

**(19) C2 (11) 129029 (13) UA**

(98) а/с 93, м. Київ, 01135

(85) 2021-10-28

(74) Кістерський Тимофій Арсенійович, (UA)

(45) [2024-12-25]

(43) [2022-01-05]

(24) 2024-12-26

(22) 2020-04-01

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а202105907

(46) 2024-12-25

(86) PCT/US2020/026116 2020-04-01

(30) 62/828,919 2019-04-03 US 62/932,686 2019-11-08 US

(54) СПОЛУКИ ПІРОЛУ PYRROLE COMPOUNDS

(56) WO 2015/011281 A1, 29.01.2015 2 WO 2017/156255 A1, 14.09.2017 2 WO 2018/039531 A1, 01.03.2018 2 WO 2018/121689 A1, 05.07.2017 2

(71) АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. US АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. US ALIGOS THERAPEUTICS, INC. US ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ US ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ US EMORY UNIVERSITY US

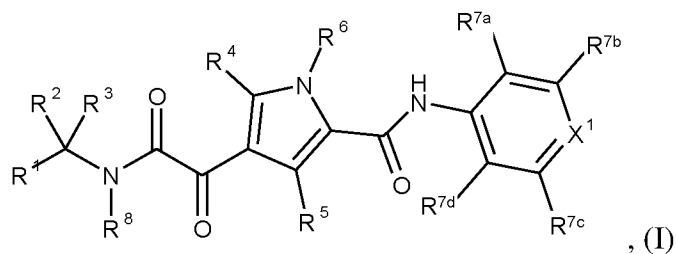
(72) Вендевилль Сандрин US Вендевилль Сандрин US Vendeville, Sandrine US Сміт Девід Бернارد US Смит Дэвид Бернارد US Smith, David Bernard US Бейгельман Леонід US Бейгельман Леонид US Beigelman, Leonid US Серебряний Владімір US Серебряный Владимир US Serebryanu, Vladimir US Скинази Реймонд Ф. US Скинази Рэймонд Ф. US Schinazi, Raymond F. US Емблард Френк US Эмблард Фрэнк US Amblard, Franck US Бассіт Леда US Бассит Леда US Bassit, Leda US

(73) АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. US АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. US ALIGOS THERAPEUTICS, INC. US ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ US ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ US EMORY UNIVERSITY US

Provided herein are compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions that include a compound described herein (including pharmaceutically acceptable salts of a compound described herein) and methods of synthesizing the same. Also provided herein are methods of treating diseases and/or conditions with a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

У цьому документі описані сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтичні композиції, які містять описану в цьому документі сполуку (включаючи фармацевтично прийнятні солі сполуки, описаної в цьому документі), і способи їх синтезу. У цьому документі також описані способи лікування захворювань і/або станів за допомогою сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, що має структуру:



де:

R<sup>1</sup> являє собою незаміщений С<sub>2</sub>-алкініл;

R<sup>2</sup> являє собою незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, що складається з заміщеного С<sub>1-4</sub>-алкілу та незаміщеного С<sub>1-4</sub>-гідроксіалкілу, причому заміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фосфату, О-зв'язаної α-амінокислоти й О-карбоксі; або R<sup>1</sup> являє собою незаміщений С<sub>2</sub>-алкеніл або незаміщений С<sub>2</sub>-алкініл;

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> взяті разом із атомом вуглецю, до якого R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-4</sub>-циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-4-членного гетероциклілу, де якщо С<sub>3-4</sub>-циклоалкіл і 3-4-членний гетероцикліл заміщені, С<sub>3-4</sub>-циклоалкіл і 3-4-членний гетероцикліл заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену та гідроксі;

кожний з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл;

R<sup>6</sup> являє собою незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл;

X<sup>1</sup> являє собою CR<sup>A</sup>;

R<sup>A</sup> являє собою галоген;

кожний з R<sup>7a</sup>, R<sup>7c</sup> і R<sup>7d</sup> являє собою водень;

R<sup>7b</sup> являє собою ціано або незаміщений С<sub>1-4</sub>-галогеналкіл; і

R<sup>8</sup> являє собою водень, -CH<sub>2</sub>OC(=O)-(незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл), -CH<sub>2</sub>OC(=O)-O(незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл), -CH<sub>2</sub>-(α-амінокислота) або -CH<sub>2</sub>-фосфат.

2. Сполука за п. 1, в якій R<sup>1</sup> являє собою незаміщений С<sub>2</sub>-алкініл; R<sup>2</sup> являє собою незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл; і R<sup>3</sup> незалежно вибрані з групи, що складається з заміщеного С<sub>1-4</sub>-алкілу та незаміщеного С<sub>1-4</sub>-гідроксіалкілу, причому заміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фосфату, О-зв'язаної α-амінокислоти й О-карбоксі.

3. Сполука за п. 2, в якій R<sup>2</sup> являє собою незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл; і R<sup>3</sup> являє собою заміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл, причому С<sub>1-4</sub>-алкіл заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фосфату, О-зв'язаної α-амінокислоти й О-карбоксі.

4. Сполука за п. 2, в якій R<sup>2</sup> являє собою незаміщений С<sub>1-4</sub>-алкіл; і R<sup>3</sup> являє собою незаміщений С<sub>1-4</sub>-гідроксіалкіл.

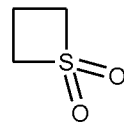
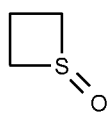
5. Сполука за п. 1, в якій R<sup>1</sup> являє собою незаміщений С<sub>2</sub>-алкеніл; і R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> взяті разом із атомом вуглецю, до якого R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-4</sub>-циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-4-членного гетероциклілу, де якщо С<sub>3-4</sub>-циклоалкіл і 3-4-членний гетероцикліл заміщені, С<sub>3-4</sub>-циклоалкіл і 3-4-членний гетероцикліл незалежно заміщені 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та гідроксі.

6. Сполука за п. 1, в якій R<sup>1</sup> являє собою незаміщений С<sub>2</sub> алкініл; і R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> взяті разом з атомом вуглецю, до якого приєднані R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup>, з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-4</sub>-циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-4-членного гетероциклілу, причому якщо С<sub>3-4</sub>-циклоалкіл і 3-4-членний гетероцикліл є заміщеними, С<sub>3-4</sub>-циклоалкіл і 3-4-членний гетероцикліл незалежно заміщені 1 або 2

замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та гідрокси.

7. Сполука за п. 5 або 6, в якій  $R^2$  і  $R^3$  взяті разом з атомом вуглецю, до якого приєднані  $R^2$  і  $R^3$ , з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-4-членного гетероциклілу, причому якщо 3-4-членний гетероциклілу є заміщеним, 3-4-членний гетероциклілу заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену та гідрокси.

8. Сполука за п. 7, в якій моноциклічний 3-4-членний гетероциклілу вибраний з групи, що складається з незаміщеного або заміщеного оксетану, незаміщеного або заміщеного тітану,



незаміщеного або заміщеного і незаміщеного або заміщеного

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, в якій  $R^4$  являє собою метил;

$R^5$  являє собою метил; і

$R^6$  являє собою метил.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де  $R^A$  являє собою фтор.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, в якій  $R^{7b}$  являє собою незаміщений  $C_{1-4}$ -галогеналкіл.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, в якій  $R^{7b}$  являє собою ціано.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, в якій  $R^8$  являє собою  $-CH_2OC(=O)-$ (незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл),  $-CH_2OC(=O)-O$ (незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл) або  $-CH_2-$ ( $\alpha$ -амінокислота).

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, в якій  $R^8$  являє собою  $-CH_2-$ фосфат.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, в якій  $R^8$  являє собою водень.

16. Сполука за п. 1, де:

$R^1$  являє собою незаміщений  $C_2$ -алкініл;

$R^2$  являє собою незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл;

$R^3$  вибраний з групи, що складається із заміщеного  $C_{1-4}$ -алкілу та незаміщеного  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу, причому, якщо  $C_{1-4}$ -алкіл заміщений,  $C_{1-4}$ -алкіл заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фосфату,  $O$ -зв'язаної  $\alpha$ -амінокислоти й  $O$ -карбоксі; і

$R^8$  являє собою  $-CH_2OC(=O)-$ (незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл),  $-CH_2OC(=O)-O$ (незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл),  $-CH_2-$ ( $\alpha$ -амінокислота) або  $-CH_2-$ фосфат.

17. Сполука за п. 1, де:

$R^1$  являє собою незаміщений  $C_2$ -алкініл;

$R^2$  являє собою незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл;

$R^3$  вибраний з групи, що складається із заміщеного  $C_{1-4}$ -алкілу та незаміщеного  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу, причому, якщо  $C_{1-4}$ -алкіл заміщений,  $C_{1-4}$ -алкіл заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фосфату,  $O$ -зв'язаної  $\alpha$ -амінокислоти й  $O$ -карбоксі; і

$R^8$  являє собою водень.

18. Сполука за п. 1, де:

$R^1$  являє собою незаміщений  $C_2$ -алкініл;

$R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, до якого приєднані  $R^2$  і  $R^3$ , утворюють незаміщений або заміщений моноциклічний 3-4-членний гетероциклілу, причому, якщо 3-4-членний гетероциклілу є заміщеним, 3-4-членний гетероциклілу заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену та гідрокси; і

$R^8$  являє собою  $-CH_2OC(=O)-$ (незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл),  $-CH_2OC(=O)-O$ (незаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл),  $-CH_2-$ ( $\alpha$ -амінокислота) або  $-CH_2-$ фосфат.

19. Сполука за п. 1, де:

$R^1$  являє собою незаміщений  $C_2$ -алкініл;

$R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, до якого приєднані  $R^2$  і  $R^3$ , утворюють незаміщений або заміщений моноциклічний 3-4-членний гетероциклілу, причому, якщо 3-4-членний гетероциклілу є заміщеним, 3-4-членний гетероциклілу заміщений 1 або 2 замісниками,

незалежно вибраними з групи, що складається з галогену та гідрокси; і  $R^8$  являє собою водень.

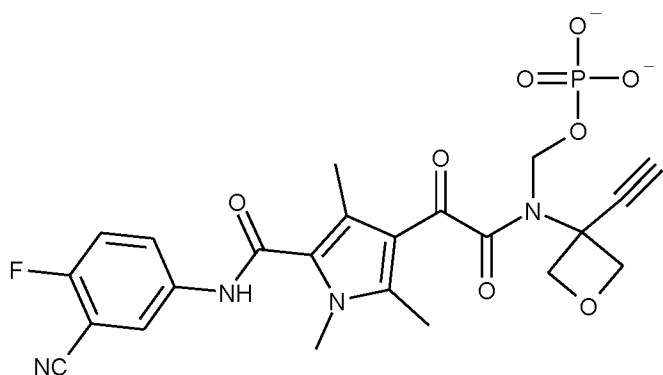
20. Сполука за п. 18 або 19, де  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, до якого приєднані  $R^2$  і  $R^3$ , утворюють незаміщений або заміщений оксетан.

21. Сполука за п. 16 або 18, де  $R^8$  являє собою  $-CH_2$ -фосфат.

22. Сполука за будь-яким із пп. 16-21, де  $R^{7b}$  являє собою ціано; і  $R^A$  являє собою F.

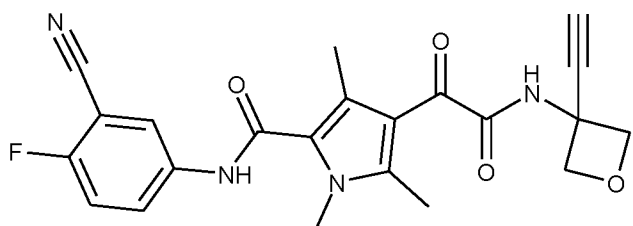
23. Сполука за будь-яким із пп. 16-21, де  $R^{7b}$  являє собою  $-CF_3$ ; і  $R^A$  являє собою F.

24. Сполука за п. 1, що має структуру:



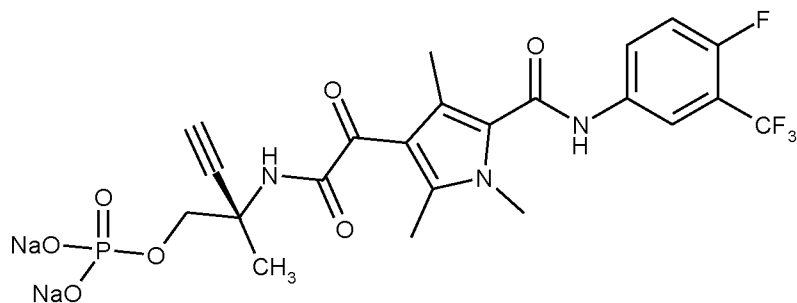
або її фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука за п. 1, що має структуру:

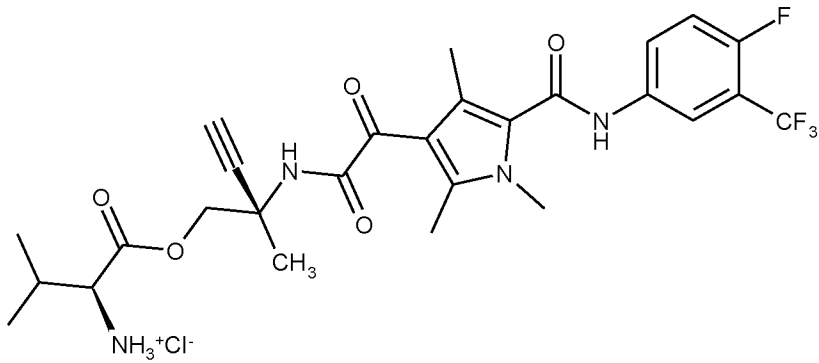


або її фармацевтично прийнятна сіль.

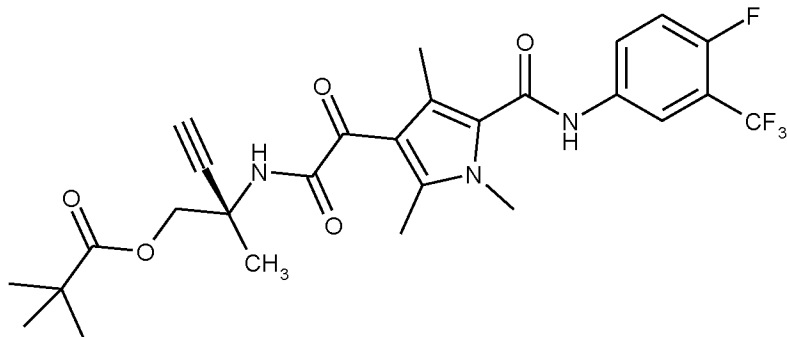
26. Сполука за п. 1, що має структуру:



27. Сполука за п. 1, що має структуру:

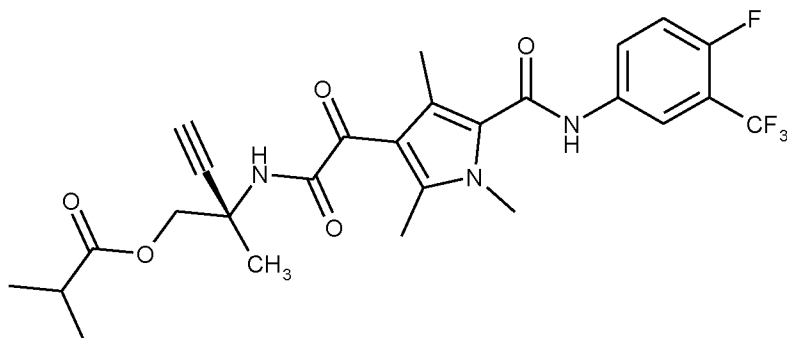


28. Сполука за п. 1, що має структуру:



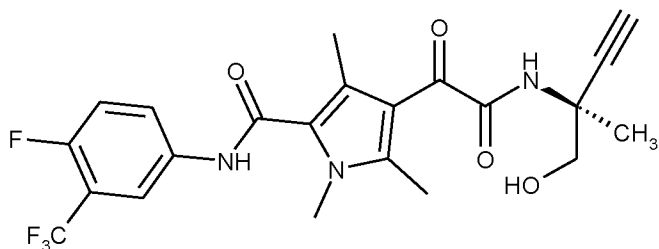
або її фармацевтично прийнятна сіль.

29. Сполука за п. 1, що має структуру:



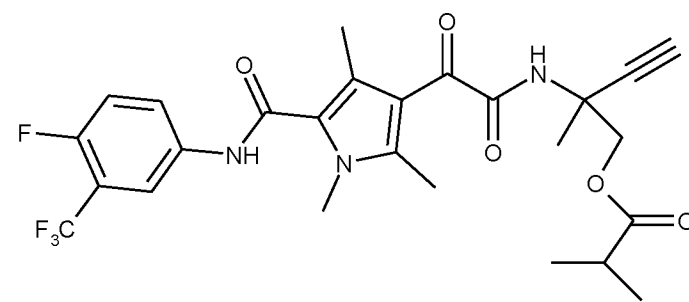
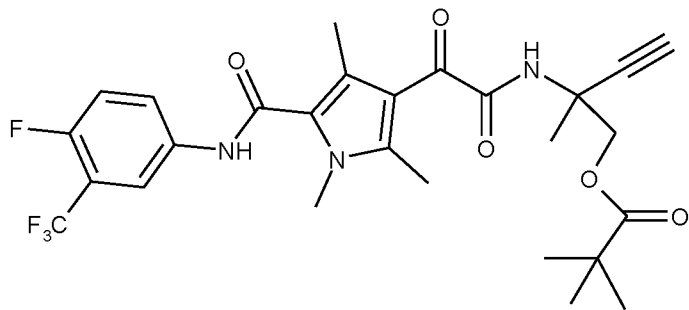
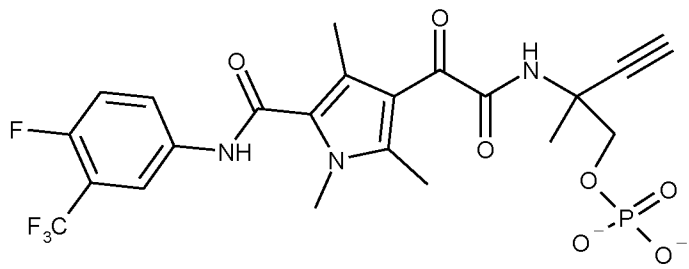
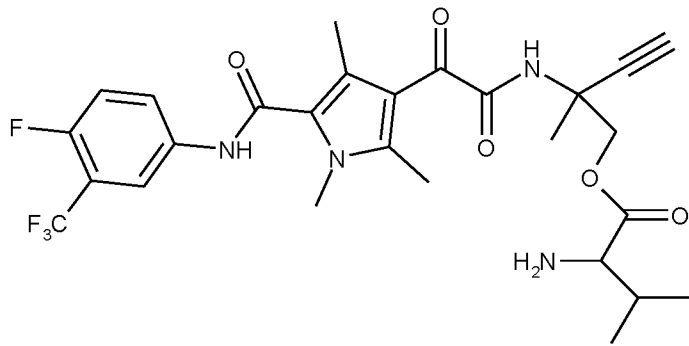
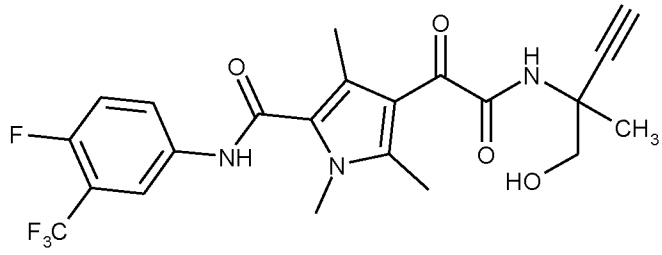
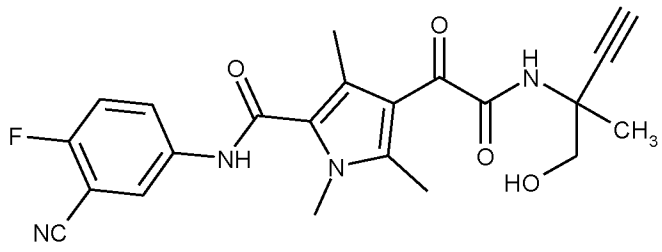
або її фармацевтично прийнятна сіль.

