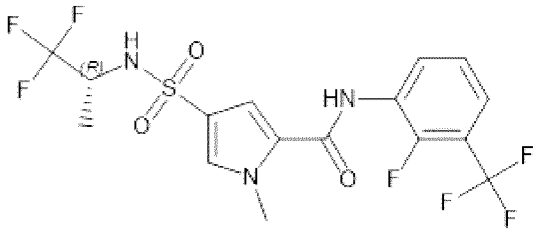
Соединение **156:**



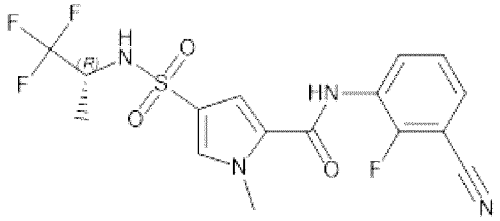
Соединение **158:**



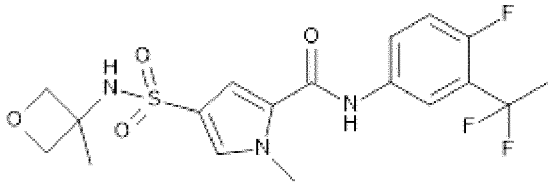
Соединение **159:**



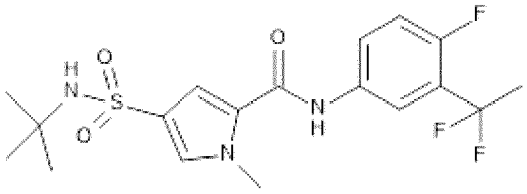
Соединение **160:**



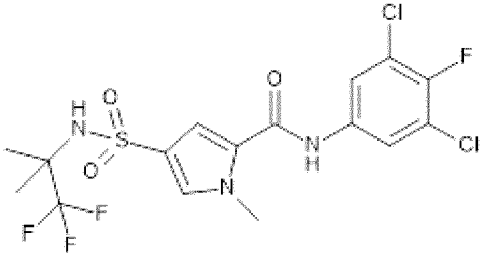
Соединение **161:**



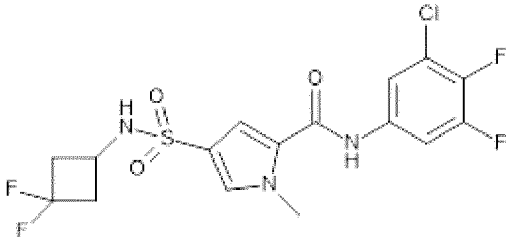
Соединение **162:**



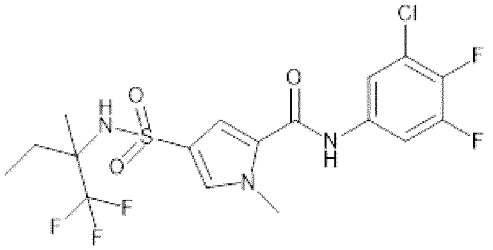
Соединение **163:**



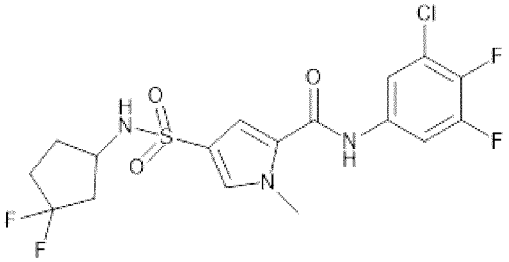
Соединение **164:**



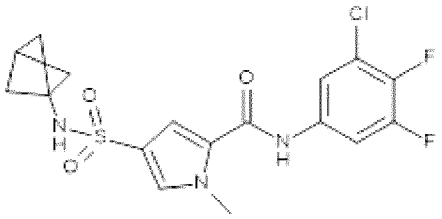
Соединение **165:**



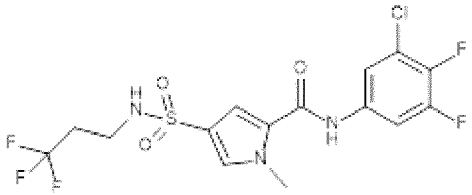
Соединение **166:**



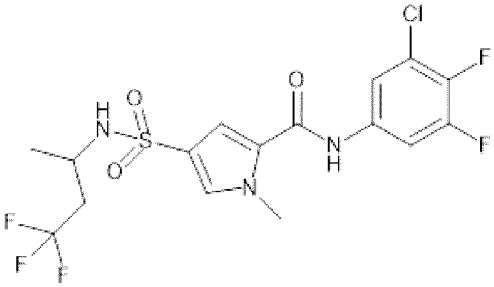
Соединение **167:**



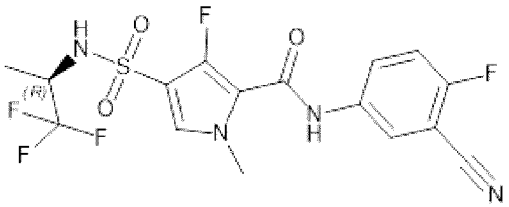
Соединение **168:**



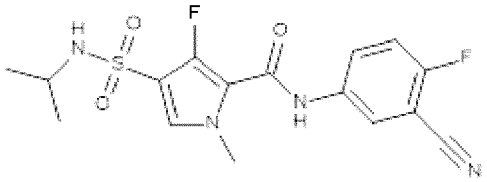
Соединение **169:**



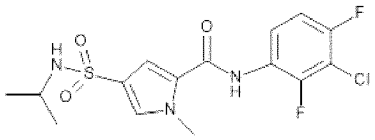
Соединение **170:**



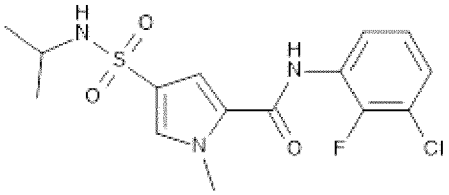
Соединение **171:**



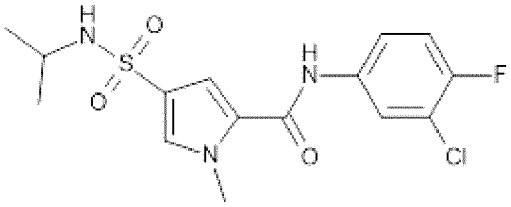
Соединение **172:**



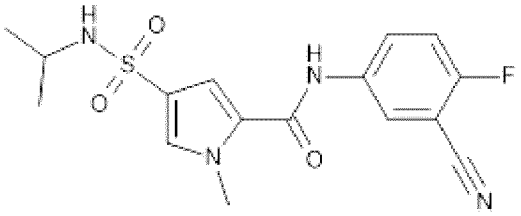
Соединение **173:**



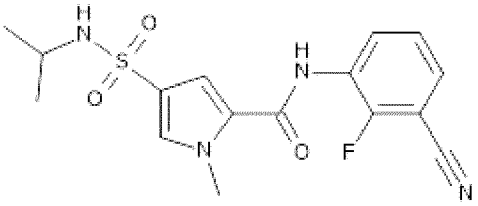
Соединение **174:**