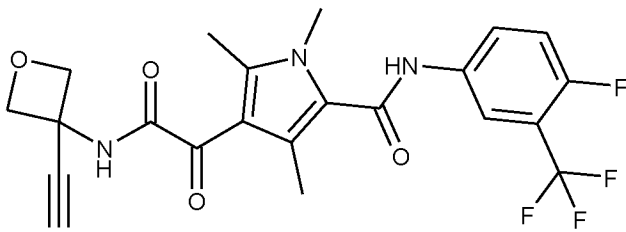
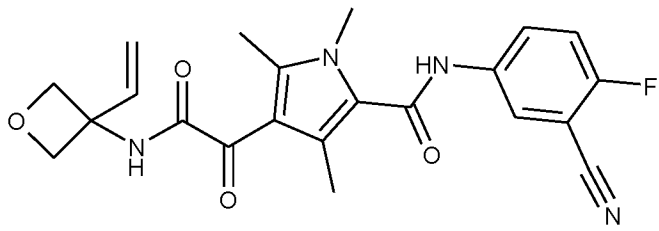
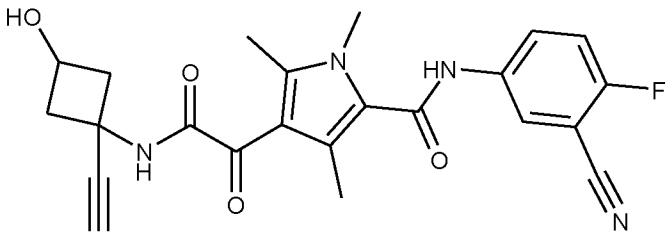
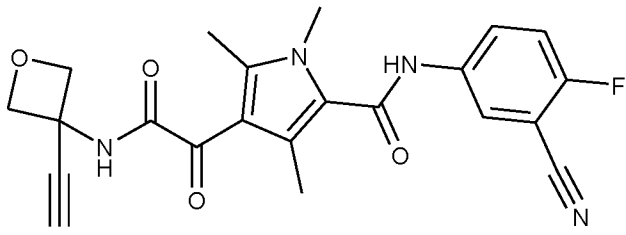
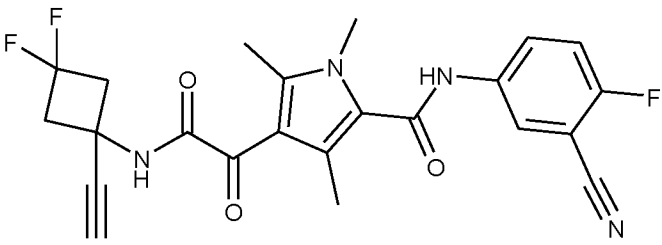
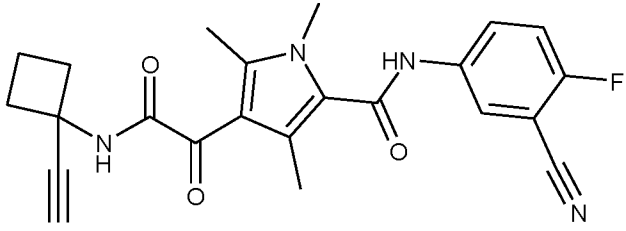
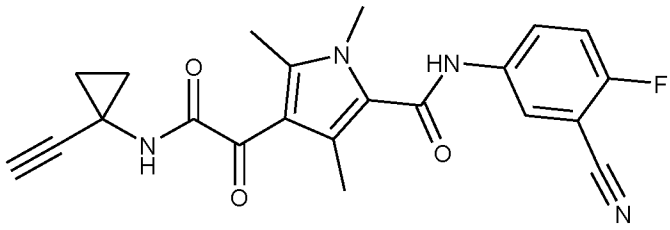
30. Сполука за п. 1, що має структуру:

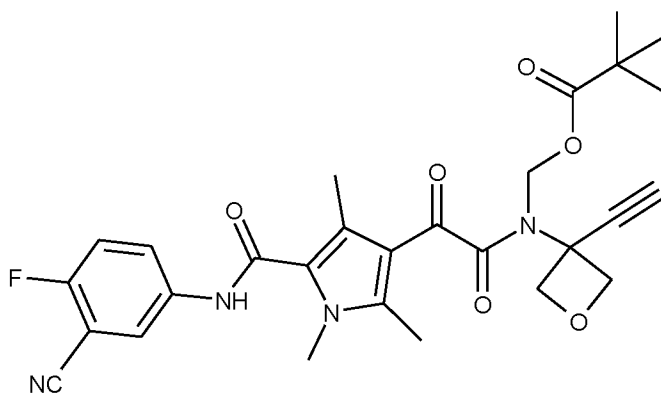
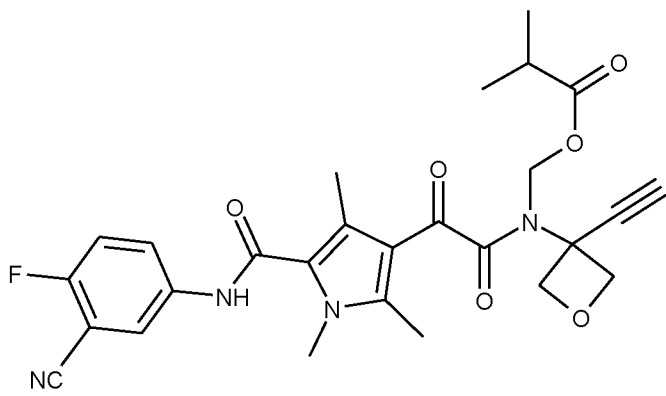
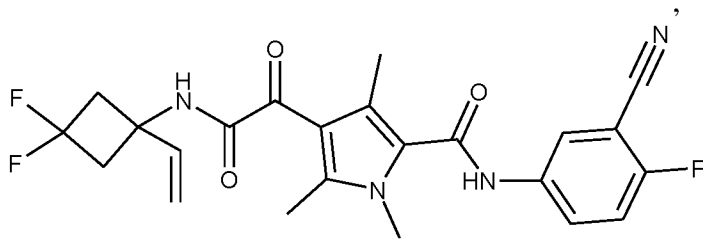
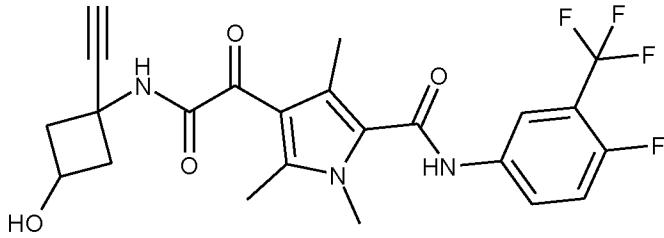
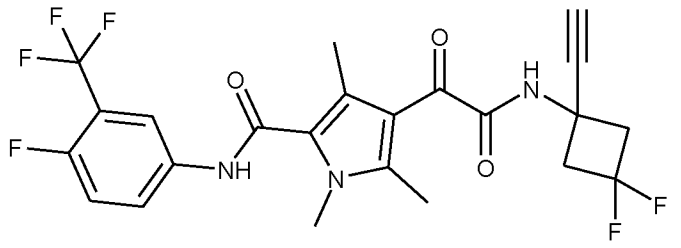


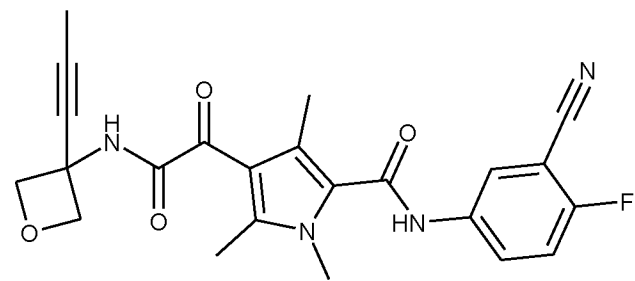
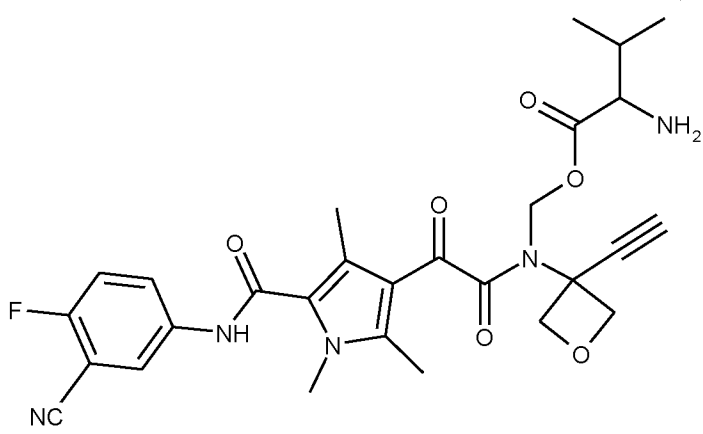
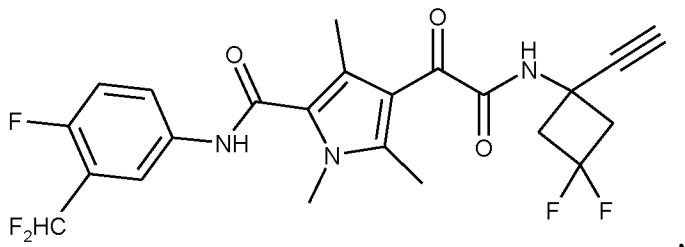
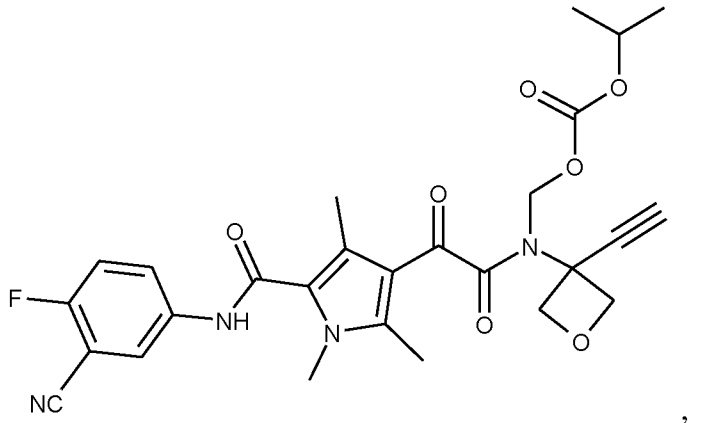
або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука, вибрана з групи, що складається з:





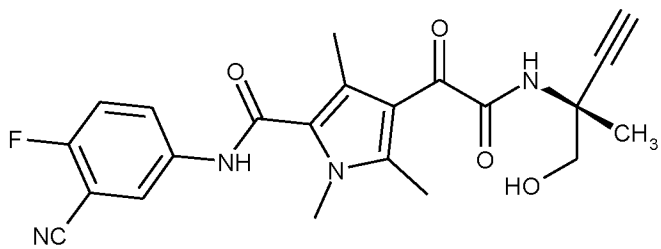


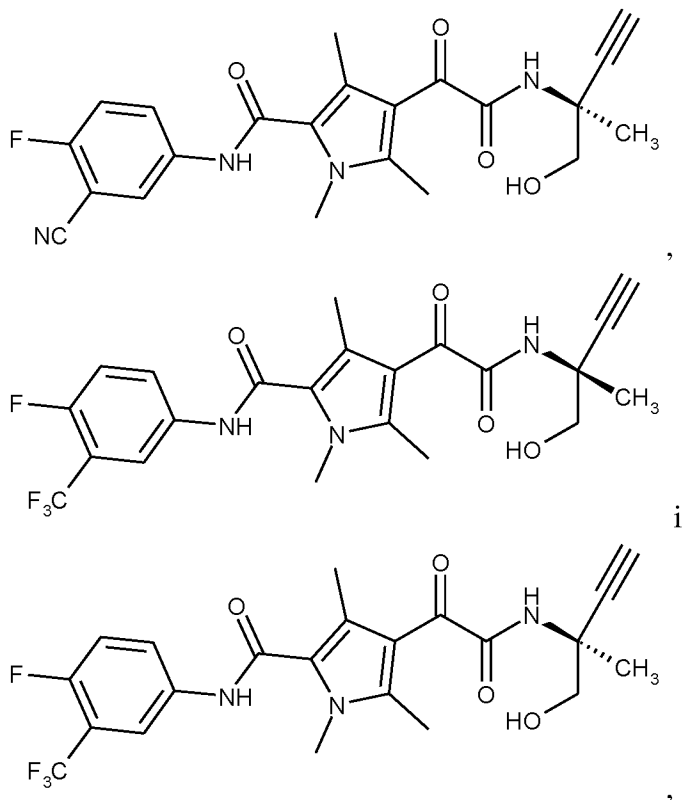


i

або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезгаданих сполук.

32. Сполука за п. 31, вибрана з групи, що складається з:





або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезгаданих сполук.

33. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі та допоміжну речовину.

34. Спосіб лікування гепатиту В, що включає введення суб'єкту, у відношенні якого виявлено, що він страждає гепатитом В, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі.

35. Спосіб за п. 34, де спосіб додатково включає лікування гепатиту D.

36. Спосіб за п. 34 або 35, який додатково включає введення додаткового агента, вибраного з групи, що складається з інтерферону, аналога нуклеозиду, аналога нуклеотиду, специфічного для послідовності олігонуклеотиду, полімеру нуклеїнової кислоти, інгібітора проникнення та низькомолекулярного імуномодулятора.

37. Спосіб за п. 36, у якому додатковий агент вибраний з групи, що складається з рекомбінантного інтерферону альфа 2b, IFN- $\alpha$ , PEG-IFN- $\alpha$ -2a, ламівудину, телбівудину, адефовіру дипівоксилу, клевудину, ентекавіру, алафенаміду тенофовіру та дизопроксилу тенофовіру.

Включення шляхом посилання на будь-які пріоритетні заявки

Всі без винятку заявки, для яких визначено іноземний або національний пріоритет, наприклад, в переліку даних про заявку або запит, які подані з цією заявкою, включені в цей документ шляхом посилання відповідно до статті 37 Зводу федеральних правил, параграф 1.57, і правил 4.18 і 20.6, в тому числі попередня заявка № 62/828919, подана 3 квітня 2019 р. і № 62/932686, подана 8 листопада 2019 р.

Передумови створення винаходу

Галузь техніки

Ця заявка стосується галузей хімії, біохімії та медицини. У цьому документі описані сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтичні композиції, які містять описану в цьому документі сполуку (включаючи фармацевтично прийнятні солі сполуки, описаної в цьому документі), і способи їх синтезу. У цьому документі також описані способи лікування захворювань і/або станів за допомогою сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Опис

Вірус гепатиту В (HBV) являє собою ДНК-вірус і член родини *Hepadnaviridae*. HBV інфікує понад 300 мільйонів у всьому світі і є збудником раку печінки та захворювань печінки, таких як хронічний гепатит, цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Хоча існують схвалені лікарські засоби для лікування HBV шляхом посилення імунної системи або шляхом уповільнення реплікації вірусу HBV, HBV, як і раніше, є проблемою через недоліки, пов'язані з кожним зі схвалених лікарських засобів.

Виклад суті винаходу

Деякі варіанти здійснення, розкриті в цьому документі, стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються фармацевтичної композиції, яка може містити ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу лікування інфекції HBV і/або HDV, який може включати введення суб'єкту, визначеному як такий, що страждає інфекцією HBV і/або HDV, ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, для застосування при лікуванні інфекції HBV і/або HDV.

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу інгібування реплікації HBV і/або HDV, який може включати приведення клітини, інфікованої HBV і/або HDV, в контакт з ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як пояснюється у цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, для застосування при інгібуванні реплікації HBV і/або HDV.

Ці та інші варіанти здійснення більш детально описані нижче.

Детальний опис

HBV являє собою частково дволанцюгову кільцеву ДНК довжиною близько 3,2 тис. п. н. (т. п. н.) і класифікується на вісім генотипів від А до Н. Шлях реплікації HBV вивчений дуже докладно. T. J. Liang, *Hepatology* (2009) 49 (5 Suppl):S13-S21. Частина реплікації включає утворення ковалентно замкнутої кільцевої форми (кзкДНК). Присутність кзкДНК призводить до ризику повторної появи вірусу протягом усього життя організму-хазяїна. Носії HBV можуть передавати захворювання протягом багатьох років. За оцінками, 300 мільйонів людей живуть з інфекцією вірусу гепатиту В, і щороку за оцінками понад 750000 людей вмирають від гепатиту В. Крім того, імуносупресивні суб'єкти або суб'єкти, що піддаються хіміотерапії, особливо схильні до ризику реактивації інфекції HBV. HBV може бути гострим і/або хронічним. Гостра інфекція HBV може протікати безсимптомно або проявлятися симптоматичним гострим гепатитом.

HBV може передаватися через кров, сперму і/або інші рідини організму. Це може відбуватися при прямому контакті крові з кров'ю, незахищеному сексі, спільному використанні голочок і від інфікованої матері до дитини під час пологів. Поверхневий антиген HBV (HBsAg) найчастіше використовують для скринінгу на наявність цієї інфекції. Доступні на сьогодні лікарські засоби не виліковують інфекцію HBV і/або HDV. Швидше, лікарські засоби пригнічують реплікацію вірусу.

Вірус гепатиту D (HDV) являє собою ДНК-вірус, що також входить у родину вірусів *Hepadnaviridae*. HDV може розмножуватися тільки за присутності HBV. Шляхи передачі HDV аналогічні шляхам передачі HBV. Передача HDV може відбуватися або при одночасному інфікуванні HBV (коінфекція),

або на додаток до хронічного гепатиту В або статусу носіння гепатиту В (суперінфекція). Як суперінфекція, так і коінфекція HDV призводять до більш серйозних ускладнень у порівнянні з інфекцією тільки HBV. Ці ускладнення включають велику ймовірність розвитку печінкової недостатності при гострих інфекціях та швидкого прогресування цирозу печінки з підвищеним ризиком розвитку раку печінки при хронічних інфекціях. У поєднанні з гепатитом В у гепатиту D найвищий рівень смертності серед всіх інфекцій гепатиту, на рівні 20 %. На сьогодні не існує ліків або вакцини від гепатиту D.

#### Визначення

Якщо не передбачено інше, всі використовувані в цьому документі технічні та наукові терміни мають загальноприйняте значення, зрозуміле фахівцю середньої кваліфікації в цій галузі. Якщо не вказано інше, всі патенти, заявки, опубліковані заявки та інші публікації, на які є посилання в цьому документі, повністю включені в цей документ шляхом посилання. Якщо не вказано інше, за наявності безлічі визначень для терміну, представленого в цьому документі, перевага надається визначенням, наведеним у цьому розділі.

Якщо вказано, що група "необов'язково заміщена", ця група може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше зі вказаних замісників. Аналогічним чином, якщо вказано, що група є "незаміщеною або заміщеною", якщо вона заміщена, замісник(-и) може (можуть) бути вибраний(-і) з одного або більше вказаних замісників. Якщо замісники не вказані, це означає, що група, вказана як "необов'язково заміщена" або "заміщена", може бути заміщена однією або більше групою(ами), які індивідуально і незалежно вибрані з дейтерію, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, арил(алкіл), гетероарил(алкіл), (гетероцикліл)алкілу, гідрокси, алкокси, ацилу, ціано, галогену, тіокарбанілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, нітро, азидо, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалометансульфонілу, тригалометансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміно-групи та дизаміщеної аміно-групи.

Як використовується в цьому документі, термін "C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>", де "a" і "b" є цілі числа, позначає кількість атомів вуглецю в алкільній, алкенільній або алкінільній групі або кількість атомів вуглецю в кільці циклоалкільної, циклоалкенільної, арильної, гетероарильної або гетероциклільної групи. Тобто алкіл, алкеніл, алкініл, кільце циклоалкілу, кільце циклоалкенілу, кільце арилу, кільце гетероарилу або кільце гетероциклілу можуть містити від "a" до "b" атомів вуглецю включно. Таким чином, наприклад, група "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл" стосується всіх алкільних груп, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, тобто CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- та (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Якщо відносно алкільної, алкенільної, алкінільної, циклоалкільної, циклоалкенільної, арильної, гетероарильної або гетероциклільної групи не вказані значення "a" і "b", слід мати на увазі найширший діапазон, описаний в цих визначеннях.