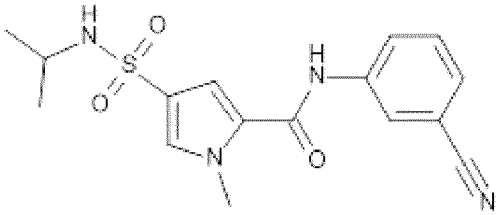
Соединение **175:**



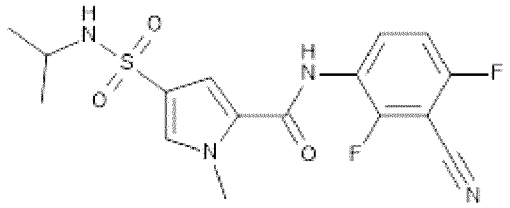
Соединение **176:**



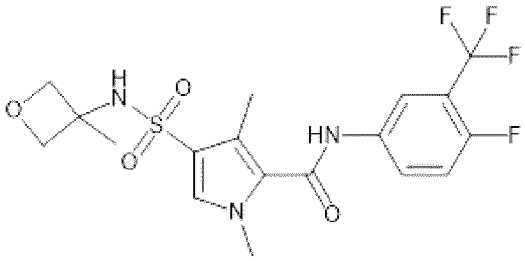
Соединение **177:**



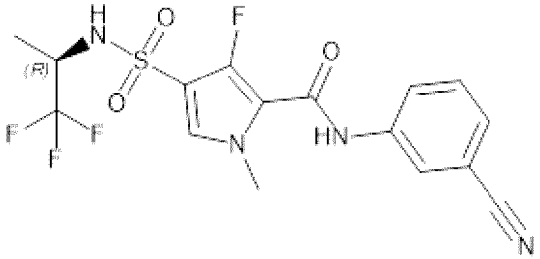
Соединение **178:**



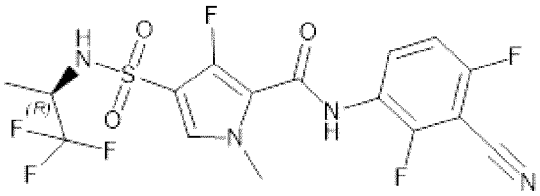
Соединение **179:**



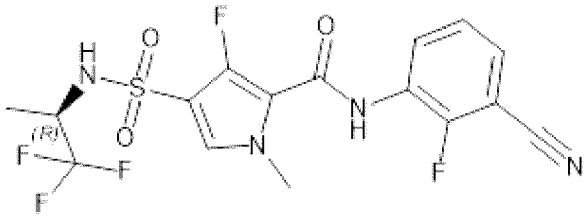
Соединение **180:**



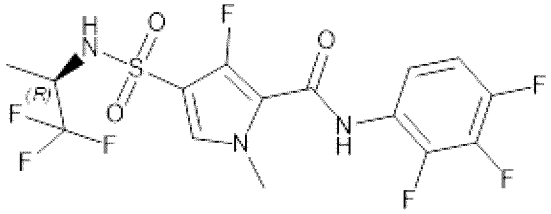
Соединение **181:**



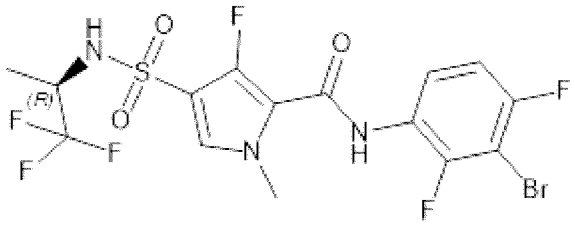
Соединение **182:**



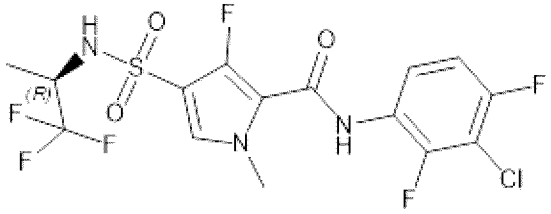
Соединение **183:**



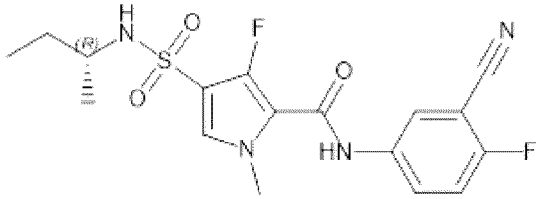
Соединение **184:**



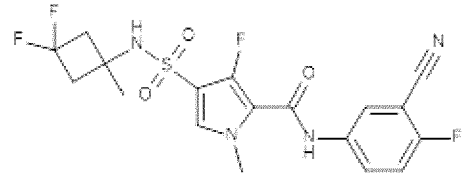
Соединение **185**:



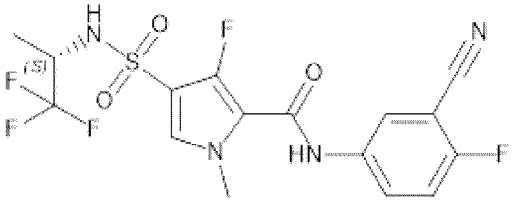
Соединение **186**:



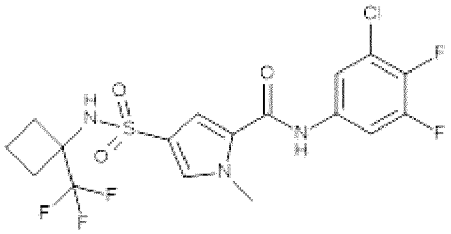
Соединение **187**:



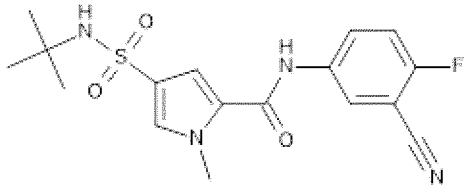
Соединение **188**:



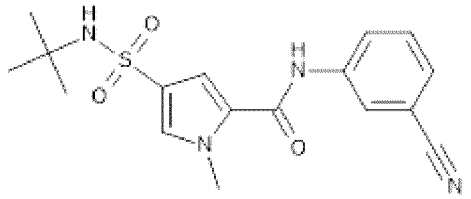
Соединение **189**:



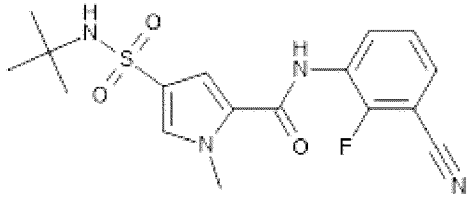
Соединение **190**:



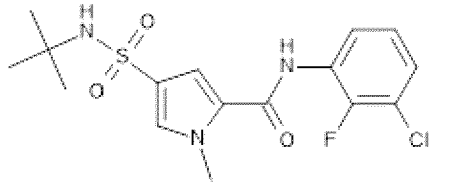
Соединение **191**:



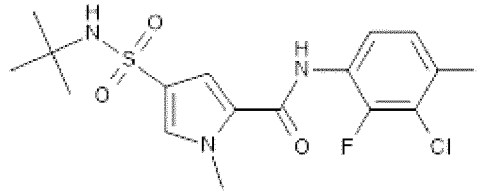
Соединение **192**:



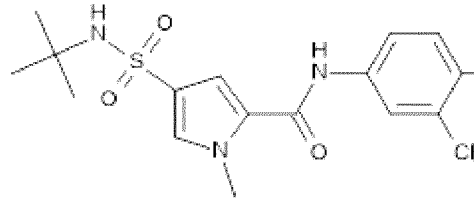
Соединение **193**:



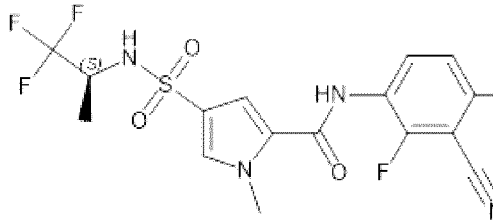
Соединение **194**:



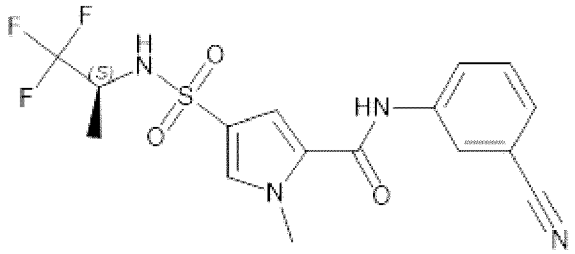
Соединение **195**:



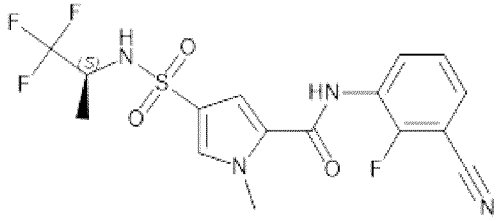
Соединение **196**:



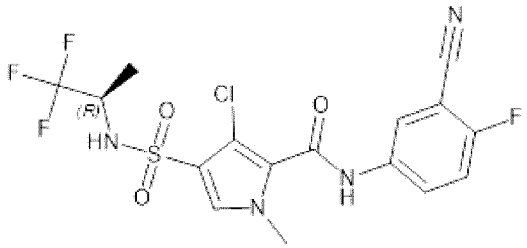
Соединение **197**:



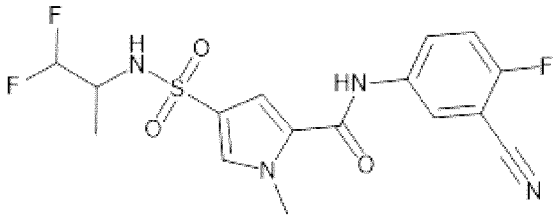
Соединение **198:**



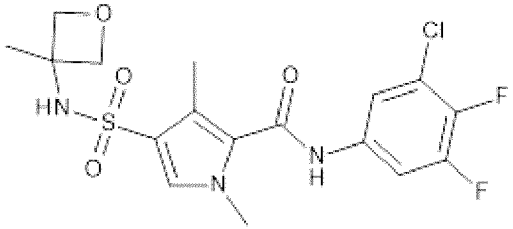
Соединение **199:**



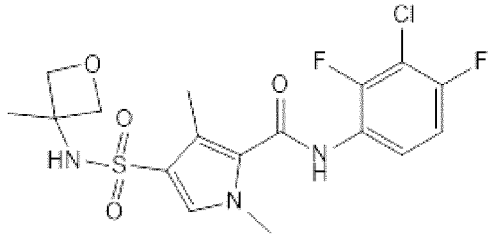
Соединение **200:**



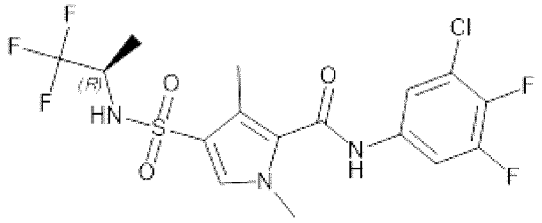
Соединение **201:**



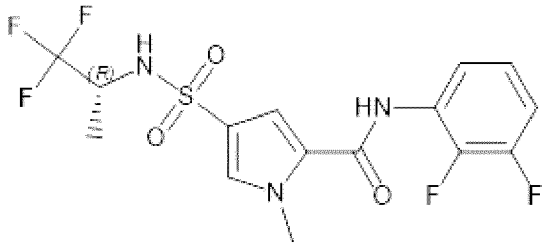
Соединение **243:**



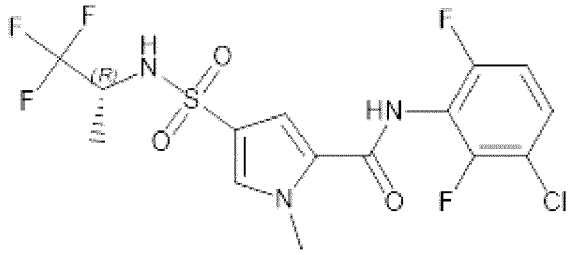
Соединение **202:**



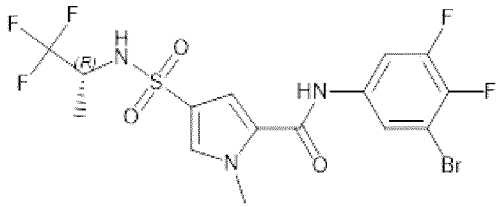
Соединение **203:**



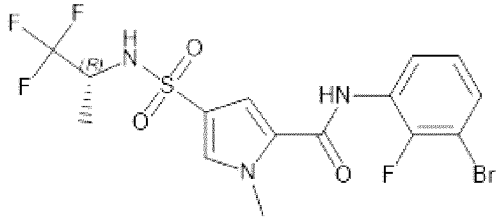
Соединение **204:**



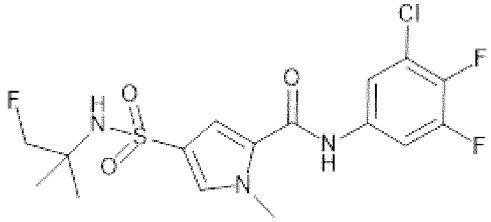
Соединение **205:**



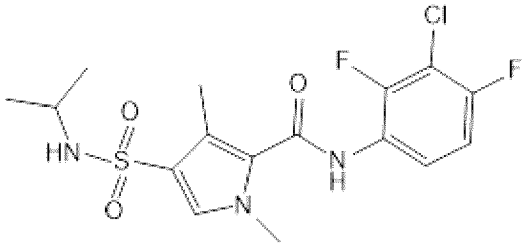
Соединение **206:**



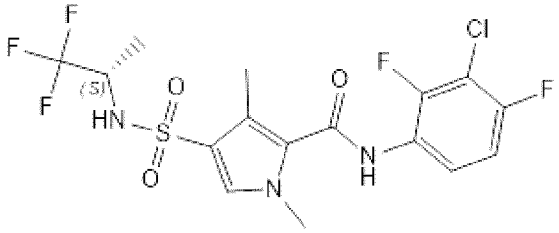
Соединение **207:**



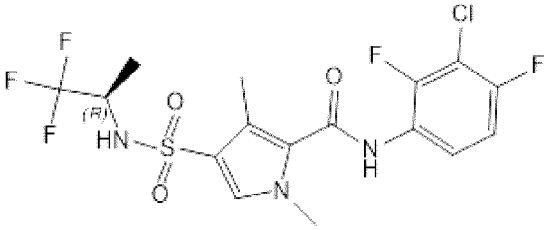
Соединение **208:**



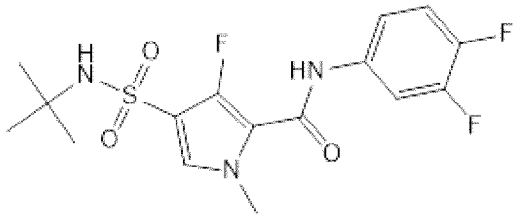
Соединение **209:**



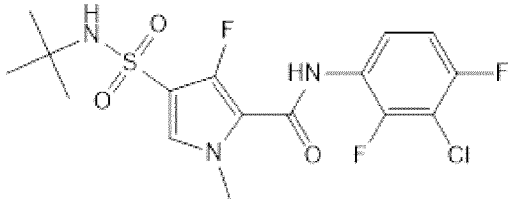
Соединение **210:**



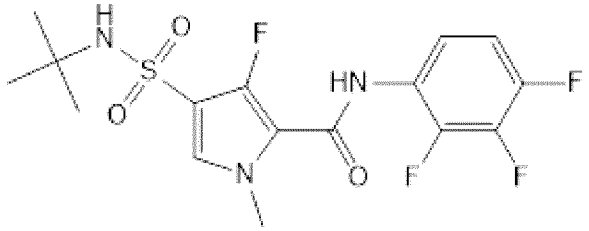
Соединение **211:**



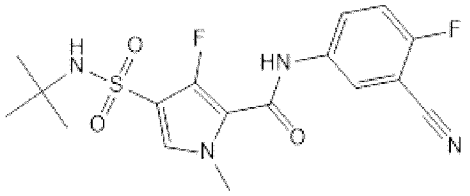
Соединение **212:**



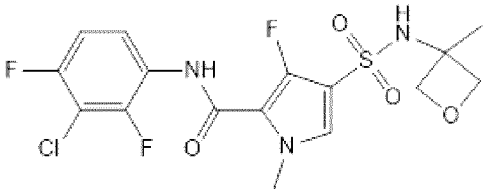
Соединение **213:**



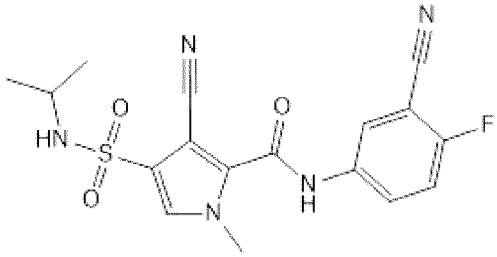
Соединение **214:**



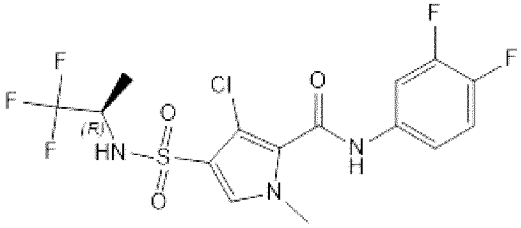
Соединение **215:**



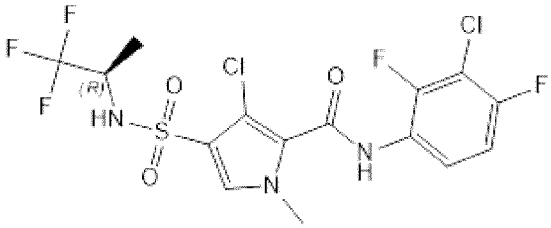
Соединение **216:**



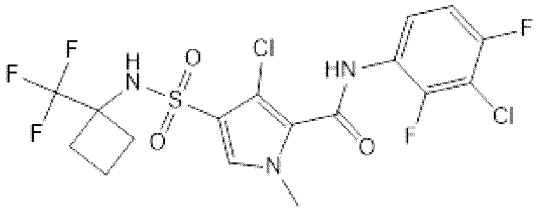
Соединение **217:**



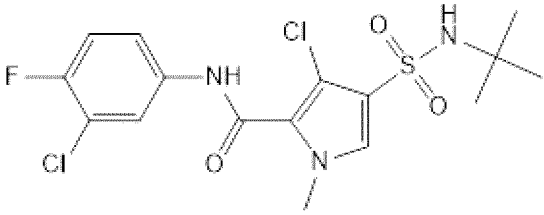
Соединение **218:**



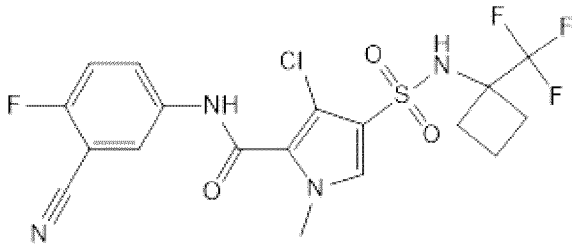
Соединение **219:**



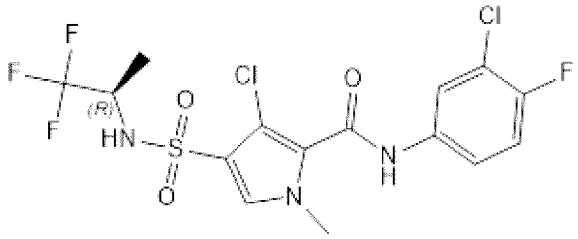
Соединение **220:**



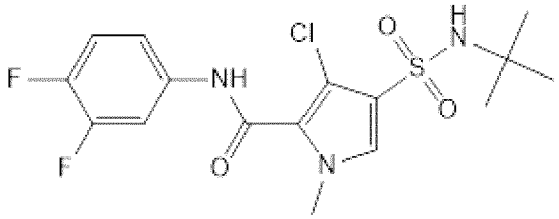
Соединение **221**:



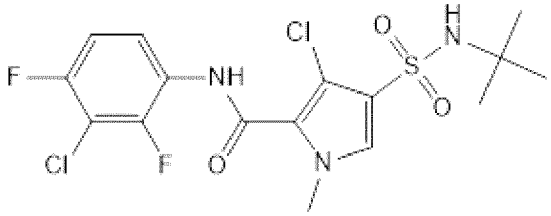
Соединение **222**:



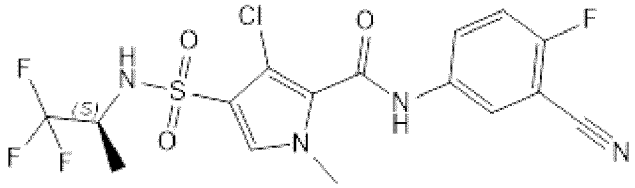
Соединение **223**:



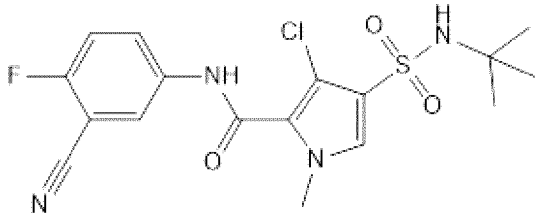
Соединение **224**:



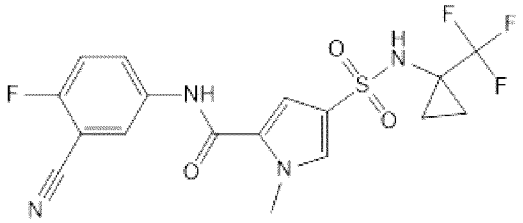
Соединение **225**:



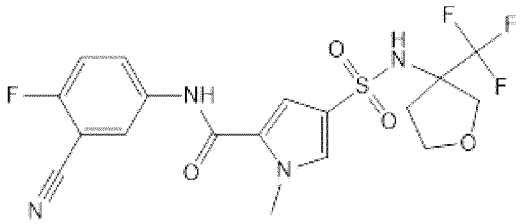
Соединение **226**:



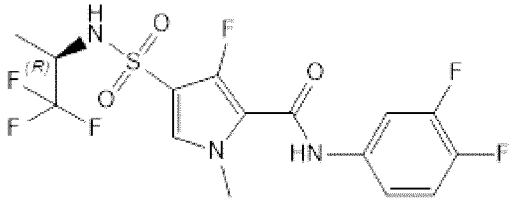
Соединение **227**:



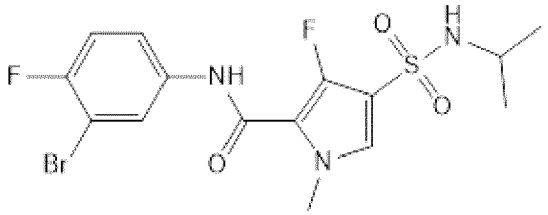
Соединение **228:**



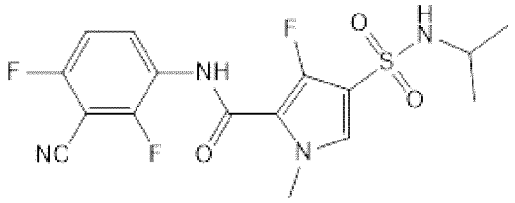
Соединение **229:**



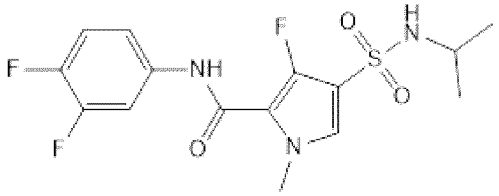
Соединение **230:**



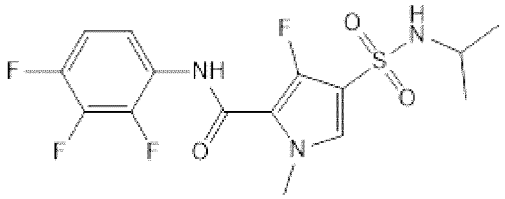
Соединение **231:**



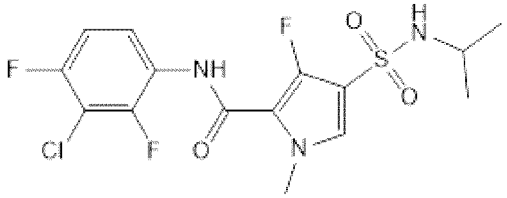
Соединение **232:**



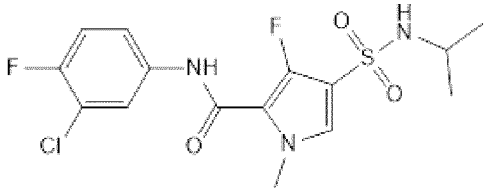
Соединение **233:**



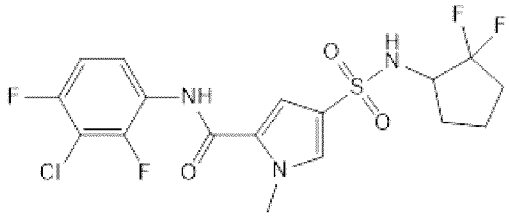
Соединение **234:**



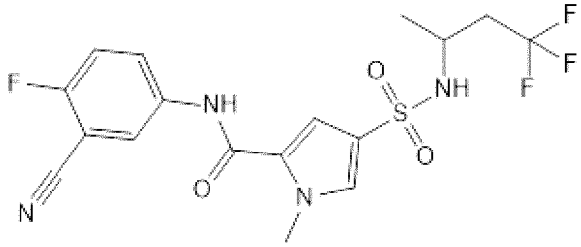
Соединение **235:**



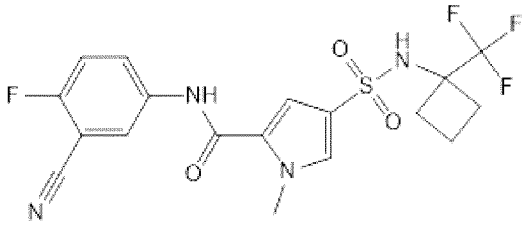
Соединение **236:**



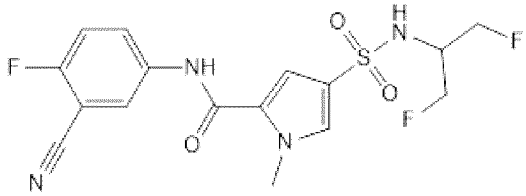
Соединение **238:**



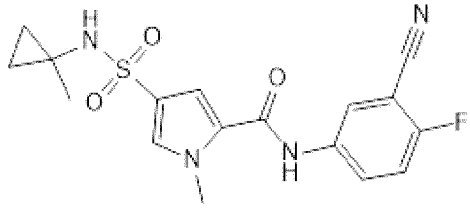
Соединение **241:**



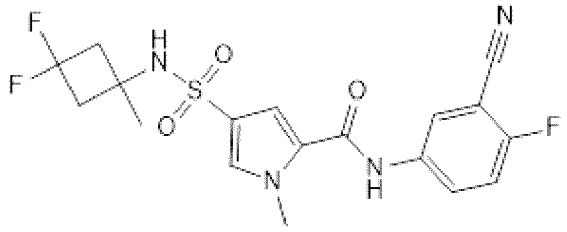
Соединение **242:**



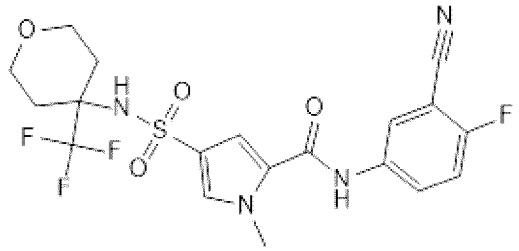
Соединение **244:**



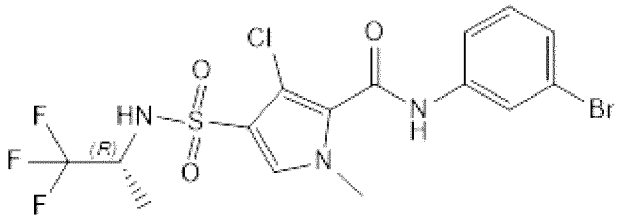