Термін "алкіл", який використовується в цьому документі, стосується прямого або розгалуженого вуглеводного ланцюга, який містить повністю насичену (без подвійних або потрійних зв'язків) вуглеводну групу. Алкільна група може мати від 1 до 20 атомів вуглецю (при згадці в цьому документі числовий діапазон, такий як "від 1 до 20", стосується кожного цілого числа в заданому діапазоні; наприклад "від 1 до 20 атомів вуглецю" означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю тощо, до 20 атомів вуглецю включно, хоча це визначення також охоплює згадування терміну "алкіл", в якому не заданий числовий діапазон). Алкільна група може також являти собою алкіл середнього розміру, що має від 1 до 10 атомів вуглецю. Алкільна група може також бути нижчим алкілом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група в сполуках може бути позначена як "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл" або аналогічними позначеннями. Тільки як приклад, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл" вказує, що в алкільному ланцюгу є від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкільний ланцюг вибраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, n-бутилу, ізо-бутилу, втор-бутилу і трет-бутилу. Типові алкіли, без обмежень, включають в себе метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, третинний бутил, пентил і гексил. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі термін "алкеніл" стосується алкільної групи, яка містить один або більше подвійних зв'язків в нерозгалуженому або розгалуженому вуглеводному ланцюзі. Довжина алкенілу може варіюватися. Наприклад, алкеніл може являти собою C<sub>2-4</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкеніл або C<sub>2-8</sub> алкеніл. Приклади алкенільних груп включають в себе аленіл, вінілметил і етеніл. Алкенільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Термін "алкініл", що використовується в цьому документі, стосується алкільної групи, яка містить один або більше потрійних зв'язків в прямому або розгалуженому вуглеводному ланцюзі. Довжина алкінілу може варіюватися. Наприклад, алкініл може являти собою C<sub>2-4</sub> алкініл, C<sub>2-6</sub> алкініл або C<sub>2-8</sub> алкініл. Приклади алкінілів включають в себе етиніл і пропініл. Алкінільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Використовуваний у цьому документі термін "циклоалкіл" стосується повністю насиченої (без подвійних або потрійних зв'язків) моно- або мультициклічної вуглеводневої кільцевої системи. Коли в складі два і більше кілець, кільця можуть бути пов'язані один з одним у вигляді конденсованих. Циклоалкільні групи можуть містити від 3 до 10 атомів в кільці(-ях), від 3 до 8 атомів в кільці(-ях) або від 3 до 6 атомів в кільці (-ях). Циклоалкінільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Типові циклоалкільні групи містять, крім іншого, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

Використовуваний у цьому документі термін "циклоалкеніл" стосується моно- або мультициклічної вуглеводневої кільцевої системи, яка містить один або більше подвійних зв'язків у принаймні одному кільці; хоча при наявності більше одного зв'язку подвійні зв'язки не можуть формувати повністю делокалізовану пі-електронну систему за всіма кільцями (в іншому випадку група буде "арилом", як визначено в цьому документі). Коли в складі два і більше кілець, кільця можуть бути з'єднані один з одним у вигляді конденсованих. Циклоалкеніл може містити від 3 до 10 атомів в кільці(-ях) або від 3 до 8 атомів в кільці(-ях). Циклоалкенільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Використовуваний у цьому документі термін "арил" стосується карбоциклічної (всі вуглеці) моноциклічної або мультициклічної ароматичної кільцевої системи (включаючи конденсовані кільцеві системи, причому два карбоциклічні кільця мають загальний хімічний зв'язок), яка має повністю делокалізовану пі-електронну систему за всіма кільцями. Число атомів вуглецю в арильній групі може відрізнитися. Наприклад, арильна група може являти собою C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильну групу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильну групу або C<sub>6</sub> арильну групу. До прикладів арильних груп відносяться, без обмежень, бензол, нафталін і азулен. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Як використовується в цьому документі, термін "гетероарил" стосується моноциклічної, біциклічної і трициклічної ароматичної кільцевої системи (кільцевої системи з повністю делокалізованою пі-електронною системою), яка містить один або більше гетероатомів (наприклад, від 1 до 5 гетероатомів), тобто елементів, відмінних від вуглецю, включаючи, крім іншого, азот, кисень і сірку. Число атомів в кільці(-ях) з гетероарильною групою може відрізнитися. Наприклад, гетероарильна група може містити від 4 до 14 атомів в кільці(-ях), від 5 до 10 атомів в кільці(-ях) або від 5 до 6 атомів в кільці(-ях). Більш того, термін "гетероарил" включає в себе конденсовані кільцеві системи, в яких два кільця, таких як принаймні одне арильне кільце і принаймні одне гетероарильне кільце або принаймні два гетероарильних кільця мають принаймні один загальний хімічний зв'язок. Приклади гетероарильних кілець включають, крім іншого, фуран, фуразан, тіофен, бензотіофен, фталазин, пірол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-оксадіазол, тіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, бензотіазол, імідазол, бензімідазол, індол, індазол, піразол, бензопіразол, ізоксазол, бензоізоксазол, ізотіазол, триазол, бензотриазол, тіадіазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, пурин, птеридин, хінолін, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, цинолін і триазин. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Використовуваний у цьому документі термін "гетероцикліл" стосується моноциклічної, біциклічної та трициклічної кільцевої системи, в якій атоми вуглецю разом з гетероатомами від 1 до 5 утворюють вказану кільцеву систему. Гетероцикл може необов'язково містити один або більше ненасичених зв'язків, які проте розташовані таким чином, що повністю делокалізована пі-електронна система не поширюється на всі кільця. Число атомів в кільці(-ях) з гетероциклільною групою може відрізнитися. Наприклад, гетероциклільна група може містити від 4 до 14 атомів в кільці(-ях), від 5 до 10 атомів в кільці(-ях) або від 5 до 6 атомів в кільці(-ях). Гетероатомом(-и) являє(-ють) собою елемент(-и), відмінний(-и) від вуглецю, включаючи, крім іншого, кисень, сірку та азот. Гетероцикл може додатково містити одну або більше карбонільну або тіокарбонільну функціональні групи так, що в утворення входять оксо-системи і тіо-системи, такі як лактами, лактони, циклічні іміди, циклічні тіоіміди і циклічні карбамати. Коли в складі два і більше кілець, кільця можуть бути пов'язані один з одним у вигляді конденсованих. Крім того, будь-які атоми азоту в гетероциклілі можуть бути кватернізовані. Гетероциклільні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади таких гетероциклільних груп включають, крім іншого, 1,3-діоксин, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, 1,2-діоксолан, 1,3-діоксолан, 1,4-діоксолан, 1,3-оксатіан, 1,4-оксатіан, 1,3-оксатіолан, 1,3-дитіол, 1,3-дитіолан, 1,4-оксатіан, тетрагідро-1,4-тіазин, 2H-1,2-оксазин, малеїмід, сукцинімід, барбітурову кислоту, тіобарбітурову кислоту, діоксопіперазин, гідантоїн, дигідроурацил, триоксан, гексагідро-1,3,5-триазин, імідазолін, імідазолідин, ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазолін, тіазолідин, морфолін, оксиран, піперидин N-оксид, піперидин, піперазин, піролідин, піролідон, піролдіон, 4-піперидон, піразолін, піразолідин, 2-оксопіролідин, тетрагідропіран, 4H-піран, тетрагідротіопіран, тіоморфолін, сульфоксид тіоморфоліну, сульфон тіоморфоліну та їх бензоконденсовані аналоги (наприклад, бензімідазолідинон, тетрагідрохінолін і 3,4-метилендіоксифеніл).

Використовувані в цьому документі терміни "арил(алкіл)" стосуються арильної групи, приєднаної як замісник за допомогою нижчої алкіленової групи. Нижча алкіленова та арильна група арил(алкілу) можуть бути заміщені або незаміщені. Приклади включають, крім іншого, бензил, 2-феніл(алкіл), 3-феніл(алкіл) і нафтил(алкіл).

Використовувані в цьому документі терміни "гетероарил(алкіл)" стосуються гетероарильної групи, приєднаної як замісник за допомогою нижчої алкіленової групи. Нижча алкіленова та гетероарильна група гетероарил(алкілу) можуть бути заміщені або незаміщені. Приклади включають, крім іншого, 2-тієніл(алкіл), 3-тієніл(алкіл), фурил(алкіл), тієніл(алкіл), піроліл(алкіл), піридил(алкіл), ізоксазоліл(алкіл), імідазоліл(алкіл) та їх бензоконденсовані аналоги.

"Гетероцикліл(алкіл)" стосується гетероциклічної групи, приєднаної як замісник за допомогою нижчої алкіленової групи. Нижчий алкілен і гетероцикліл(гетероцикліл) алкілу можуть бути заміщені або незаміщені. Приклади включають, крім іншого, тетрагідро-2Н-піран-4-іл(метил), піперидин-4-іл(етил), піперидин-4-іл(пропіл), тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл(метил) і 1,3-тіазинан-4-іл(метил).

"Нижчі алкіленові групи" являють собою лінійні  $-CH_2-$  прикріплювальні групи, що формують зв'язки для приєднання молекулярних фрагментів за допомогою їх термінальних атомів вуглецю. Приклади включають, крім іншого, метилен ( $-CH_2-$ ), етилен ( $-CH_2CH_2-$ ), пропілен ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) та бутилен ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Нижча алкіленова група може бути заміщена шляхом заміни одного або більше атомів водню нижчої алкіленової групи замісниками, зазначеними у визначенні терміна "заміщений".

Використовуваний в цьому документі термін "алкокси" стосується формули  $-OR$ , де R являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), як визначено в цьому документі. Перелік алкокси, що не має обмежувального характеру, являє собою метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси(ізопропокси), н-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси і бензокси. Алкокси може бути заміщений або незаміщений.

Використовуваний у цьому документі термін "ацил" стосується водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), з'єднаним як замісники за допомогою карбонільної групи. Приклади включають форміл, ацетил, пропаноіл, бензоіл і акрил. Ацил може бути заміщений або незаміщений.

Використовуваний у цьому документі термін "гідроксиалкіл" стосується алкільної групи, в якій один або більше атомів водню замінені гідрокси-групою. Приклади гідроксиалкільних груп включають, крім іншого, гідроксиметил, 1-гідроксиетил, 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл, 2-гідроксипропіл і 2,2-дигідроксиетил. Гідроксиалкіл може бути заміщений або незаміщений.

Використовуваний у цьому документі термін "галогеналкіл" стосується алкільної групи, в якій один або більше атомів водню заміщені галогеном (наприклад, моногалогеналкіл, дигалогеналкіл і тригалогеналкіл). Такі групи включають в себе, крім іншого, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил і 2-фторізобутил. Галогеналкіл може бути заміщений або незаміщений.

Використовуваний у цьому документі термін "галогеналкокси" стосується O-алкільної групи, в якій один або більше атомів водню заміщені галогеном (наприклад, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси і тригалогеналкокси). Такі групи включають, крім іншого, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси і 2-фторізобутокси. Галогеналкокси може бути заміщений або незаміщений.

"Сульфенільна" група стосується групи  $-SR$ , де R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Сульфеніл може бути заміщений або незаміщений.

"Сульфінільна" група стосується групи  $-S(=O)R$ , в якій R може бути таким же, як визначено щодо сульфенілу. Сульфініл може бути заміщений або незаміщений.

"Сульфонільна" група стосується групи  $SO_2R$ , в якій R може бути таким же, як визначено щодо сульфенілу. Сульфоніл може бути заміщений або незаміщений.

"O-карбоксі" група стосується групи  $RC(=O)O-$ , де R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), як визначено в цьому документі. O-карбоксі може бути заміщений або незаміщений.

Терміни "етер" і "C-карбоксі" стосуються групи  $-C(=O)OR$ , в якій R може бути таким же, як визначено щодо O-карбоксі. Етер і C-карбоксі можуть бути заміщені або незаміщені.

"Тіокарбонільна" група стосується групи  $C(=S)R$ , в якій R може бути таким же, як визначено щодо O-карбоксі. Тіокарбоніл може бути заміщений або незаміщений.

"Тригалогенметансульфонільна" група стосується групи  $X_3CSO_2-$ , де кожен X являє собою галоген.

Термін "тригалогенметансульфонамідо" група стосується групи  $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ , в якій кожен X являє собою галоген, і  $R_A$  являє собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл).

Використовуваний в цьому документі термін "аміно" стосується групи  $-NH_2$ .

Використовуваний в цьому документі термін "гідрокси" стосується групи  $-OH$ .

"Ціано" група стосується групи  $-CN$ .

Використовуваний в цьому документі термін "азидо" стосується групи  $-N_3$ .

"Ізоціанато" група стосується групи "-NCO".

"Тіоціанато" група стосується групи "-CNS".

"Ізоціанато" група стосується групи "-NCS".

"Меркапто" група стосується групи "-SH".

"Карбонільна" група стосується групи C=O.

"S-сульфонамідо" група стосується групи "-SO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)", де R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> може незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). S-сульфонамідо може бути заміщений або незаміщений.

"N-сульфонамідо" група стосується групи "RSO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-", де R і R<sub>A</sub> можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-сульфонамідо може бути заміщений або незаміщений.

"O-карбамільна" група стосується групи "-OC(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)", де R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> може незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). O-карбаміл може бути заміщений або незаміщений.

"N-карбамільна" група стосується групи "ROC(=O)N(R<sub>A</sub>)-", де R і R<sub>A</sub> можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-карбаміл може бути заміщений або незаміщений.

"O-тіокарбамільна" група стосується групи "-OC(=S)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)", де R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> може незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). O-тіокарбаміл може бути заміщений або незаміщений.

"N-тіокарбамільна" група стосується групи "ROC(=S)N(R<sub>A</sub>)-", де R і R<sub>A</sub> можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-тіокарбаміл може бути заміщений або незаміщений.

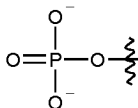
"C-амідо" група стосується групи "-C(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)", де R<sub>A</sub> і R<sub>B</sub> можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). C-амідо може бути заміщений або незаміщений.

"N-амідо" група стосується групи "RC(=O)N(R<sub>A</sub>)-", де R і R<sub>A</sub> можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-амідо може бути заміщений або незаміщений.

Використовуваний у цьому документі термін "атом галогену" або "галоген" означає будь-який з радіостабільних атомів колонки 7 періодичної таблиці елементів, такий як фтор, хлор, бром і йод.

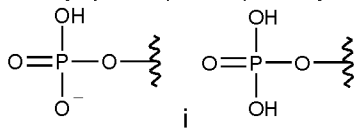
Використовуваний у цьому документі термін "α-амінокислоти" стосується будь-якої амінокислоти (як стандартних, так і нестандартних амінокислот). Приклади придатних α-амінокислот включають, крім іншого, аланін, аспарагін, аспартат, цистеїн, глутамат, глутамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін.

Використовуваний у цьому документі термін "фосфат" використовується в своєму звичайному



сенсі, зрозумілому фахівцям в цій галузі, і включає

разом з його протонованими формами



(наприклад,  $\text{O}=\text{P}(\text{OH})(\text{O}^-)$  і  $\text{O}=\text{P}(\text{O}^-)(\text{OH})$ ).

Там, де число замісників не вказано (наприклад, галогеналкіл), може бути присутнім один або більше замісників. Наприклад, "галогеналкіл" може включати в себе один або більше однакових або різних галогенів. Як інший приклад "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкоксифеніл" може включати одну або більше однакових або різних алкоксигруп, що містять один, два або три атоми.

Використовувані в цьому документі скорочення будь-яких захисних груп, амінокислот та інших сполук, якщо не вказано інше, відповідають їх загальному застосуванню, визнаним скороченням або Комісії IUPAC-IUB з біохімічної номенклатури (див., Biochem. 11:942-944 (1972)).

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки, яка не викликає значущого подразнення в організмі, в який її вводять, і не пригнічує біологічну дію і властивості сполуки. У деяких варіантах здійснення сіль являє собою сіль приєднання кислоти сполуки. Фармацевтичні солі можуть бути отримані в результаті приведення в контакт сполуки з неорганічними кислотами, такими як галогенводневі кислоти (наприклад, соляна кислота або бромистоводнева кислота), сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота. Фармацевтичні солі також можуть бути отримані в результаті

приведення в контакт сполуки з органічною кислотою, такою як аліфатичні або ароматичні карбонові або сульфонові кислоти, наприклад, з мурашиною, оцтовою, бурштиною, молочною, яблучною, винною, лимонною, аскорбіною, ніотиною, метансульфоною, етансульфоною, п-толуолсульфоною, саліциловою або нафталінсульфоною кислотою. Фармацевтичні солі також можуть бути отримані в результаті приведення в контакт сполуки з основою з утворенням солі, такої як солі амонію, сіль лужного металу, наприклад, натрієва сіль або калієва сіль, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцієва або магнієва сіль, сіль органічних основ, таких як дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, трис(гідроксиметил)метиламін, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкіламіни, циклогексиламін, триетаноламін, етилендіамін, і солей амінокислот, таких як аргінін і лізін.

Використані в цій заявці терміни і фрази, а також їх варіації, особливо в поданій формулі винаходу, якщо явно не вказано інше, слід вважати такими, що не обмежують та не мають обмежувального характеру. Як приклади вищезгаданого, вважається, що термін "що включає" означає "що включає, крім іншого", "що охоплює, крім іншого" тощо; використовуваний в цьому документі термін "що містить" являє собою синонім термінів "включаючи", "що включає" або "характеризується" і є таким, що включає або не має обмежувального характеру, і не виключає додаткові невказані елементи або стадії способу; термін "що має" слід інтерпретувати як "що має принаймні"; термін "включає" слід інтерпретувати як "включає, без обмежень"; термін "приклад" використовують для надання прикладів реалізації елемента опису, але не вичерпного або обмежувального їх переліку. Крім того, термін "що містить" слід інтерпретувати як синонім фраз "що має принаймні" або "що включає принаймні". У контексті сполуки, композиції або пристрою термін "що містить" означає, що сполука, композиція або пристрій включає принаймні вказані ознаки або компоненти, але може також включати додаткові ознаки або компоненти.

Відносно застосування по суті будь-яких варіантів множини і/або однини для термінів у цьому документі фахівці в цій галузі можуть змінювати множину на однину і/або однину на множину відповідно до вимог контексту і/або сфери застосування. У цьому документі різні перестановки однини/множини можуть бути викладені явно для ясності. Вживання однини не виключає множини.

Слід розуміти, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці, що має один або більше хіральних центрів, кожен центр може незалежно мати R-конфігурацію, або S-конфігурацію, або їх суміш, якщо абсолютна стехіометрія не вказано явним чином. Отже, запропоновані в цьому документі сполуки можуть бути енантіомерно чистими, енантіомерно збагаченими, можуть являти собою рацемічну суміш, можуть бути діастереоізомерно чистими, діастереоізомерно збагаченими або можуть являти собою стереоізомеричну суміш. Крім того, слід розуміти, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці, що має один або більше подвійних зв'язків, що створюють геометричні ізомери, які можуть бути позначені як E або Z, кожен подвійний зв'язок може незалежно являти собою E або Z або їх суміш. Аналогічно слід розуміти, що в будь-якій описаній сполуці також передбачається включення всіх таутомерних форм.

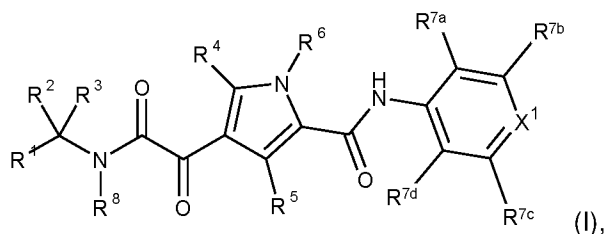
Слід розуміти, що при наявності незаповнених валентностей в описаних в цьому документі сполуках ці валентності слід заповнювати атомами водню або його ізотопами, наприклад воднем-1 (протієм) і воднем-2 (дейтерієм).

Слід розуміти, що сполуки, описані в цьому документі, можуть бути ізотопно міченими. Заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може забезпечувати певні переваги при лікуванні завдяки більшій метаболічній стабільності, такі як, наприклад, більший період напіввиведення *in vivo* або потреба в меншій дозі. Кожен хімічний елемент, представлений в структурі сполуки, може включати будь-який ізотоп вказаного елемента. Наприклад, в структурі сполуки може бути явно описаний атом водню або його присутність в структурі сполуки може матися на увазі. У будь-якому місці сполуки, в якому може бути присутнім атом водню, атом водню може являти собою будь-який ізотоп водню, включаючи, без обмежень, водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій). Отже, в цьому документі посилання на сполуку охоплює всі потенційні ізотопні форми, якщо з контексту явно не впливає інше.

Якщо запропонований діапазон значень, слід розуміти, що в варіанти здійснення включені верхня і нижня межі, а також будь-яке проміжне значення між верхньою і нижньою межами.

Сполуки

Деякі варіанти здійснення, розкриті в цьому документі, стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі:



де: R<sup>1</sup> може являти собою незаміщений або заміщений С<sub>2</sub> алкеніл, незаміщений або заміщений С<sub>2</sub> алкініл, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл, незаміщений або заміщений моноциклічний гетероарил, незаміщений або заміщений біциклічний гетероарил або незаміщений або заміщений моноциклічний гетероцикліл, причому якщо С<sub>2</sub> алкеніл, С<sub>2</sub> алкініл і моноциклічний гетероарил заміщені, С<sub>2</sub> алкеніл, С<sub>2</sub> алкініл та моноциклічний гетероарил можуть незалежно бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, незаміщеного С<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> галогеналкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> гідроксиалкілу, незаміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу та гідрокси-заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть незалежно бути вибрані з водню, незаміщеного або заміщеного С<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> галогеналкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> гідроксиалкілу та незаміщеного С<sub>1-5</sub> алкоксиалкілу, де якщо моноциклічний С<sub>3-6</sub> циклоалкіл та моноциклічний 3-6 гетероцикліл заміщені, моноциклічний С<sub>3-6</sub> циклоалкіл і моноциклічний 3-6 гетероцикліл можуть незалежно бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену або гідрокси, та де якщо С<sub>1-4</sub> алкіл заміщений, С<sub>1-4</sub> алкіл заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з фосфату, О-зв'язаної α-амінокислоти та О-карбоксі; або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, де якщо С<sub>3-6</sub> циклоалкіл і 3-6-членний гетероцикліл заміщені, С<sub>3-6</sub> циклоалкіл та 3-6-членний гетероцикліл можуть бути незалежно заміщені 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену та гідрокси; R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> можуть незалежно являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл, дейтерований С<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений С<sub>2-4</sub> алкеніл; R<sup>6</sup> може являти собою водень, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл, дейтерований С<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений С<sub>3-4</sub> алкеніл; та за умови, що принаймні один із R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> не являє собою водень; або R<sup>5</sup> може являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений С<sub>2-4</sub> алкеніл; та R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця; X<sup>1</sup> може являти собою CR<sup>A</sup> або N (азот); R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> та R<sup>7d</sup> можуть незалежно являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл, ціано або незаміщений С<sub>1-4</sub> алкокси; R<sup>8</sup> може являти собою водень, -CH<sub>2</sub>OC(=O)-(незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл), -CH<sub>2</sub>OC(=O)-O(незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл), -CH<sub>2</sub>-(α-амінокислота) або -CH<sub>2</sub>-фосфат; та R<sup>A</sup> може являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл або ціано.

Різні групи можуть бути приєднані до пірольного кільця формули (I). Як описано у цьому документі, пірольне кільце може мати водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл, дейтерований С<sub>1-4</sub> алкіл та/або незаміщений С<sub>2-4</sub> алкеніл, приєднаний за умови, що принаймні один із R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> не являє собою водень. Приклади С<sub>1-4</sub> алкілів включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил і трет-бутил. У деяких варіантах здійснення один із R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> може являти собою галоген або незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл та/або R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах здійснення кожний із R<sup>4</sup> та/або R<sup>5</sup> може незалежно являти собою галоген або незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл та/або R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. У ще одних варіантах здійснення кожний із R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> може незалежно являти собою галоген або незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. У ще одних варіантах здійснення один з R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл та один з R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>3-4</sub> алкеніл. Якщо один із R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> являє собою дейтерований С<sub>1-4</sub> алкіл, один або більше атомів водню С<sub>1-4</sub> алкілу може бути замінений дейтеріями. Наприклад, один із R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> може являти собою CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>, CH(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. У деяких варіантах здійснення один із R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> може являти собою дейтерований С<sub>1-4</sub> алкіл, а інші два з R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> можуть являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл.

У деяких варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою водень; R<sup>5</sup> може являти собою водень; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою галоген; R<sup>5</sup> може являти собою водень; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. У ще одних варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою водень; R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. У ще одних варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою водень; R<sup>5</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>3-4</sub> алкеніл.

У деяких варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою водень; R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>6</sup> може являти собою водень. В інших варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою водень; R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>6</sup> може являти собою водень. У ще одних варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою галоген; R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>6</sup> може являти собою водень. У ще одних варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл; R<sup>5</sup> може являти собою водень; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. У деяких варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл; R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл; R<sup>5</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл. У ще одних варіантах здійснення, якщо R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та/або R<sup>6</sup> являють собою незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл може являти собою метил. Наприклад, кожний з R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> може являти собою метил. У ще одних варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою водень; та кожний з R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> може являти собою

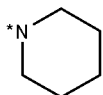
незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. У деяких варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою галоген; та кожний з R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах здійснення R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та кожний з R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. У ще одних варіантах здійснення кожний з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> може являти собою водень; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. У ще одних варіантах здійснення R<sup>4</sup> може являти собою водень; R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. У деяких варіантах здійснення кожен з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>6</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. В інших варіантах здійснення кожний з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл; та R<sup>6</sup> може являти собою дейтерований C<sub>1-4</sub> алкіл, такий як CD<sub>3</sub>.

Як передбачено в цьому документі, у деяких варіантах здійснення R<sup>5</sup> може являти собою водень, галоген, незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений C<sub>2-4</sub> алкеніл; та R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця. Наприклад, R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup>



можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного

або незаміщеного або



заміщеного , де N\* означає атом азоту піролілу формули (I). У деяких варіантах здійснення R<sup>5</sup> може являти собою водень; та R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця, наприклад, описаних у цьому документі. В інших варіантах здійснення R<sup>5</sup> може являти собою галоген; та R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця, наприклад, описаних у цьому документі. У ще одних варіантах здійснення R<sup>5</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл; та R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця, наприклад, описаних у цьому документі. У ще одних варіантах здійснення R<sup>5</sup> може являти собою незаміщений C<sub>2-4</sub> алкеніл; та R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця, наприклад, описаних у цьому документі.

6-членне ароматичне кільце, яке містить X<sup>1</sup>, може являти собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений піридин. Якщо X<sup>1</sup> являє собою CR<sup>A</sup>, 6-членне кільце може являти собою необов'язково заміщений феніл. 6-членне ароматичне кільце може являти собою необов'язково заміщений піридин, якщо X<sup>1</sup> являє собою N (азот). Як описано у цьому документі, 6-членне ароматичне кільце, яке містить X<sup>1</sup>, може бути заміщене. Якщо воно заміщене, феніл та/або піридин може бути заміщений 1, 2 або 3 або більше разів. Заміщене фенільне кільце може бути заміщене у пара-положенні. Додатково або альтернативно фенільне кільце може бути заміщене у мета-положенні. У деяких варіантах здійснення фенільне кільце може являти собою заміщений в орто-положенні.

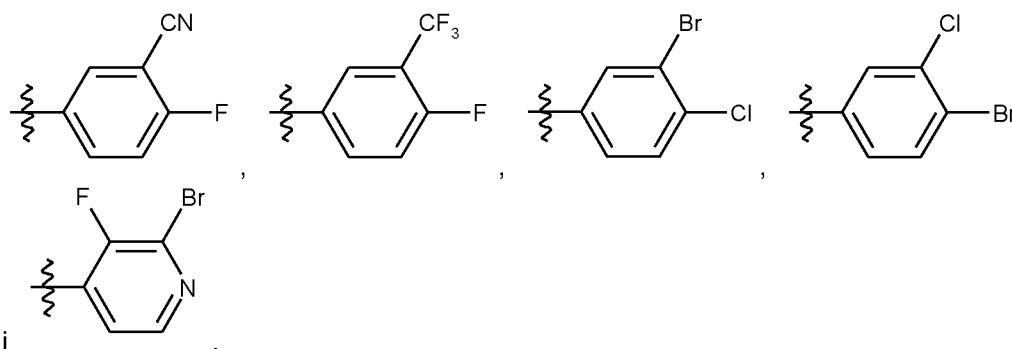
У деяких варіантах здійснення X<sup>1</sup> може являти собою СН. В інших варіантах здійснення X<sup>1</sup> може являти собою CR<sup>A</sup>. Якщо X<sup>1</sup> являє собою CR<sup>A</sup>, R<sup>A</sup> може являти собою неводневу групу. Наприклад, у деяких варіантах здійснення R<sup>A</sup> може являти собою галоген (наприклад, F, Cl або Br). В інших варіантах здійснення R<sup>A</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл. Придатні C<sub>1-4</sub> галогеналкіли включають, крім іншого, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHClF і CCl<sub>3</sub>. У ще одних варіантах здійснення R<sup>A</sup> може являти собою ціано. У ще одних варіантах здійснення R<sup>A</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси. Приклади C<sub>1-4</sub> алкокси включають метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси та трет-бутокси.

Як описано у цьому документі, R<sup>7b</sup> і R<sup>7c</sup> можуть являти собою водень. Як і у випадку R<sup>A</sup>, R<sup>7b</sup> і R<sup>7c</sup> можуть являти собою неводневу групу, таку як галоген, незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл, ціано та незаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси. У деяких варіантах здійснення R<sup>7b</sup> може являти собою водень. В інших варіантах здійснення R<sup>7b</sup> може являти собою галоген (наприклад, F, Cl або Br). У ще одних варіантах здійснення R<sup>7b</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл, такий як описані в цьому винаході та включаючи -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> та -CH<sub>2</sub>F. У ще одних варіантах здійснення R<sup>7b</sup> може являти собою ціано. У деяких варіантах здійснення R<sup>7b</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси, такий як описані в цьому документі. У деяких варіантах здійснення R<sup>7c</sup> може являти собою водень. В інших варіантах здійснення R<sup>7c</sup> може являти собою галоген, наприклад, F, Cl або Br. У ще одних варіантах здійснення R<sup>7c</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл, наприклад, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHClF та -CCl<sub>3</sub>. У ще одних варіантах здійснення R<sup>7c</sup> може являти собою ціано. У деяких варіантах здійснення R<sup>7c</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси, наприклад, метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси.

Як і у випадку інших положень на 6-членному ароматичному кільці, яке містить X<sup>1</sup>, R<sup>7a</sup> та/або R<sup>7d</sup> може являти собою водень або неводневу групу. У деяких варіантах здійснення R<sup>7a</sup> може являти собою водень. В інших варіантах здійснення R<sup>7a</sup> може являти собою галоген, наприклад, F, Cl або Br.

У ще одних варіантах здійснення  $R^{7a}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  галогеналкіл, наприклад,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHClF$  та  $-CCl_3$ . У ще одних варіантах здійснення  $R^{7a}$  може являти собою ціано. У деяких варіантах здійснення  $R^{7a}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкокси, включаючи, крім іншого, описані у цьому документі. У деяких варіантах здійснення  $R^{7d}$  може являти собою водень. В інших варіантах здійснення  $R^{7d}$  може являти собою галоген (наприклад, F, Cl або Br). У ще одних варіантах здійснення  $R^{7d}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  галогеналкіл, включаючи, але без обмеження,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHClF$  и  $-CCl_3$ . У ще одних варіантах здійснення  $R^{7d}$  може являти собою ціано. У деяких варіантах здійснення  $R^{7d}$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкокси. Наприклад,  $R^{7d}$  може являти собою наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси або трет-бутокси.

У деяких варіантах здійснення  $R^A$  може являти собою неводневу групу, як описано у цьому документі; та  $R^{7b}$  або  $R^{7c}$  може являти собою неводневу групу, як описано у цьому документі. В інших варіантах здійснення  $R^A$  може являти собою неводневу групу, як описано у цьому документі;  $R^{7b}$  або  $R^{7c}$  може являти собою неводневу групу, як описано у цьому документі; та кожний з  $R^{7a}$  і  $R^{7d}$  являє собою водень. У ще одних варіантах здійснення  $R^A$  може являти собою неводневу групу, як описано у цьому документі; один із  $R^{7b}$  та  $R^{7c}$  може являти собою неводневу групу, як описано у цьому документі, а другий з  $R^{7b}$  та  $R^{7c}$  може являти собою водень; та кожний з  $R^{7a}$  і  $R^{7d}$  являє собою водень. Далі представлені приклади 6-членного ароматичного кільця, яке містить  $X^1$ :



У деяких варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть незалежно бути вибрані з водню, незаміщеного або заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, незаміщеного  $C_{1-4}$  галогеналкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, незаміщеного  $C_{1-4}$  гідроксиалкілу та незаміщеного  $C_{1-5}$  алкоксиалкілу, де якщо моноциклічний  $C_{3-6}$  циклоалкіл та моноциклічний 3-6 гетероцикліл заміщені, моноциклічний  $C_{3-6}$  циклоалкіл і моноциклічний 3-6 гетероцикліл можуть незалежно бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену або гідрокси, та де якщо  $C_{1-4}$  алкіл заміщений,  $C_{1-4}$  алкіл заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з фосфату, O-зв'язаної  $\alpha$ -аміно кислоти та O-карбоксі. В інших варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  і  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, де якщо  $C_{3-6}$  циклоалкіл і 3-6-членний гетероцикліл заміщені,  $C_{3-6}$  циклоалкіл та 3-6-членний гетероцикліл незалежно заміщені 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та гідрокси.

Замісники для  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути однаковими або різними, або  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  і  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу. У деяких варіантах здійснення кожен з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою водень. В інших варіантах здійснення кожний з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл. Приклади придатних незаміщених  $C_{1-4}$  алкілів описані у цьому документі. Наприклад, кожний з  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою метил.

Як описано у цьому документі,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути різними. Наприклад, один з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл, незаміщений  $C_{1-4}$  галогеналкіл, незаміщений або заміщений моноциклічний  $C_{3-6}$  циклоалкіл, незаміщений або заміщений моноциклічний 3-6-членний гетероцикліл, незаміщений  $C_{1-4}$  гідроксиалкіл та незаміщений  $C_{1-5}$  алкоксиалкіл. У деяких варіантах здійснення один із  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил та трет-бутил. В інших варіантах здійснення один із  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  галогеналкіл. Приклади  $C_{1-4}$  галогеналкілів описані у цьому документі та включають, крім іншого,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHClF$  та  $-CCl_3$ . У ще одних варіантах здійснення один із  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  та  $R^3$  може являти

собою незаміщений або заміщений моноциклічний  $C_{3-6}$  циклоалкіл. Наприклад, один із  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою незаміщений циклопропіл, незаміщений циклобутил, незаміщений циклопентил та незаміщений циклогексил; або один із  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою заміщений циклопропіл, заміщений циклобутил, заміщений циклопентил та заміщений циклогексил. У разі заміщення заміщений моноциклічний  $C_{3-6}$  циклоалкіл може бути заміщений 1, 2 або 3 або більше разів замісником, незалежно вибраним з галогену (F, Cl або Br) та гідрокси. У деяких варіантах здійснення заміщений моноциклічний  $C_{3-6}$  циклоалкіл може бути заміщений 1 або 2 галогенами. Наприклад, один із  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою

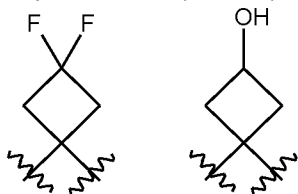


водень; а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою . У інших варіантах здійснення один із  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою незаміщений або заміщений моноциклічний 3-6-членний гетероцикліл. Різні моноциклічні 3-6-членні гетероцикліли придатні для  $R^2/R^3$ . У деяких варіантах здійснення один із  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  гідроксиалкіл. Наприклад, один з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою  $-CH_2OH$ . В інших варіантах здійснення один із  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою водень; а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-5}$  алкоксиалкіл. Приклади незаміщених  $C_{1-5}$  алкоксиалкілів включають  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$  та  $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ .

Фрагмент проліків може бути присутній на одному з  $R^2$  та  $R^3$ . У деяких варіантах здійснення один із  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл (наприклад, метил); а другий з  $R^2$  та  $R^3$  може являти собою заміщений  $C_{1-4}$  алкіл, де  $C_{1-4}$  алкіл заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фосфату, О-зв'язаної  $\alpha$ -амінокислоти та О-карбоксі. Придатні  $\alpha$ -амінокислоти описані в цьому документі та включають, крім іншого, аланін, аспарагін, аспартат, цистеїн, глутамат, глутамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін. Використовуваний у цьому документі термін «О-зв'язана  $\alpha$ -амінокислота» стосується  $\alpha$ -амінокислоти, яка приєднана до вказаного фрагмента через гідрокси від його групи карбонової кислоти в основному ланцюзі. Якщо  $\alpha$ -амінокислота приєднана до О-зв'язаної  $\alpha$ -амінокислоти, водень, який є частиною гідрокси-групи з її групи карбонової кислоти основного ланцюга, відсутній, а  $\alpha$ -амінокислота приєднана за допомогою кисню. У деяких варіантах здійснення О-зв'язана  $\alpha$ -амінокислота, заміщена на  $C_{1-4}$  алкілі  $R^2$  або  $R^3$ , може являти собою О-зв'язану-L- $\alpha$ -амінокислоту. В інших варіантах здійснення О-зв'язана  $\alpha$ -амінокислота, заміщена на  $C_{1-4}$  алкілі  $R^2$  або  $R^3$ , може являти собою О-зв'язану-D- $\alpha$ -амінокислоту. Приклади О-зв'язаних  $\alpha$ -амінокислот показані тут по відношенню до  $R^8$ . Як інший приклад фрагменту проліків, який може бути присутній на заміщеному  $C_{1-4}$  алкілі  $R^2$  або  $R^3$ , являє собою О-карбоксі. У деяких варіантах здійснення один із  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл (наприклад, метил); а другий з  $R^2$  і  $R^3$  може являти собою заміщений О-карбоксі  $C_{1-4}$  алкіл. Наприклад, О-карбоксі заміщений  $C_{1-4}$  алкіл може мати структуру  $-(CH_2)_4-OC(=O)$ (незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл). Як описано у цьому документі,  $C_{1-4}$  алкіл  $R^2$  або  $R^3$  може бути заміщений фосфатом. Наприклад, якщо  $R^2$  або  $R^3$  являють собою заміщений фосфатом  $C_{1-4}$ ,  $R^2$  або  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-O-P(=O)(O^-)_2$  або  $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ .

Як описано у цьому документі,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу заміщені,  $C_{3-6}$  циклоалкіл і 3-6-членний гетероцикліл незалежно заміщені 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та гідрокси. У деяких варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу. В інших варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням заміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу.  $C_{3-6}$  циклоалкіл може являти собою незаміщений або заміщений циклопропіл, незаміщений або заміщений циклобутил, незаміщений або заміщений циклопентил або незаміщений або заміщений циклогексил. Якщо  $C_{3-6}$  циклоалкіл заміщений,  $C_{3-6}$  циклоалкіл може бути заміщений 1, 2 або 3 або більше разів. За наявності 2 або більше замісників всі замісники можуть бути однаковими або принаймні різними замісниками. Наприклад, у деяких варіантах здійснення  $C_{3-6}$  циклоалкіл може бути заміщений 1 або 2 галогенами (наприклад, 1 або 2 замісниками фтору). В інших варіантах здійснення  $C_{3-6}$  циклоалкіл може бути заміщений гідрокси. Приклади  $C_{3-6}$  циклоалкілів включають незаміщений циклопропіл, незаміщений циклобутил, незаміщений циклопентил, незаміщений циклогексил, фтор-заміщений циклопропіл, фтор-заміщений циклобутил, фтор-заміщений циклопентил, фтор-заміщений циклогексил, гідрокси-

заміщений циклопропіл, гідрокси-заміщений циклобутил, гідрокси-заміщений циклопентил, гідрокси-

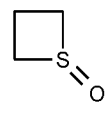


заміщений циклогексил,

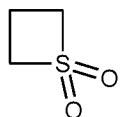
та

У деяких варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу. У деяких варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу. Наприклад,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  і  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного 4-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного 5-членного гетероциклілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 6-членного гетероциклілу. У деяких варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного моноциклічного кисень-вмісного 3-6-членного гетероциклілу. В інших варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого  $R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням незаміщеного моноциклічного азот-вмісного 3-6-членного гетероциклілу. Придатні моноциклічні 3-6-членні гетероцикліли включають, але не обмежуються ними, незаміщений або

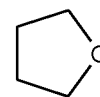
заміщений оксетан, незаміщений або заміщений тістан, незаміщений або заміщений



незаміщений або заміщений

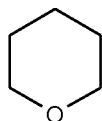


, незаміщений або заміщений

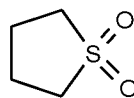


, незаміщений або

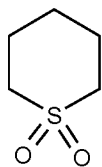
заміщений



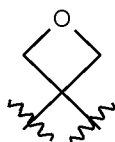
, незаміщений або заміщений



та незаміщений або заміщений



. У деяких варіантах здійснення  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого

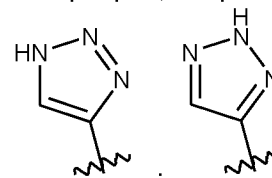


$R^2$  та  $R^3$  приєднані з утворенням

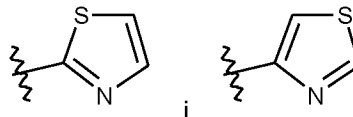
Різні ненасичені замісники може бути присутні на  $R^1$ . Як описано у цьому документі,  $R^1$  може бути заміщений або незаміщений. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений  $C_2$  алкеніл. В інших варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою заміщений  $C_2$  алкеніл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, незаміщеного  $C_{1-4}$  галогеналкілу, незаміщеного  $C_{1-4}$  гідроксиалкілу, незаміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу та гідрокси-заміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений  $C_2$  алкініл. В інших варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою заміщений  $C_2$  алкініл.  $C_2$  алкініл може бути заміщений один раз або більше разів замісником, незалежно вибраним з галогену, незаміщеного  $C_{1-4}$  галогеналкілу, незаміщеного  $C_{1-4}$  гідроксиалкілу, незаміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу та гідрокси-заміщеного моноциклічного  $C_{3-6}$  циклоалкілу. Наприклад,  $C_2$  алкініл може бути заміщений один раз незаміщеним моноциклічним  $C_{3-6}$  циклоалкілом, або  $C_2$  алкініл може бути заміщений один раз незаміщеним  $C_{1-4}$  галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений  $C_{1-4}$  галогеналкіл, наприклад,  $CF_3$ .