Соединение **245:**



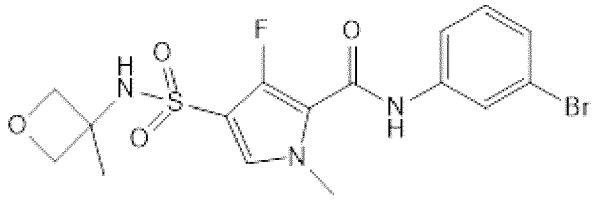
Соединение **247:**



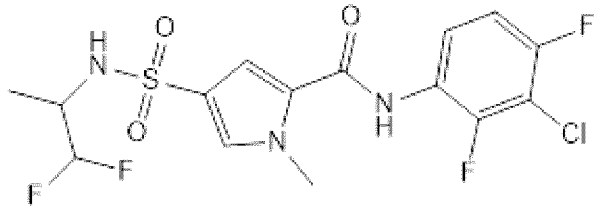
Соединение **250:**



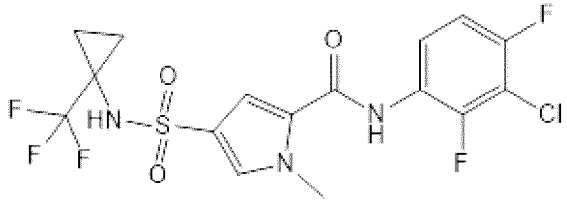
Соединение **251:**



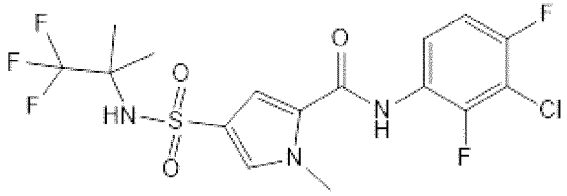
Соединение **252:**



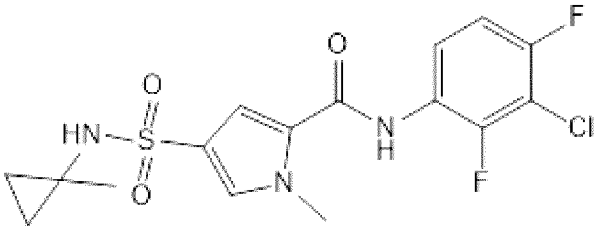
Соединение **253:**



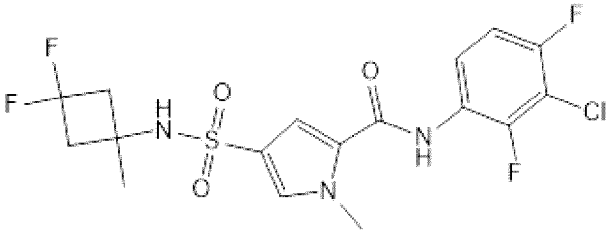
Соединение **254:**



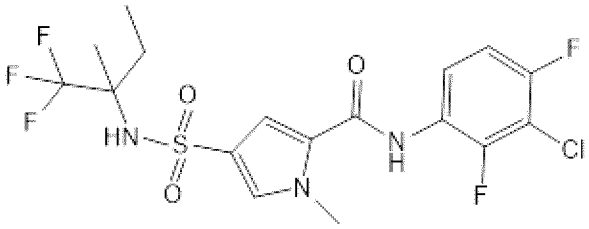
Соединение **255**:



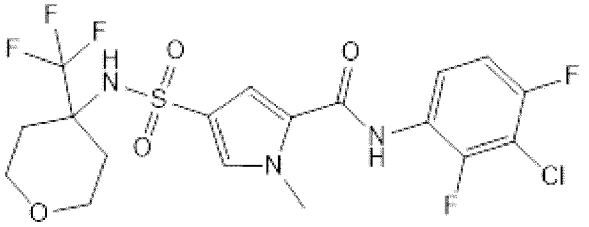
Соединение **256**:



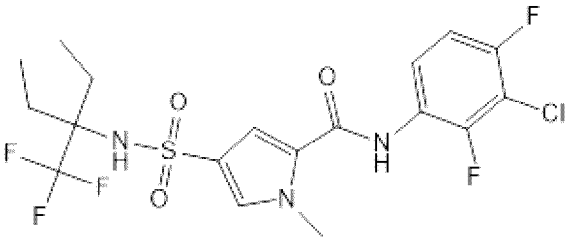
Соединение **257**:



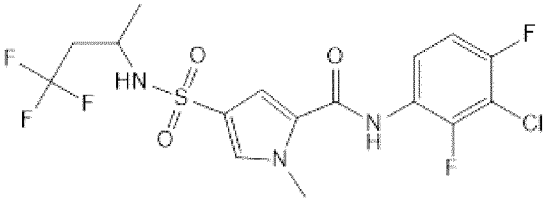
Соединение **258**:



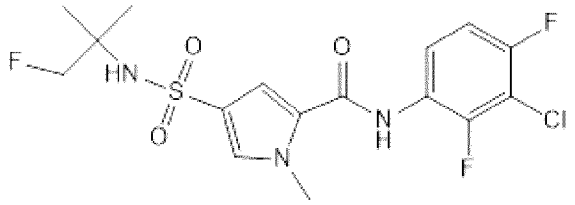
Соединение **259**:



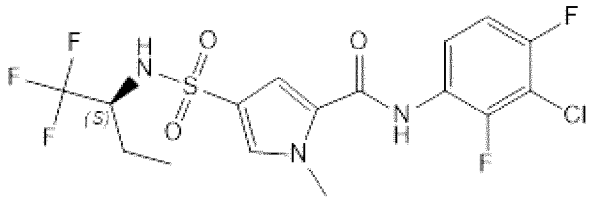
Соединение **260**:



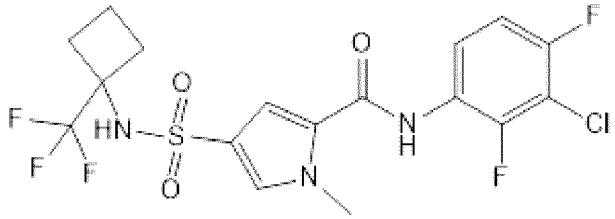
Соединение **261**:



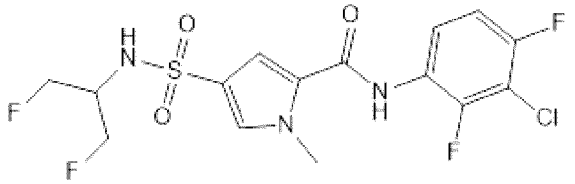
Соединение **262**:



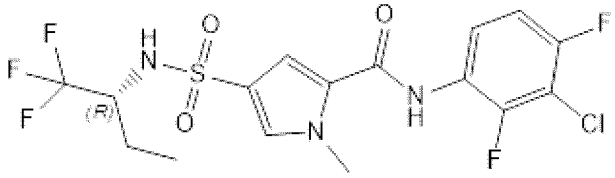
Соединение **263**:



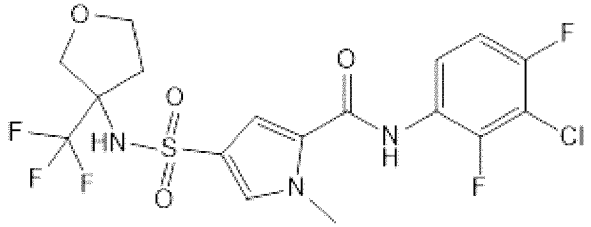
Соединение **264**:



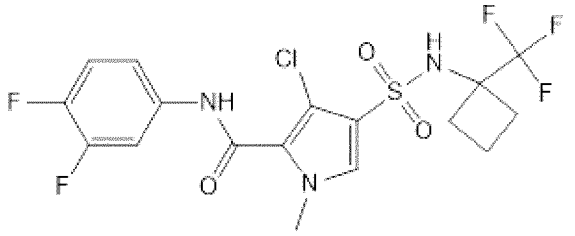
Соединение **265**:



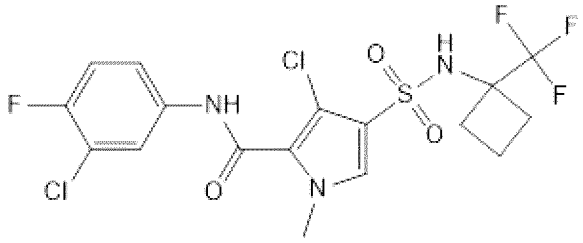
Соединение **266**:



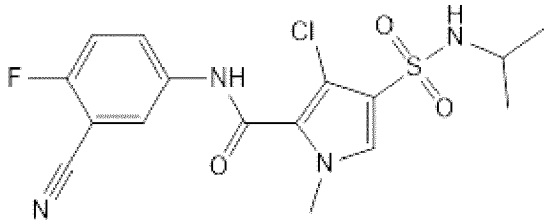
Соединение **267**:



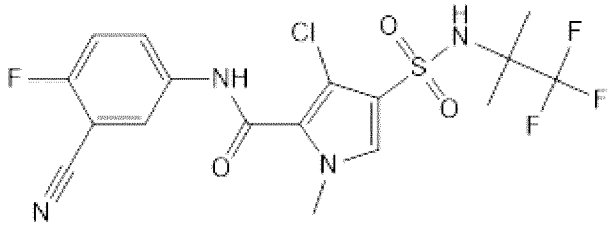
Соединение **268**:



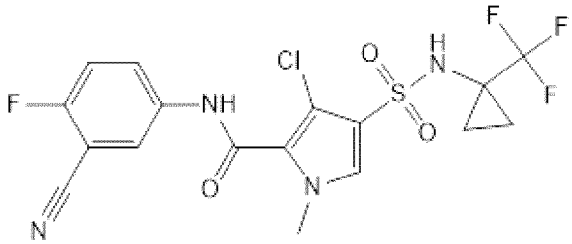
Соединение **269**:



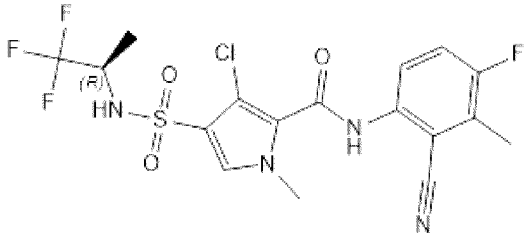
Соединение **270**:



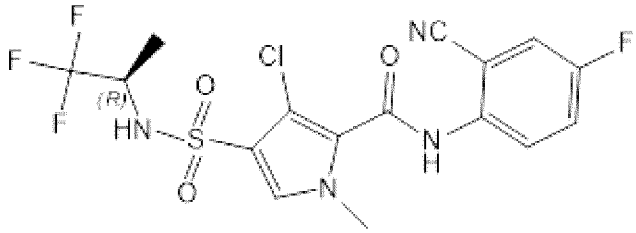
Соединение **271**:



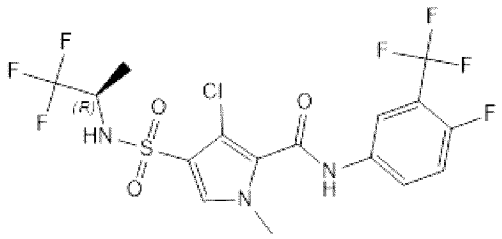
Соединение **272**:



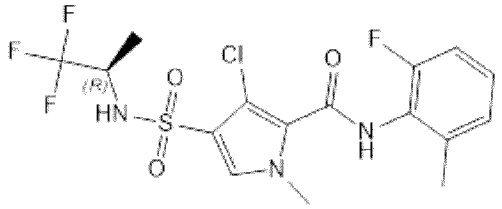
Соединение **273**:



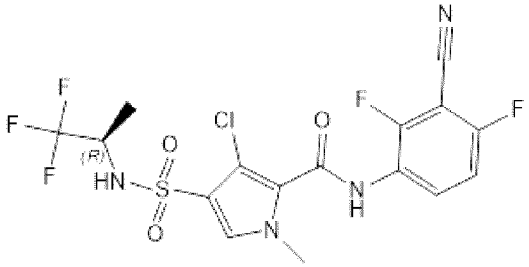
Соединение **274**:



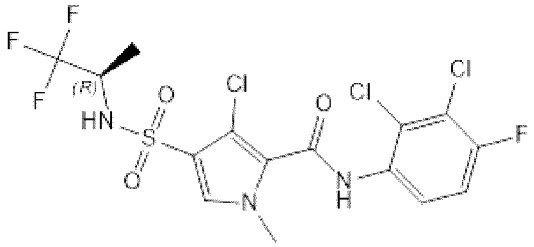
Соединение **275**:



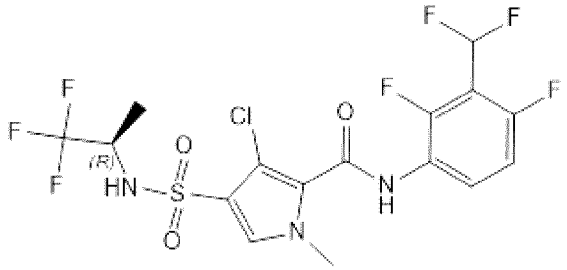
Соединение **276**:



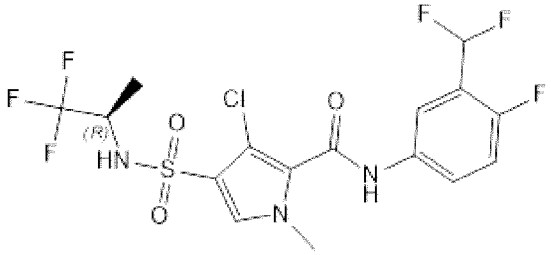
Соединение **277**:



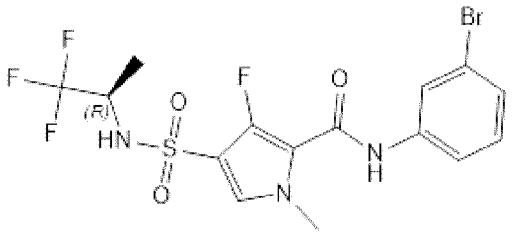
Соединение **278**:



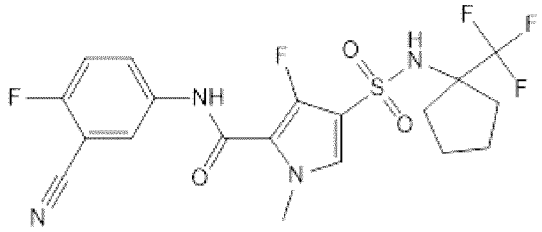
Соединение **279**:



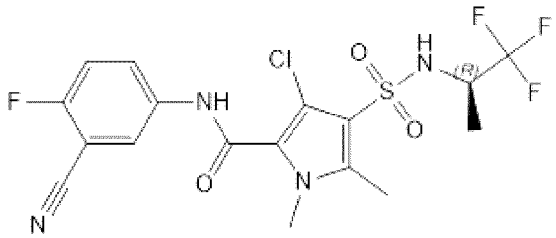
Соединение **280**:



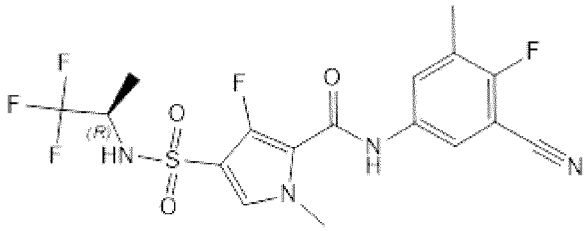
Соединение **281:**



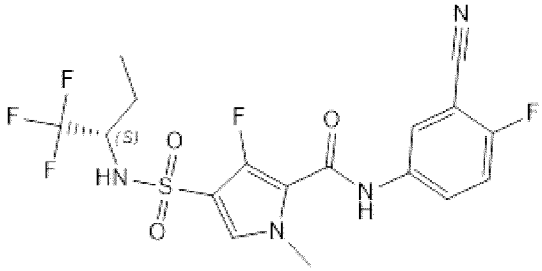
Соединение **282:**



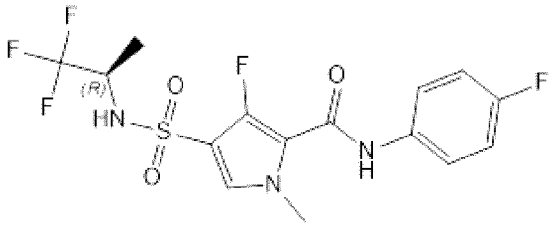
Соединение **283:**



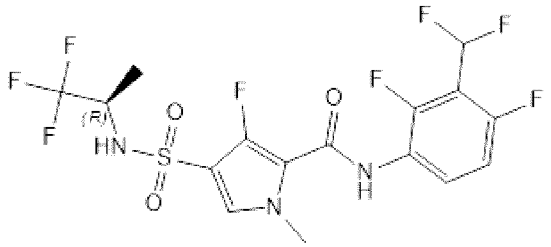
Соединение **284:**



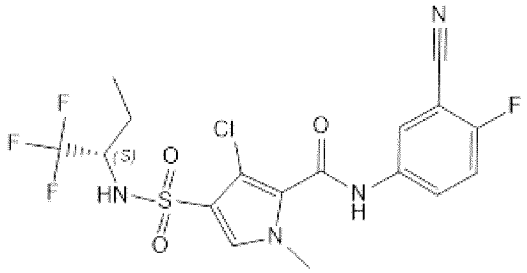
Соединение **285:**



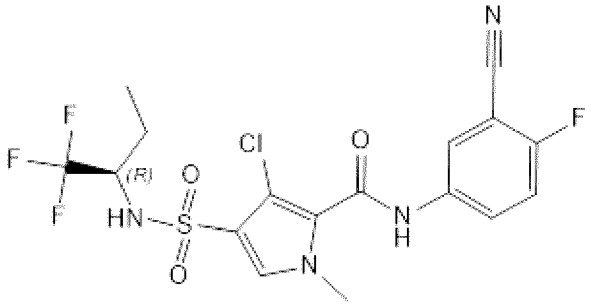
Соединение **287:**



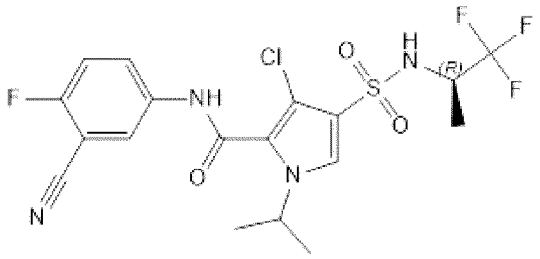
Соединение **289:**



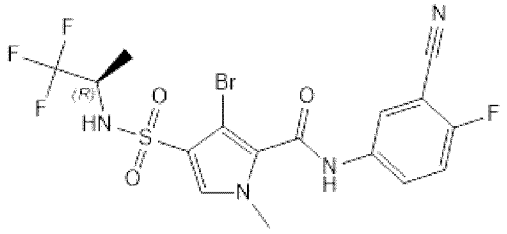
Соединение **290:**



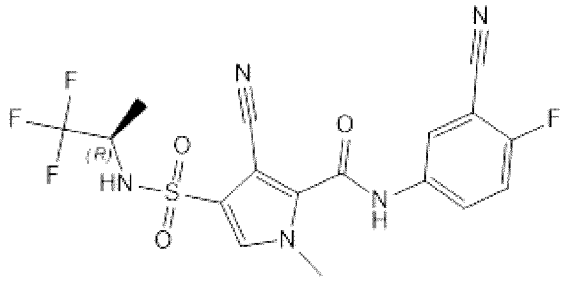
Соединение **291:**



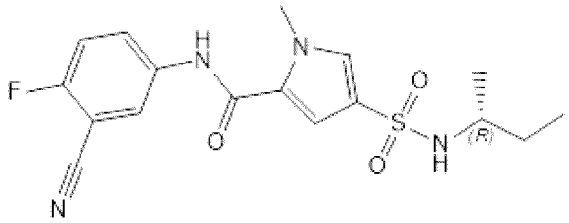
Соединение **292:**



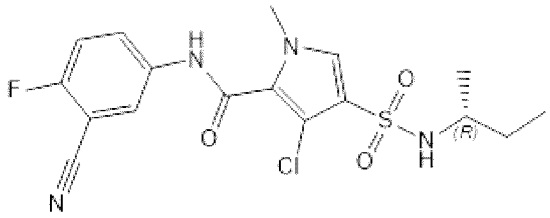
Соединение **293:**



Соединение **294**:

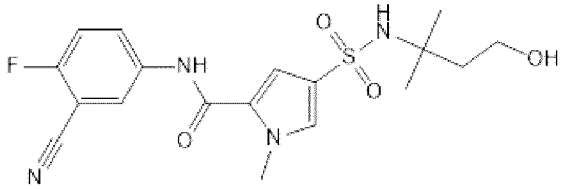


Соединение **295**:



или

Соединение **296**:



,

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

2. Применение соединение по п.1 в качестве лекарственного средства.

3. Применение соединения по п.2 для предупреждения или лечения у млекопитающего инфекции, вызываемой HBV.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

5. Продукт, содержащий (a) соединение формулы (IA) по п.1 и (b) другой ингибитор HBV, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении инфекций, вызываемых HBV.

6. Продукт по п.5, где указанный ингибитор HBV представляет собой интерферон-α, пегилированный интерферон-α, 3TC или адефовир.

По доверенности