Як описано у цьому документі, декілька циклічних фрагментів можуть бути присутні на  $R^1$ . У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений моноциклічний гетероарил. В інших

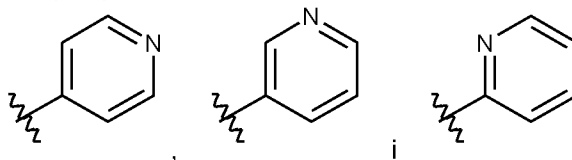
варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою заміщений моноциклічний гетероарил. Декілька придатних моноциклічних гетероарилів описані у цьому документі. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений або заміщений азот-вмісний моноциклічний гетероарил, наприклад,



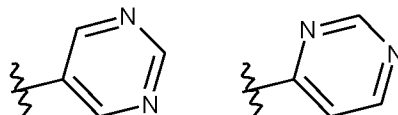
$R^1$  може являти собою незаміщений або заміщений 1,2,3-триазол (такий як



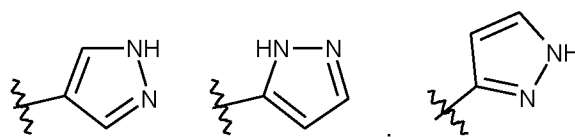
незаміщений або заміщений тіазол (наприклад,



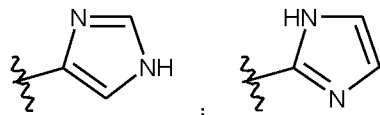
заміщений піридиніл (такий як



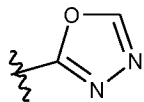
заміщений піримідин (наприклад,



піразол (наприклад,

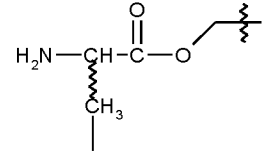


імідазол (такий як

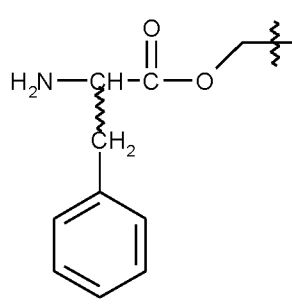
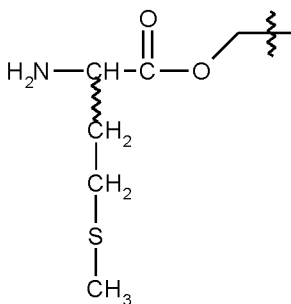
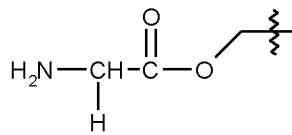
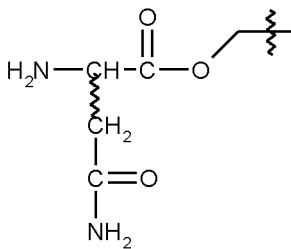
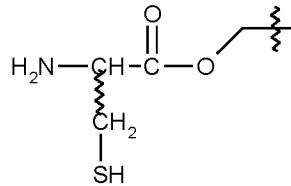
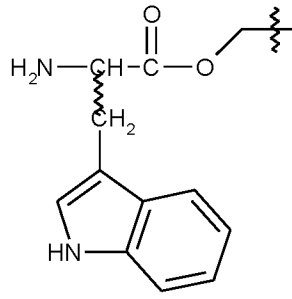
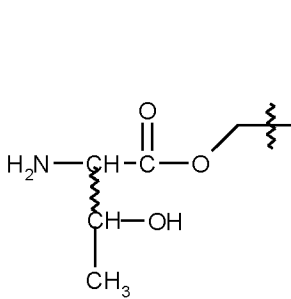
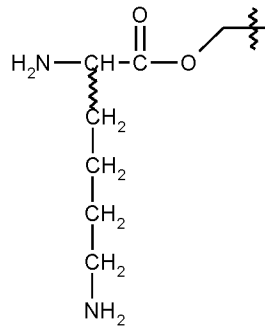
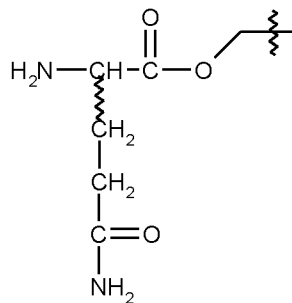
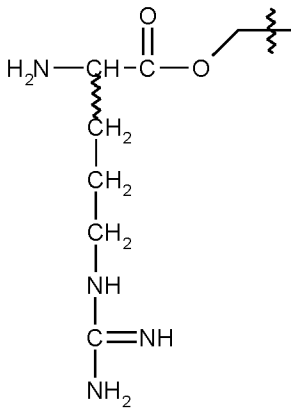
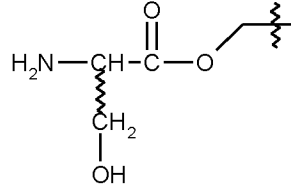
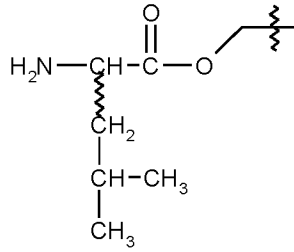
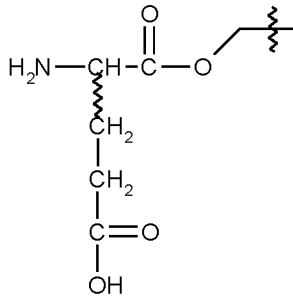


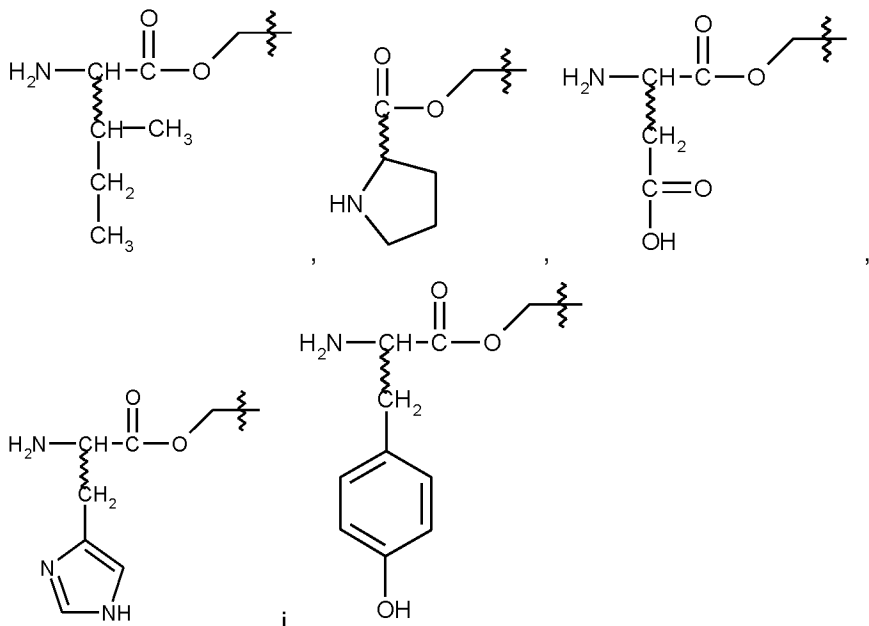
(наприклад, C1=CN=CN1), де кожна з показаних структур може бути незаміщена або заміщена (включаючи ті, де водень на азоті може бути замінений неводневим замісником). У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений біциклічний гетероарил. В інших варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою заміщений біциклічний гетероарил. Приклади біциклічних гетероарилів передбачені у цьому документі та включають бензімідазол. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений моноциклічний гетероциклі. В інших варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою заміщений моноциклічний гетероциклі. Декілька прикладів придатних моноциклічних гетероциклілів описані у цьому документі. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може являти собою незаміщений або заміщений 2-оксо-1H-піридиніл. Якщо циклічні фрагменти  $R^1$  заміщені, можуть бути присутні різні замісники. Приклади замісників, які можуть бути присутні на моноциклічному гетероарилі  $R^1$ , включають наступні: незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл, незаміщений циклопропіл та незаміщений циклобутил.

Декілька замісників можуть бути присутні на  $R^8$ . У деяких варіантах здійснення  $R^8$  може являти собою водень. В інших варіантах здійснення  $R^8$  може являти собою  $-CH_2OC(=O)-$  (незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл). Наприклад,  $R^8$  може являти собою півалоїлоксиметил (ПОМ). В інших варіантах здійснення  $R^8$  може являти собою  $-CH_2OC(=O)-O-$  (незаміщений  $C_{1-4}$  алкіл), наприклад, ізопропілоксикарбонілоксиметил (ПОС). У ще одних варіантах здійснення  $R^8$  може являти собою  $-CH_2-$  ( $\alpha$ -амінокислота). Придатні  $\alpha$ -амінокислоти включають, крім іншого, аланін, аспарагін, аспарат, цистеїн, глутамат, глутамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін. Якщо  $R^8$  містить  $\alpha$ -амінокислоту, фрагмент карбонової кислоти являє собою частину, приєднану до  $-CH_2-CH_2-$  ( $\alpha$ -амінокислоти), і водень

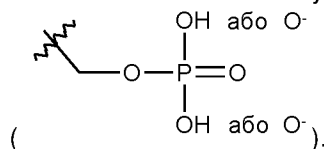


карбонової кислоти не присутній. Як деякі приклади, R<sup>8</sup> може являти собою





У деяких варіантах здійснення  $\alpha$ -амінокислота  $-\text{CH}_2-(\alpha\text{-амінокислота})$  R<sup>8</sup> може являти собою L-амінокислоту. В інших варіантах здійснення  $\alpha$ -амінокислота  $-\text{CH}_2-(\alpha\text{-амінокислота})$  R<sup>8</sup> може являти собою D-амінокислоту. У деяких варіантах здійснення R<sup>8</sup> може являти собою  $-\text{CH}_2$ -фосфат



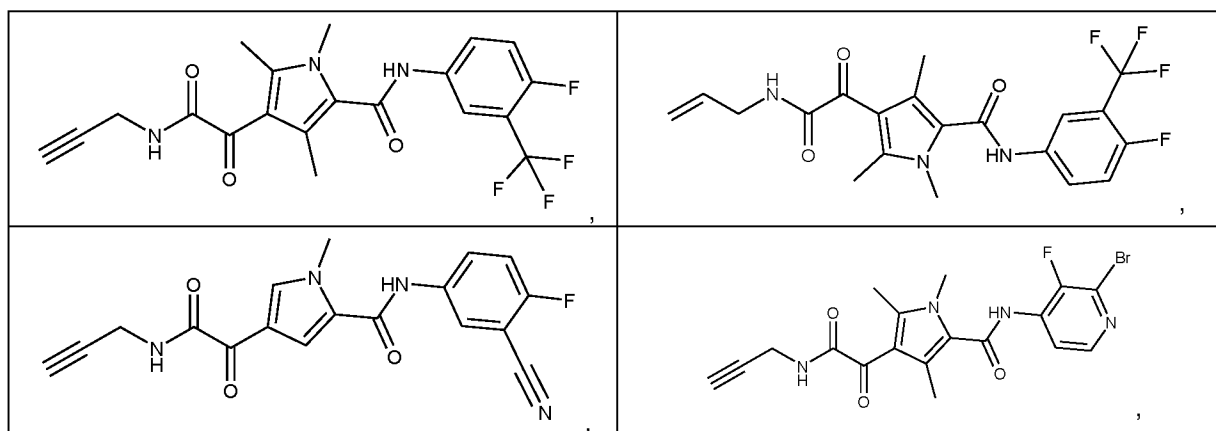
Сполуки формули (I) разом з їх фармацевтично прийнятними солями можуть мати різні структури. У деяких варіантах здійснення R<sup>1</sup> може являти собою незаміщений або заміщений C<sub>2</sub> алкеніл, незаміщений або заміщений C<sub>2</sub> алкініл, незаміщений або заміщений моноциклічний гетероарил, незаміщений або заміщений біциклічний гетероарил або незаміщений або заміщений моноциклічний гетероцикліл, причому якщо C<sub>2</sub> алкеніл, C<sub>2</sub> алкініл, незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл і моноциклічний гетероарил заміщені, C<sub>2</sub> алкеніл, C<sub>2</sub> алкініл та моноциклічний гетероарил незалежно заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, незаміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, незаміщеного C<sub>1-4</sub> гідроксиалкілу, незаміщеного моноциклічного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу та гідрокси-заміщеного моноциклічного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть незалежно бути вибрані з водню, незаміщеного або заміщеного C<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного C<sub>3-6</sub> циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, незаміщеного C<sub>1-4</sub> гідроксиалкілу та незаміщеного C<sub>1-5</sub> алкоксиалкілу, де якщо моноциклічний C<sub>3-6</sub> циклоалкіл та моноциклічний 3-6 гетероцикліл заміщені, моноциклічний C<sub>3-6</sub> циклоалкіл і моноциклічний 3-6 гетероцикліл незалежно заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену або гідрокси, та де якщо C<sub>1-4</sub> алкіл заміщений, C<sub>1-4</sub> алкіл заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з фосфату, O-зв'язаної  $\alpha$ -амінокислоти та O-карбоксі, та за умови, що принаймні один із R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> не являє собою водень; R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> можуть незалежно являти собою водень, галоген, незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, дейтерований C<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений C<sub>2-4</sub> алкеніл; R<sup>6</sup> може являти собою водень, незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, дейтерований C<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений C<sub>3-4</sub> алкеніл; та за умови, що принаймні один із R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> не являє собою водень; X<sup>1</sup> може являти собою CR<sup>A</sup> або N; R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> та R<sup>7d</sup> можуть незалежно являти собою водень, галоген, незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл, ціано або незаміщений C<sub>1-4</sub> алкокси; R<sup>8</sup> може являти собою водень,  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$  (незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл),  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-\text{O}$  (незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл),  $-\text{CH}_2-(\alpha\text{-амінокислота})$  або  $-\text{CH}_2$ -фосфат; та R<sup>A</sup> може являти собою водень, галоген, незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл або ціано. У цьому абзаці, якщо принаймні один із R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> не являє собою водень, для R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> передбачені наступні варіанти: (1) кожний з R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> може являти собою незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл, наприклад, метил, (2) C<sub>1-4</sub> алкіл, заміщений фосфатом, O-зв'язану  $\alpha$ -амінокислоту або O-карбоксі (наприклад,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$  (незаміщений C<sub>1-4</sub> алкіл), (3) незаміщений C<sub>1-4</sub> галогеналкіл (наприклад, CF<sub>3</sub>), (4) незаміщений циклопропіл та (5) незаміщений C<sub>1-4</sub> гідроксиалкіл (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

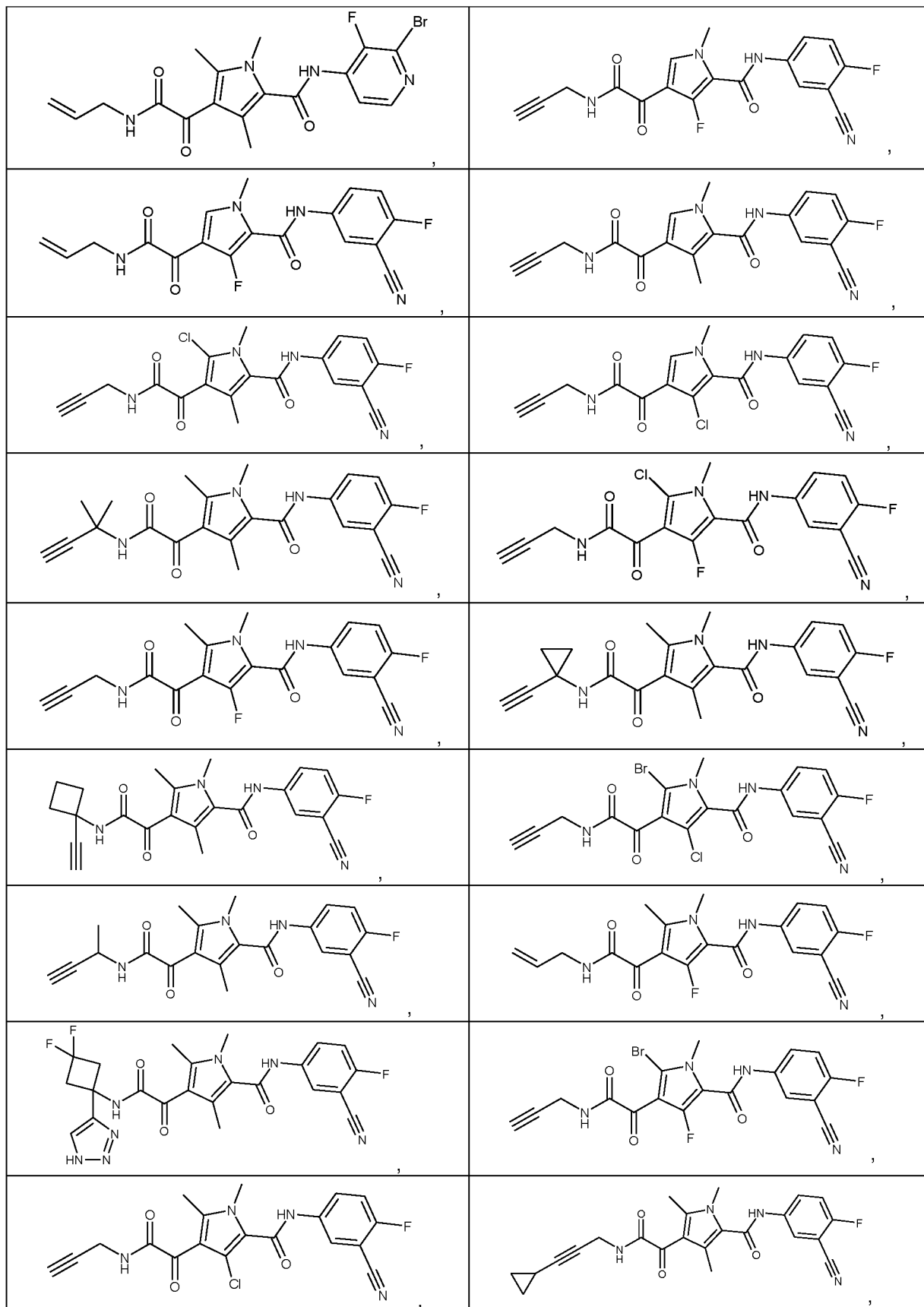
В інших варіантах здійснення R<sup>1</sup> може являти собою незаміщений або заміщений C<sub>2</sub> алкеніл, незаміщений або заміщений C<sub>2</sub> алкініл, незаміщений або заміщений моноциклічний гетероарил, незаміщений або заміщений біциклічний гетероарил або незаміщений або заміщений моноциклічний

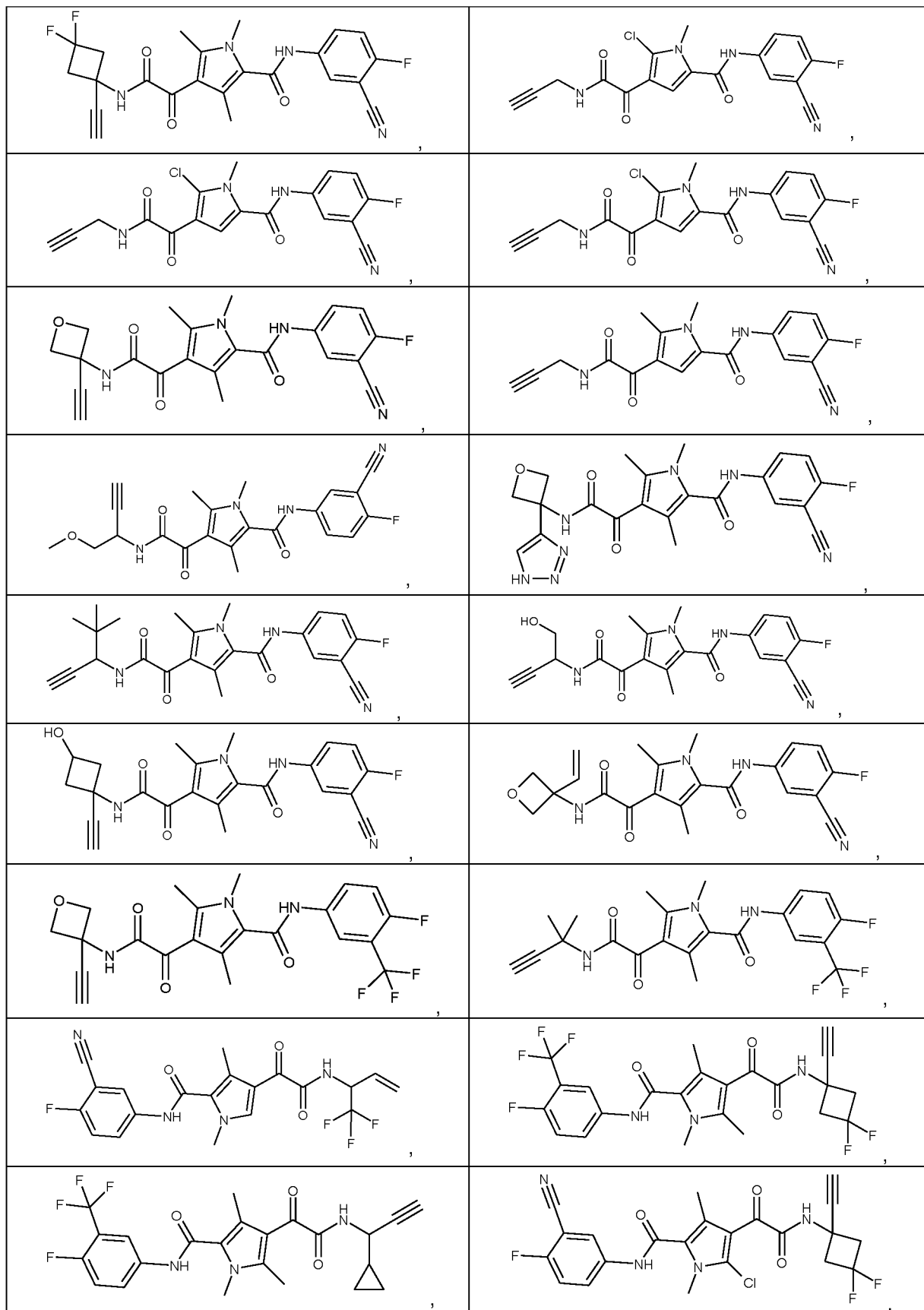
гетероциклі, причому якщо С<sub>2</sub> алкеніл, С<sub>2</sub> алкініл, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл і моноциклічний гетероарил заміщені, С<sub>2</sub> алкеніл, С<sub>2</sub> алкініл та моноциклічний гетероарил незалежно заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, незаміщеного С<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> галогеналкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> гідроксиалкілу, незаміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу та гідрокси-заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, де якщо С<sub>3-6</sub> циклоалкіл і 3-6-членний гетероцикліл заміщені, С<sub>3-6</sub> циклоалкіл та 3-6-членний гетероцикліл незалежно заміщені 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену та гідрокси; R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> можуть незалежно являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл, дейтерований С<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений С<sub>2-4</sub> алкеніл; R<sup>6</sup> може являти собою водень, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл, дейтерований С<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений С<sub>3-4</sub> алкеніл; та за умови, що принаймні один із R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> не являє собою водень; X<sup>1</sup> може являти собою CR<sup>A</sup> або N; R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> та R<sup>7d</sup> можуть незалежно являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл, ціано або незаміщений С<sub>1-4</sub> алкокси; R<sup>8</sup> може являти собою водень, -CH<sub>2</sub>OC(=O)-(незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл), -CH<sub>2</sub>OC(=O)-O(незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл), -CH<sub>2</sub>-(α-амінокислота) або -CH<sub>2</sub>-фосфат; та R<sup>A</sup> може являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл або ціано. Як описано у цьому документі, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> приєднані з утворенням незаміщеного циклобутилу, фтор-заміщеного циклобутилу, гідрокси-заміщеного циклобутилу або незаміщеного оксетану.

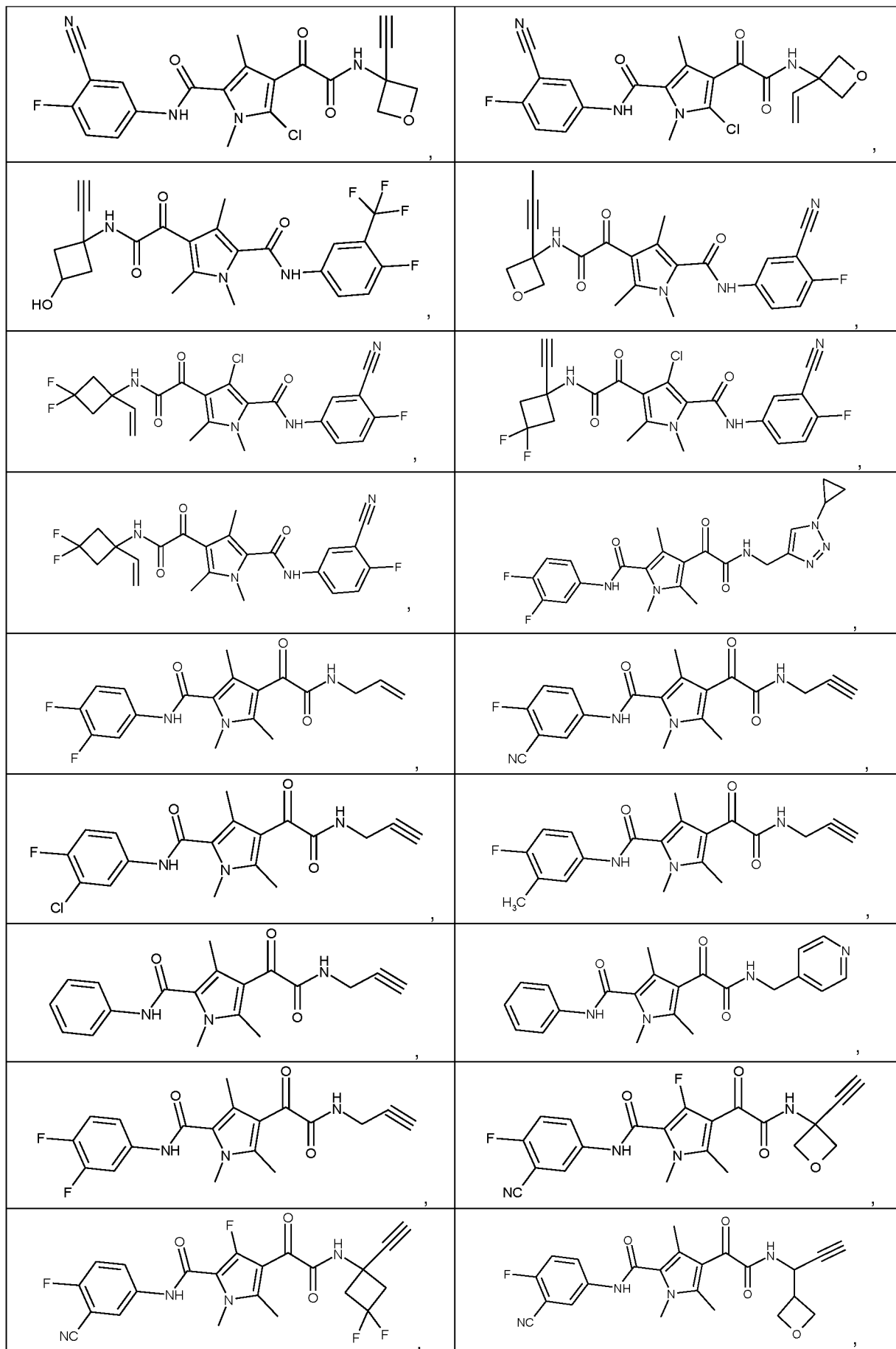
У ще одних варіантах здійснення R<sup>1</sup> може являти собою незаміщений або заміщений С<sub>2</sub> алкеніл, незаміщений або заміщений С<sub>2</sub> алкініл, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл, незаміщений або заміщений моноциклічний гетероарил, незаміщений або заміщений біциклічний гетероарил або незаміщений або заміщений моноциклічний гетероцикліл, причому якщо С<sub>2</sub> алкеніл, С<sub>2</sub> алкініл і моноциклічний гетероарил заміщені, С<sub>2</sub> алкеніл, С<sub>2</sub> алкініл та моноциклічний гетероарил можуть незалежно бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, незаміщеного С<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> галогеналкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> гідроксиалкілу, незаміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу та гідрокси-заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть незалежно бути вибрані з водню, незаміщеного або заміщеного С<sub>1-4</sub> алкілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> галогеналкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, незаміщеного С<sub>1-4</sub> гідроксиалкілу та незаміщеного С<sub>1-5</sub> алкоксиалкілу, де якщо моноциклічний С<sub>3-6</sub> циклоалкіл та моноциклічний 3-6 гетероцикліл заміщені, моноциклічний С<sub>3-6</sub> циклоалкіл і моноциклічний 3-6 гетероцикліл можуть незалежно бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену або гідрокси, та де якщо С<sub>1-4</sub> алкіл заміщений, С<sub>1-4</sub> алкіл заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з фосфату, О-зв'язаної α-амінокислоти та О-карбоксі; або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом із атомом вуглецю, до якого R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> приєднані з утворенням незаміщеного або заміщеного моноциклічного С<sub>3-6</sub> циклоалкілу або незаміщеного або заміщеного моноциклічного 3-6-членного гетероциклілу, де якщо С<sub>3-6</sub> циклоалкіл і 3-6-членний гетероцикліл заміщені, С<sub>3-6</sub> циклоалкіл та 3-6-членний гетероцикліл можуть бути незалежно заміщені 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену та гідрокси; R<sup>5</sup> може являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл або незаміщений С<sub>2-4</sub> алкеніл; та R<sup>4</sup> і R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом з утворенням незаміщеного або заміщеного 5-6-членного гетероциклічного кільця; X<sup>1</sup> може являти собою CR<sup>A</sup> або N (азот); R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> та R<sup>7d</sup> можуть незалежно являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл, ціано або незаміщений С<sub>1-4</sub> алкокси; R<sup>8</sup> може являти собою водень, -CH<sub>2</sub>·C(=O)-(незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл), -CH<sub>2</sub>·C(=O)-O(незаміщений С<sub>1-4</sub> алкіл), -CH<sub>2</sub>-(α-амінокислота) або -CH<sub>2</sub>-фосфат; та R<sup>A</sup> може являти собою водень, галоген, незаміщений С<sub>1-4</sub> галогеналкіл або ціано.

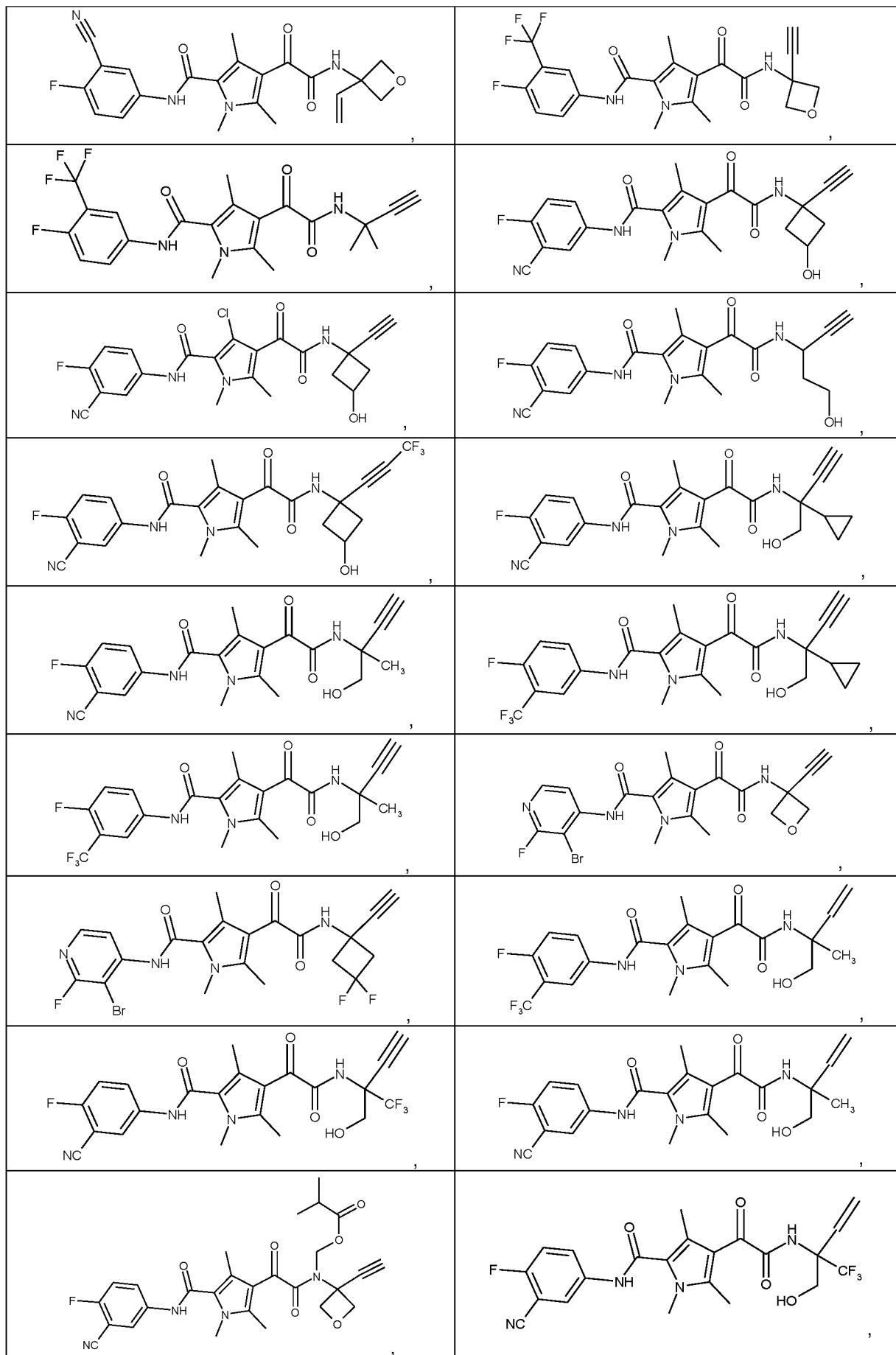
Приклади сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі включають наступні:

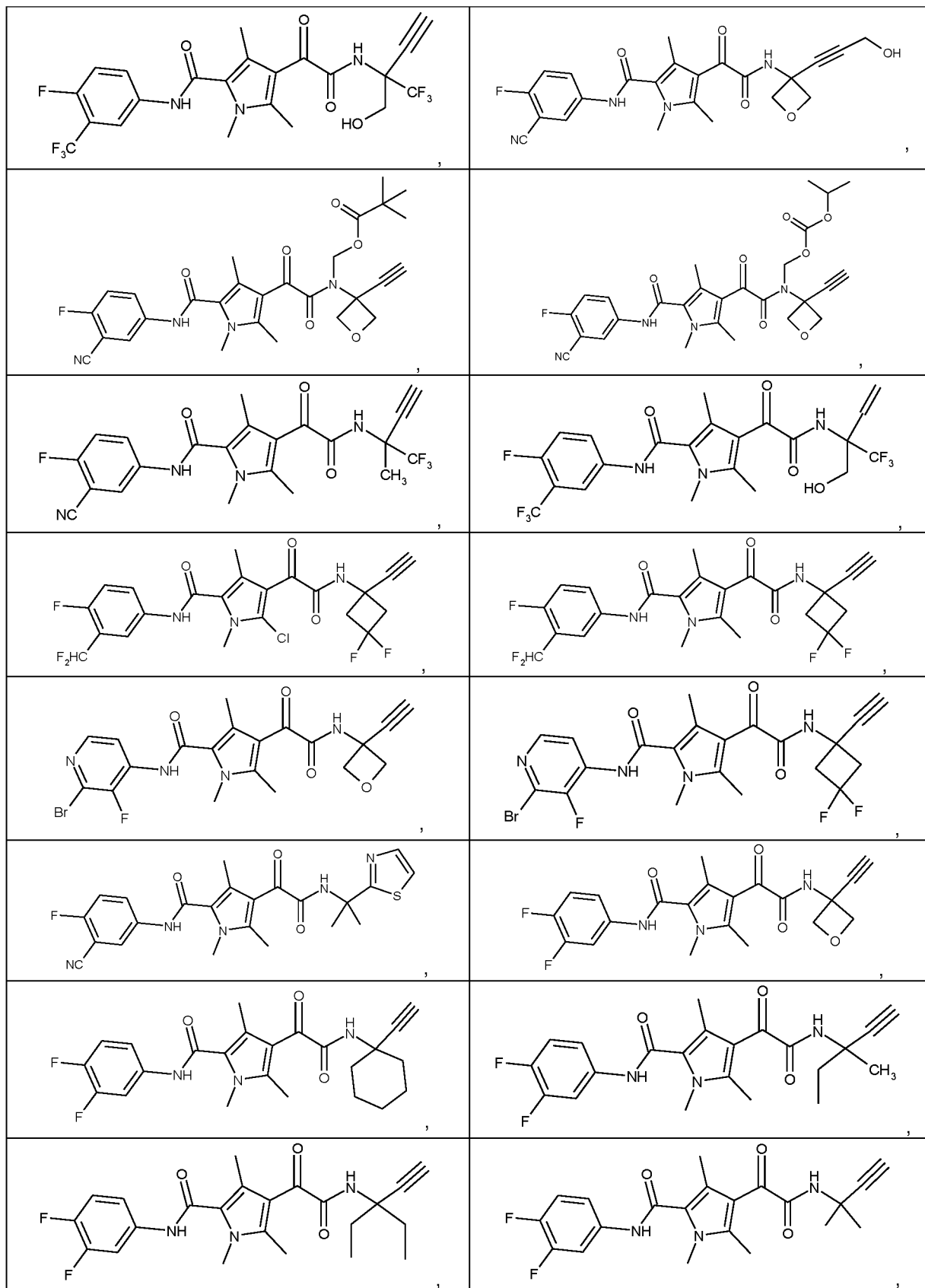


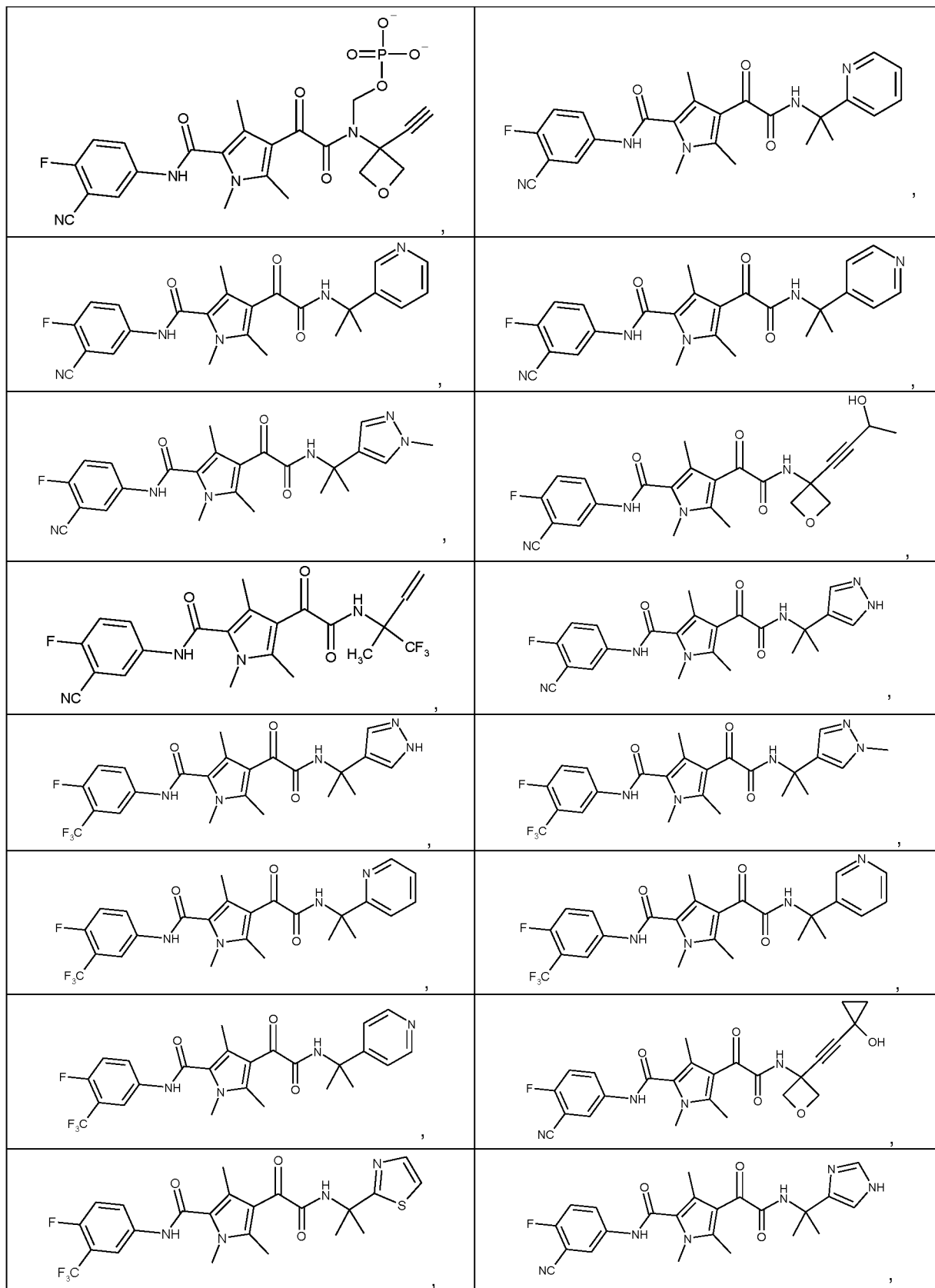


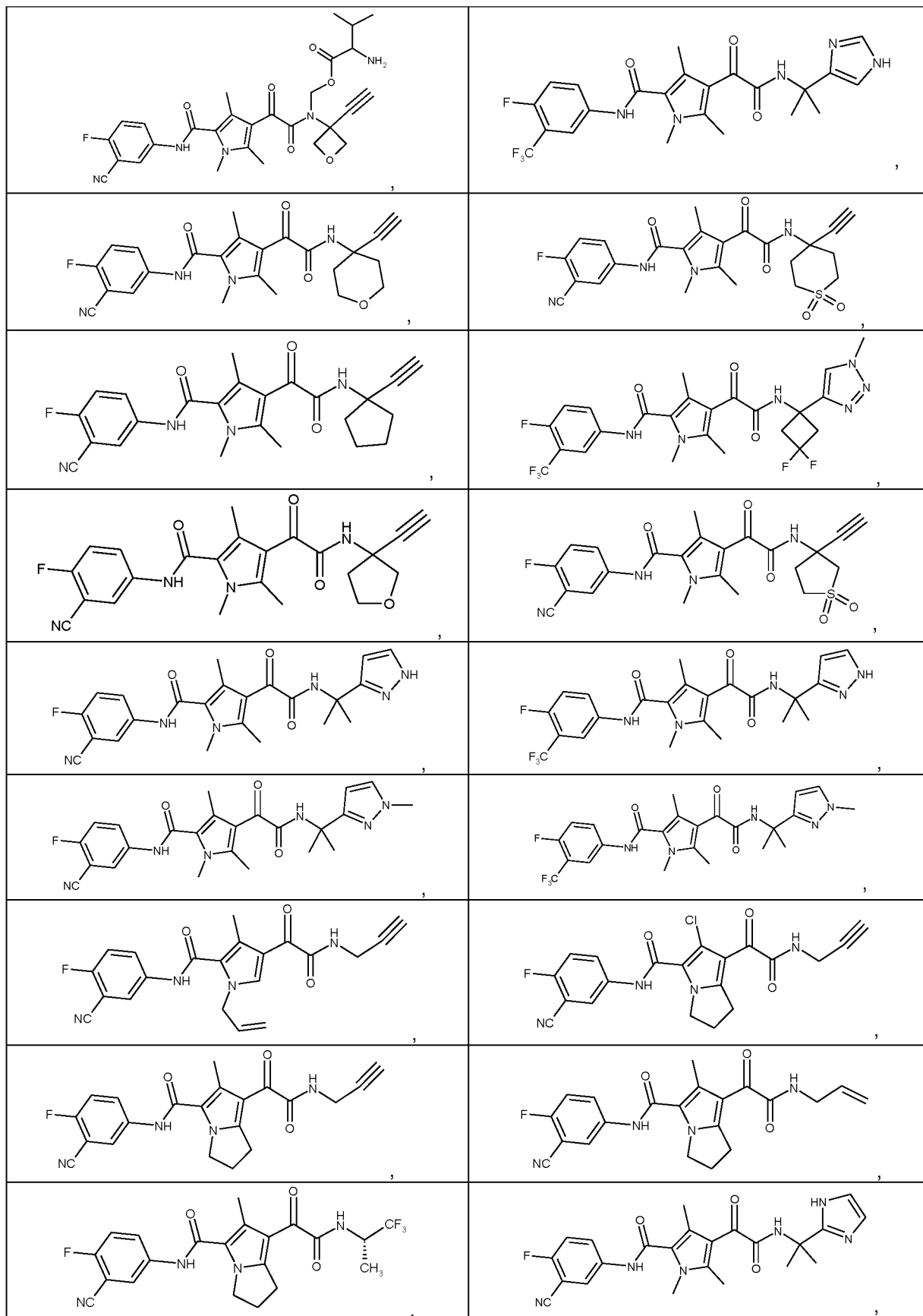


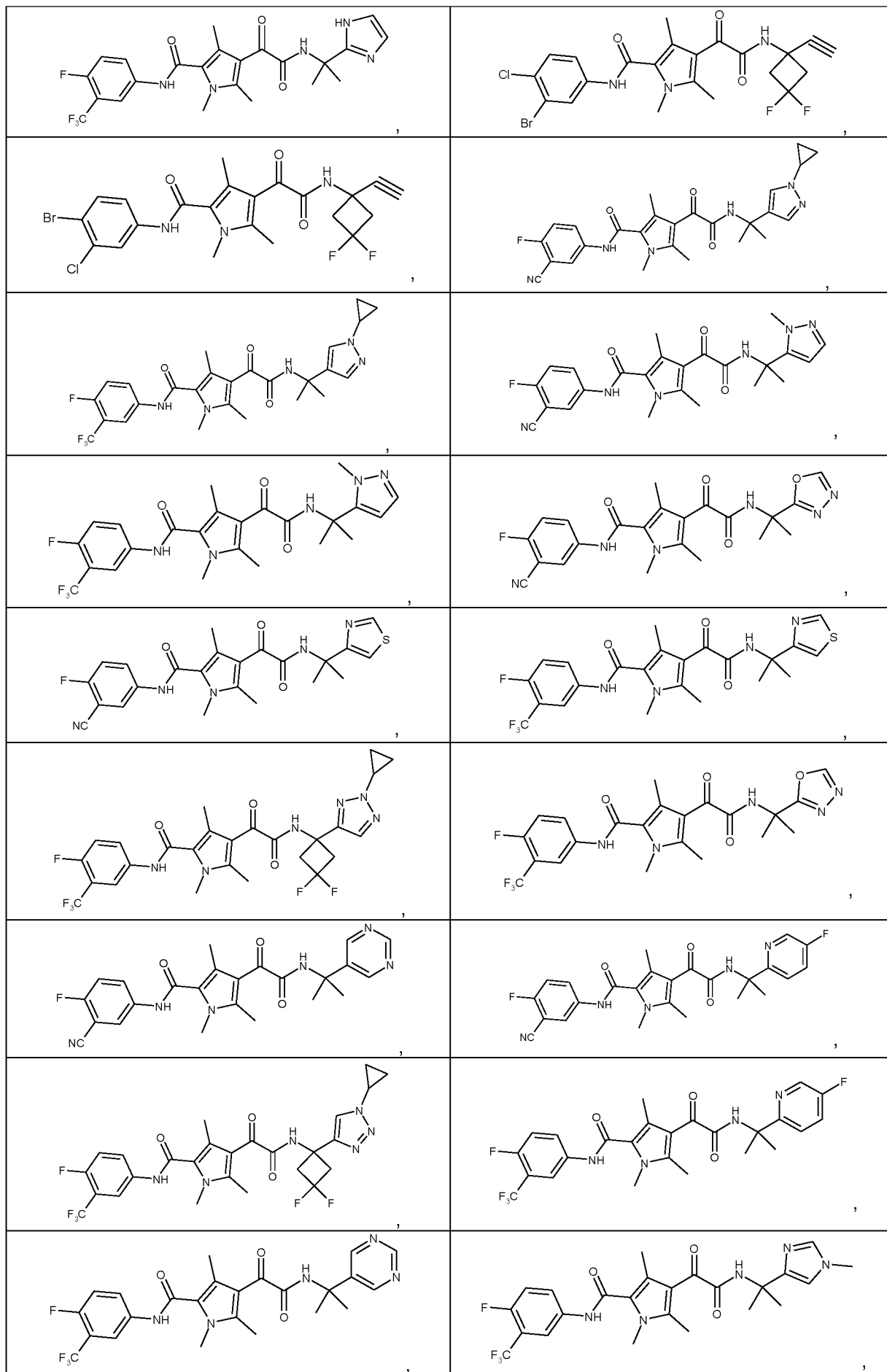


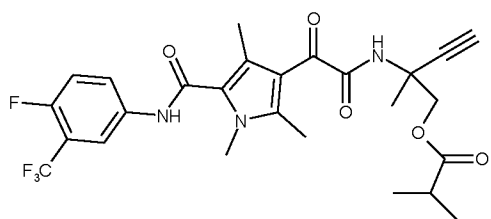
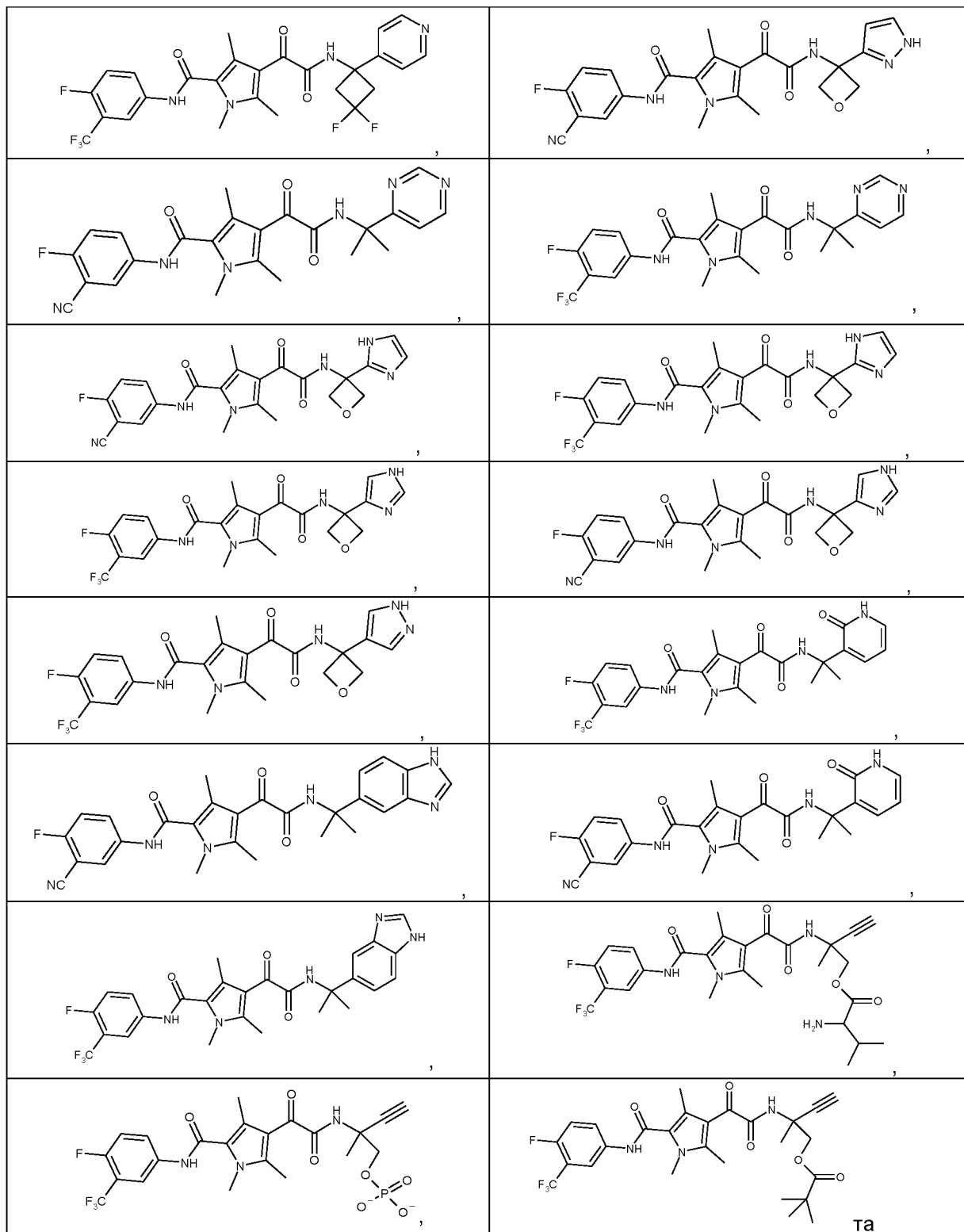










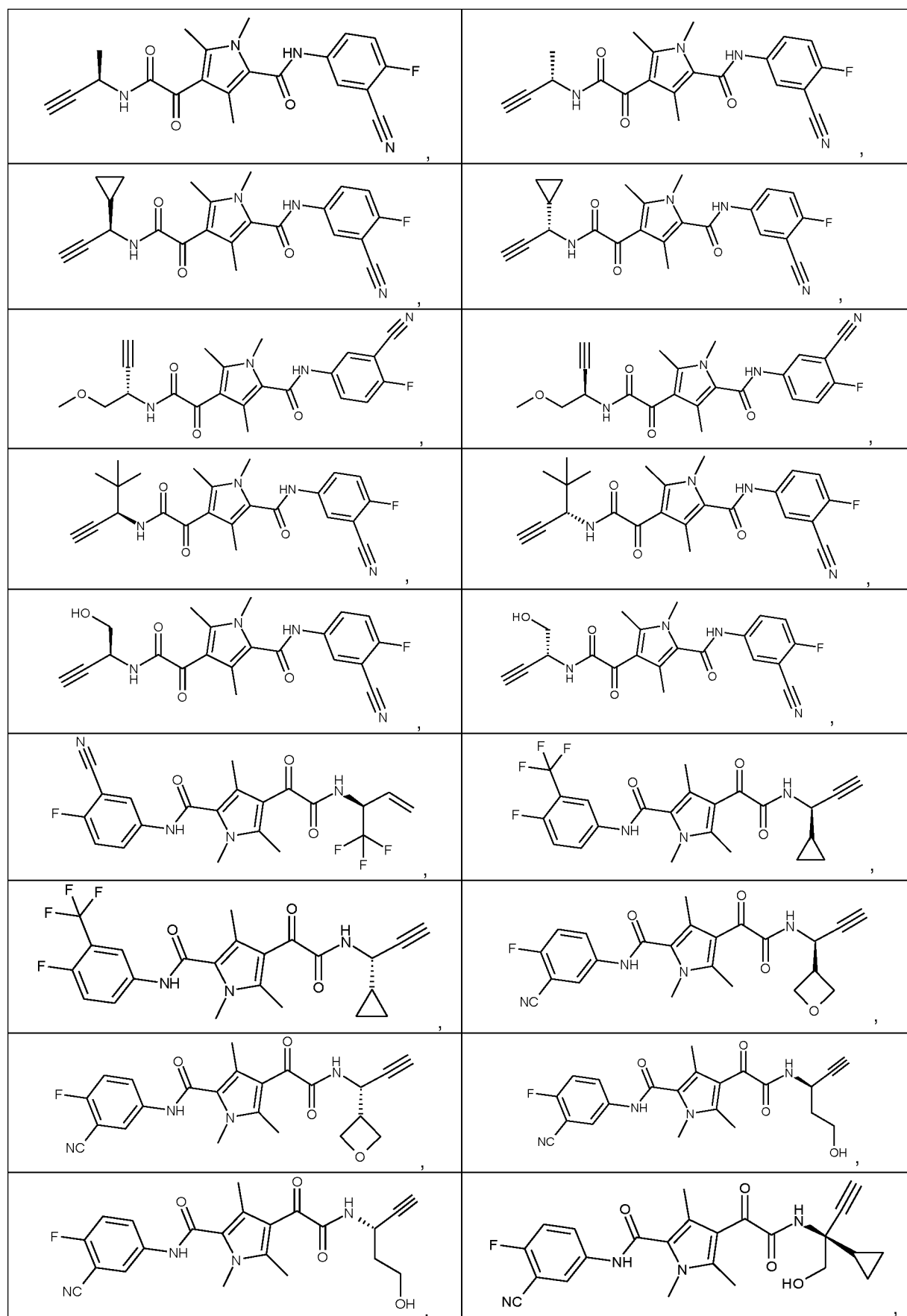


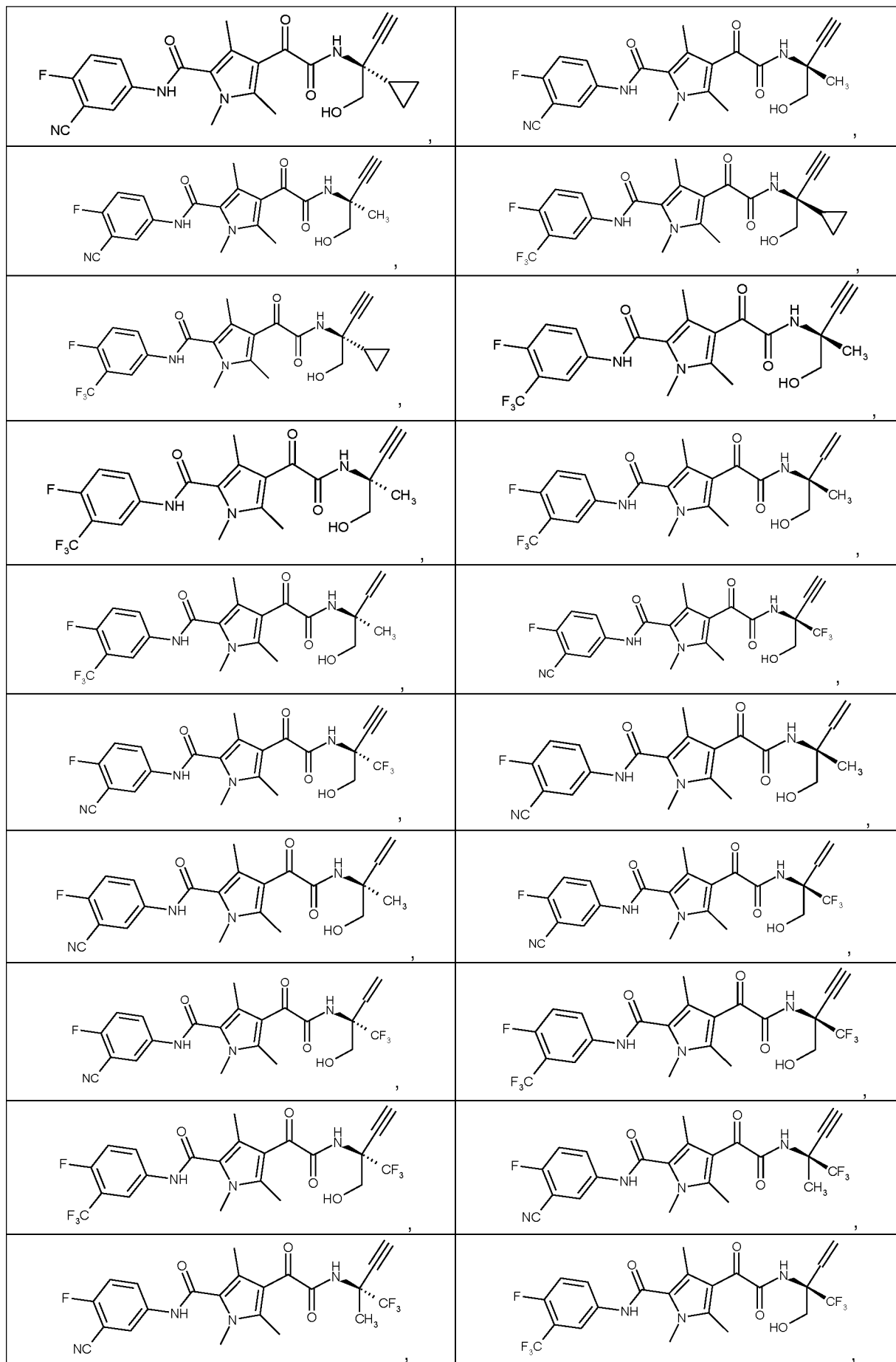
, або фармацевтично прийнятну сіль будь-якої з вищевказаних сполук.

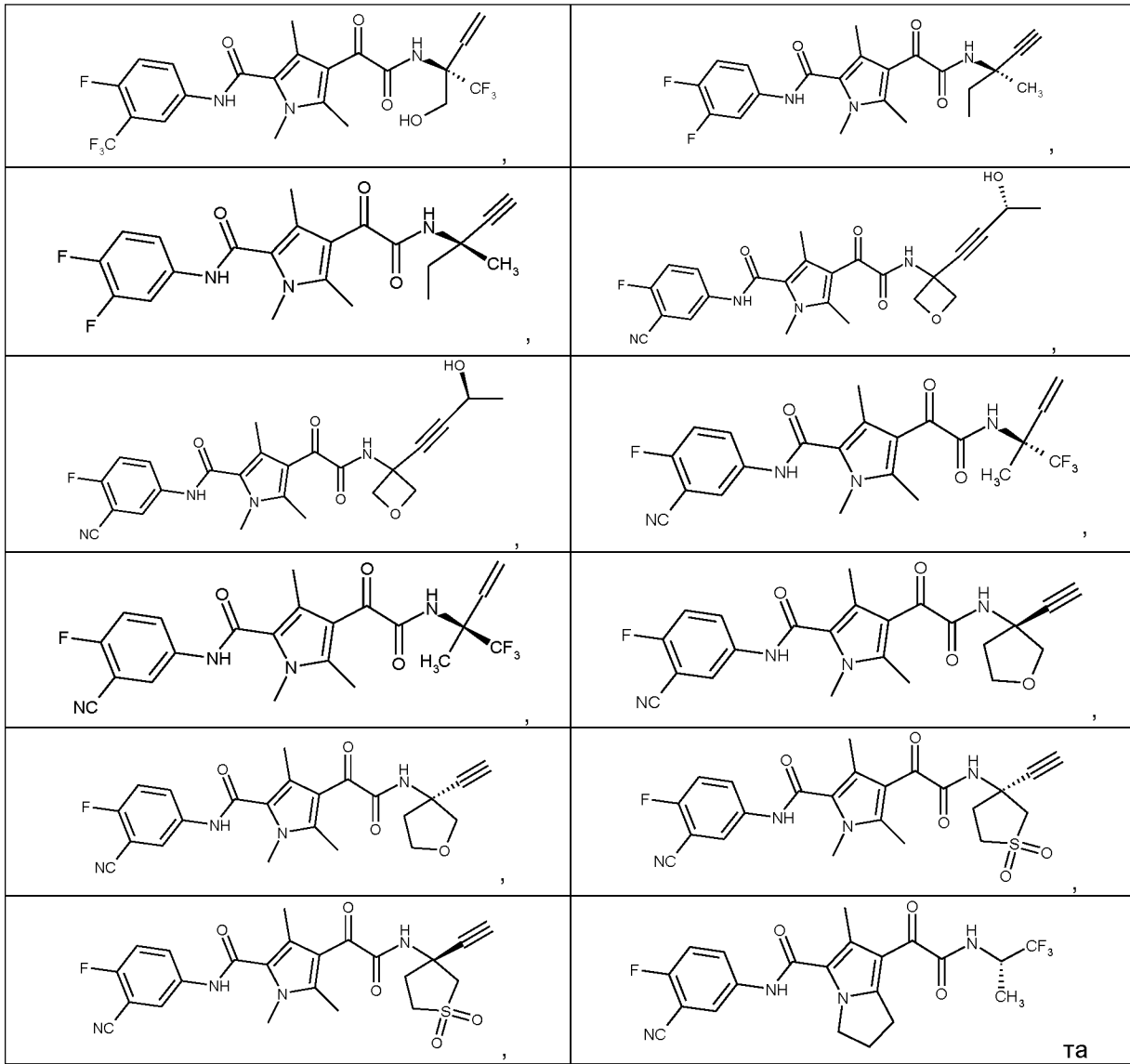
Додаткові приклади сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі включають

та

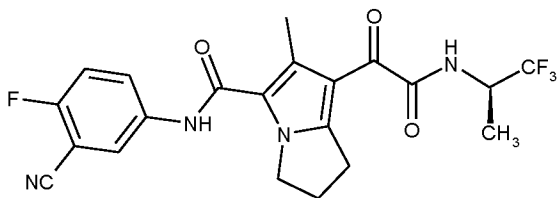
наступні:







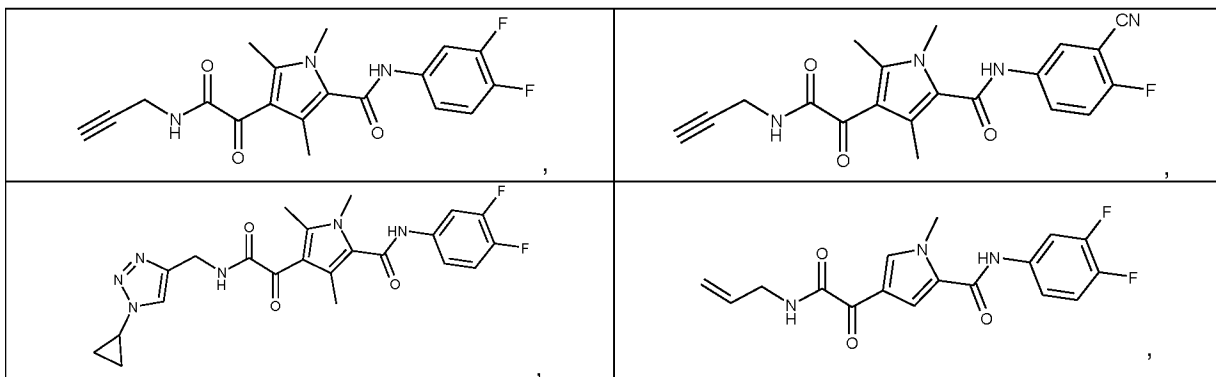
та

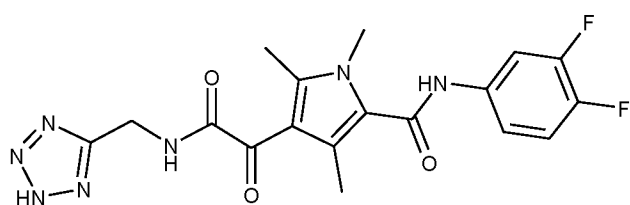
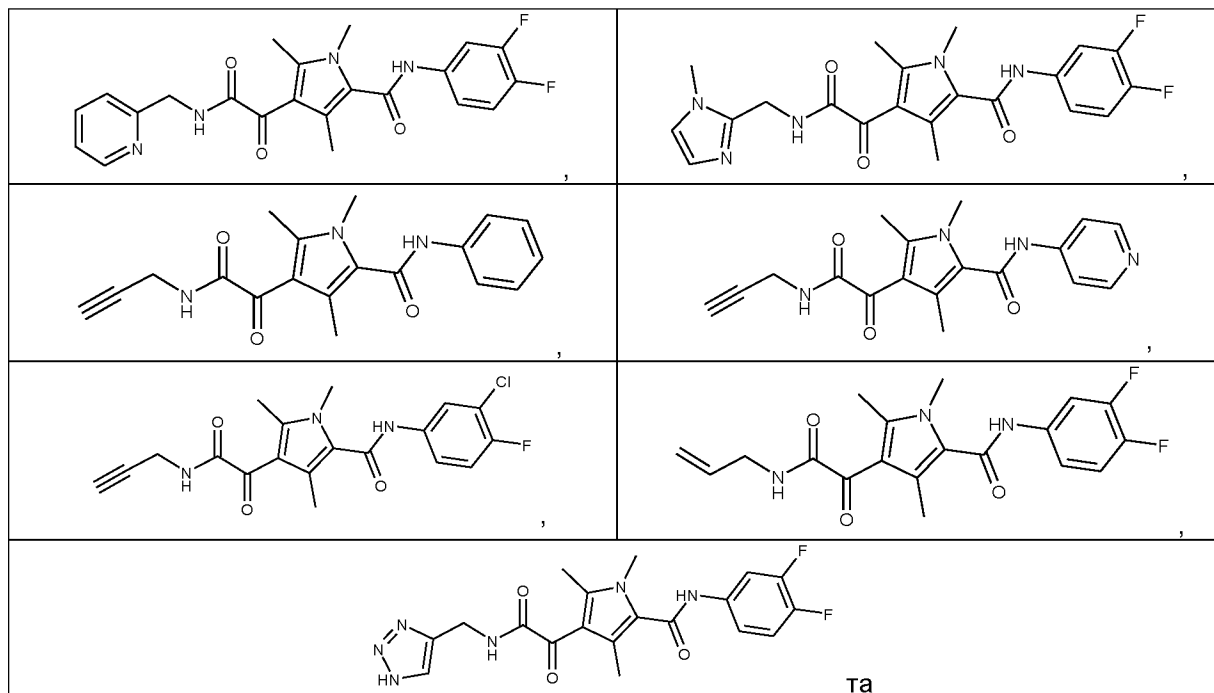


, або фармацевтично прийнятну сіль будь-якої з

вищевказаних сполук.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (I) або фармацевтично прийнятна сіль може не являти собою одну або більше з наступних сполук:



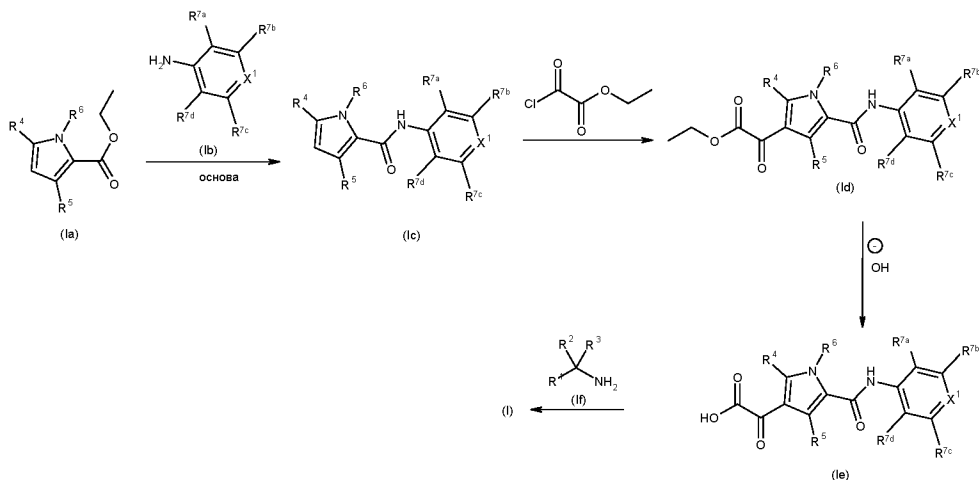


, або фармацевтично прийнятну сіль будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення сполука формули (I) або фармацевтично прийнятна сіль може не являти собою сполуку, передбачену в WO 2017/156255. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може не являти собою дифтор-заміщений феніл. У деяких варіантах здійснення  $R^1$  може не являти собою незаміщений або заміщений тетразол, незаміщений або заміщений 1,2,3-триазол та/або незаміщений або заміщений імідазол. У деяких варіантах здійснення  $X^1$  може не являти собою  $CR^A$ , де  $R^A$  являє собою галоген (наприклад, F); та  $R^{7B}$  може не являти собою галоген (наприклад, F або Cl). У деяких варіантах здійснення принаймні  $R^A$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  і  $R^{7d}$  являє собою незаміщений  $C_{1-4}$  галогеналкіл, наприклад,  $CF_3$ . У деяких варіантах здійснення принаймні один із  $R^4$  і  $R^5$  являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення принаймні один із  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  являє собою водень.

#### Синтез

Сполуки формули (I), а також сполуки, описані в цьому документі, можуть бути отримані різними способами. Загальні способи синтезу для отримання сполук формули (I) показані й описані в цьому документі разом з деякими прикладами вихідних матеріалів, використовуваних для синтезу сполук, описаних у цьому документі. Шляхи показані і описані в цьому документі тільки для ілюстрації й вони не призначені і не повинні інтерпретуватися як такі, що будь-яким чином обмежують обсяг формули винаходу. Фахівці у цій галузі зможуть виявити модифікації розкритих шляхів синтезу і запропонувати альтернативні шляхи на основі наведених у цьому документі розкриттів; всі такі модифікації та альтернативні шляхи входять в обсяг формули винаходу.

#### Схема 1



Синтез сполук формули (I) може бути виконаний, як показано на схемі 1. Естер загальної формули (Ia) може бути зв'язаний з аміном загальної формули (Ib) в присутності основи, наприклад, LiHMDS, у придатному розчиннику (такому як ТГФ), з отриманням амідів загальної формули (Ic). Реакція загальної формули (Ic) з етил-2-хлор-2-оксоацетатом в присутності хлориду алюмінію в придатному розчиннику (наприклад, ДХМ) може призводити до отримання кетоестеру загальної формули (Id). Загальну формулу (Id) можна потім обмилювати в лужних умовах з використанням, наприклад, гідроксиду літію в суміші метанолу та води з отриманням похідної кетокислоти загальної формули (Ie). Зв'язування загальної формули (Ie) із заміщеним аміном загальної формули (If) можна проводити в присутності реагенту для зв'язування з пептидом, наприклад HATU або EDCI/HOAT, в присутності органічної аміної основи (такої як Et<sub>3</sub>N або DIPEA), у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ) з отриманням сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятних солей.

#### Фармацевтичні композиції

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються фармацевтичної композиції, яка може містити ефективну кількість сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в цьому документі) і фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або їх комбінацію. Фармацевтична композиція, описана в цьому документі, придатна для застосування в медицині та/або в ветеринарії.

Використовуваний у цьому документі термін "носій" стосується сполуки, яка полегшує включення сполуки в клітини або тканини. Наприклад, крім іншого, диметилсульфоксид (DMSO) являє собою широко використовуваний носій, який полегшує захоплення багатьох органічних сполук клітинами або тканинами суб'єкта.

Використовуваний у цьому документі термін "розчинник" стосується інгредієнту у фармацевтичній композиції, який не має фармакологічної активності, але може бути фармакологічно необхідним або бажаним. Наприклад, розчинник можна використовувати для збільшення об'єму сильнодіючого лікарського засобу, маса якого занадто мала для виготовлення та/або введення. Крім того, це може бути рідина для розчинення лікарського засобу для введення за допомогою ін'єкції, проковтування або інгаляції. Стандартна форма розчинника в цій галузі представлена у вигляді буферизованого водного розчину, такого як, крім іншого, фосфатно-сольовий буфер, який імітує склад крові людини.

Використовуваний у цьому документі термін "допоміжна речовина" стосується по суті інертної речовини, яку додають до фармацевтичної композиції для забезпечення, крім іншого, об'єму, консистенції, стабільності, зв'язувальної здатності, змащування, дезінтеграційні здатності тощо композиції. "Розріджувач" являє собою тип допоміжної речовини.

Належний склад залежить від вибраного способу введення. Фахівцю в цій галузі відомі методики складання та введення описаних у цьому документі сполук. У цій галузі існує безліч методик введення сполуки, включаючи, крім іншого, пероральне, ректальне, інгаляційне, місцеве, аерозольне, доставку за допомогою ін'єкції і парентерального введення, включаючи внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, інтрамедулярні ін'єкції, інтратекальні, прямі інтравентрикулярні, інтраперитонеальні, інтраназальні і інтраокулярні ін'єкції. Фармацевтичні композиції можна по суті оптимізувати для конкретного призначеного для них способу введення.

Сполуки можна також вводити місцевим, а не системним способом, наприклад за допомогою ін'єкції або імплантації сполуки безпосередньо в ділянку впливу, часто у вигляді депо або складів з уповільненим вивільненням. Більш того, сполуки можна вводити в системі цільової доставки лікарського засобу, наприклад в ліпосомі, покритій тканинспецифічним антитілом. Ліпосоми можуть бути націлені на орган і вибірково поглинені ним.

Описані в цьому документі фармацевтичні композиції можна виготовляти способом, який сам по собі відомий, наприклад, за допомогою загальноживаних процесів змішування, розчинення, гранулювання, створення драже, розтирання, емульгування, інкапсуляції, включення або таблетування. Багато зі сполук, що використовуються в описаних в цьому документі фармацевтичних композиціях, можуть бути передбачені у вигляді солей з фармацевтично сумісними протіонами.

#### Способи застосування

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу лікування інфекції HBV і/або HDV, який може включати введення суб'єкту, визначеному як такий, що страждає інфекцією HBV і/або HDV, ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при виготовленні лікарського засобу для лікування інфекції HBV і/або HDV. Ще одні описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, як описано в цьому документі, при лікуванні інфекції HBV і/або HDV.

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу лікування інфекції HBV і/або HDV, який може включати приведення клітини, інфікованої HBV і/або HDV, в контакт з ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як пояснюється у цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при виготовленні лікарського засобу для лікування інфекції HBV і/або HDV. Ще одні описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при лікуванні інфекції HBV і/або HDV.

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу інгібування реплікації HBV і/або HDV, який може включати приведення клітини, інфікованої HBV і/або HDV, в контакт з ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як пояснюється у цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при виготовленні лікарського засобу для інгібування реплікації HBV і/або HDV. Ще одні описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при інгібуванні реплікації HBV і/або HDV.

У деяких варіантах здійснення інфекція HBV може являти собою гостру інфекцію HBV. У деяких варіантах здійснення інфекція HBV може являти собою хронічну інфекцію HBV.

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу лікування цирозу печінки, який розвивається внаслідок інфекції HBV і/або HDV, який може включати введення суб'єкту, який страждає від цирозу печінки, і/або приведення клітини, інфікованої HBV і/або HDV, у суб'єкта, що страждає від цирозу печінки, в контакт з ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при виготовленні лікарського засобу для лікування цирозу печінки ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі. Ще одні описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, для лікування цирозу печінки.

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу лікування раку печінки (наприклад, гепатоцелюлярної карциноми), який розвивається внаслідок інфекції HBV і/або HDV, який може включати введення суб'єкту, який страждає від раку печінки, і/або приведення клітини, інфікованої HBV і/або HDV, у суб'єкта, що страждає від раку печінки, в контакт з ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при виготовленні

лікарського засобу для лікування раку печінки (наприклад, гепатоцелюлярної карциноми). Ще одні описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, для лікування раку печінки (наприклад, гепатоцелюлярної карциноми).

Деякі варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються способу лікування недостатності печінки, який розвивається внаслідок інфекції HBV і/або HDV, який може включати введення суб'єкту, який страждає від недостатності печінки, і/або приведення клітини, інфікованої HBV і/або HDV, у суб'єкта, що страждає від недостатності печінки, в контакт з ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі. Інші варіанти здійснення, описані в цьому документі, стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, при виготовленні лікарського засобу для лікування недостатності печінки. Ще одні описані в цьому документі варіанти здійснення стосуються застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, для лікування недостатності печінки.

Різні індикатори для визначення ефективності способу лікування інфекції HBV і/або HDV також відомі фахівцям у цій галузі. Приклади придатних індикаторів включають, крім іншого, зниження вірусного навантаження, на яке вказує зниження ДНК (або навантаження) HBV (наприклад, зменшення  $<10^5$  копій/мл в сироватці), поверхневого антигену HBV (HBsAg) і е-антигену HBV (HBeAg), зниження вірусного навантаження в плазмі, зниження реплікації вірусу, скорочення часу до сероконверсії (вірус не визначається в сироватці крові пацієнта), збільшення швидкості стійкої вірусної відповіді на терапію, поліпшення функції печінки, і/або зниження захворюваності або смертності за клінічними наслідками.

Використовувані в цьому документі терміни "лікувати", "лікуючий", "лікування", "терапевтичний" і "терапія" не обов'язково означають повне лікування або усунення захворювання або стану. Будь-яке полегшення будь-яких небажаних ознак і симптомів захворювання або стану в будь-якій мірі можна розглядати як лікування та/або терапію. Більш того, лікування може включати дії, через які загальне самопочуття або зовнішній вигляд суб'єкта можуть стати гірше.

Використовуваний в цьому документі термін "суб'єкт" стосується тварини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. До "тварин" належать холоднокровні і теплокровні хребетні і безхребетні, такі як риби, молюски, рептилії, і зокрема ссавці. До "ссавців" належать, крім іншого, миші, щури, кролики, морські свинки, собаки, кішки, вівці, кози, корови, коні, примати, такі як мавпи, шимпанзе і людиноподібні мавпи, і зокрема люди. У деяких варіантах здійснення суб'єкт може являти собою людину.

Термін "ефективна кількість" використовують для позначення кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає вказану біологічну або медичну відповідь. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки може являти собою кількість, необхідну для послаблення або полегшення симптомів захворювання або продовження життя суб'єкта, який отримує лікування. Така реакція може відбуватися в тканині, системі, тварині або людині і включає послаблення ознак або симптомів захворювання, що підлягає лікуванню. Визначення ефективної кількості добре відоме фахівцям у цій галузі у світлі представленого в цьому документі опису. Ефективна кількість сполук, описаних у цьому документі, яка потрібна як доза, буде залежати від способу введення, виду тварини, що піддається лікуванню, включаючи людину, і фізичних характеристик конкретної розглянутої тварини. Дозу можна оптимізувати для досягнення бажаного ефекту, але ця процедура буде залежати від таких факторів, як вага тіла, режим харчування, одночасно прийняті лікарські препарати та інші фактори, які будуть очевидні фахівцям у цій галузі.

У деяких варіантах здійснення ефективна кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, являє собою кількість, ефективну для досягнення стійкої вірусної відповіді, наприклад, стійкої вірусної відповіді через 12 місяців після завершення лікування.

Суб'єкти з клінічно діагностованою інфекцією HBV і/або HDV включають суб'єктів, які "раніше не піддавалися лікуванню" (наприклад, суб'єкти, які раніше не отримували лікування проти HBV і/або HDV) і суб'єкти, у яких попереднє лікування від HBV і/або HDV було неефективним (суб'єкти з "невдалими лікуваннями"). Суб'єкти з невдалими лікуваннями включають суб'єктів, "що не відповідають на лікування" (суб'єкти, що не досягли достатнього зниження рівнів АЛТ (аланінамінотрансферази), наприклад, суб'єкт, у якого не вдалося досягти зниження більш ніж  $1 \log_{10}$  у порівнянні з вихідним рівнем протягом 6 місяців після початку терапії проти HBV і/або HDV) і "рецидивуючі" (суб'єкти, які раніше отримували лікування проти HBV і/або HDV, у яких рівні АЛТ підвищилися, наприклад, АЛТ  $>$  вдвічі вище верхньої нормальної межі, і в сироватці виявляється ДНК HBV за допомогою методів гібридизації). Додаткові приклади суб'єктів включають суб'єктів з інфекцією HBV і/або HDV, які не мають симптомів.

У деяких варіантах здійснення сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в цьому документі, можуть бути запропоновані суб'єкту з неефективним лікуванням, який страждає від HBV і/або HDV. У деяких варіантах здійснення сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в цьому документі, можуть бути запропоновані суб'єкту, який страждає від HBV і/або HDV та який не відповідає на лікування. У деяких варіантах здійснення сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в цьому документі, можуть бути запропоновані рецидивуючому суб'єкту, який страждає від HBV і/або HDV. У деяких варіантах здійснення суб'єкт може мати HBeAg-позитивний хронічний гепатит В. У деяких варіантах здійснення суб'єкт може мати HBeAg-негативний хронічний гепатит В. У деяких варіантах здійснення у суб'єкта може бути цироз печінки. У деяких варіантах здійснення суб'єкт може бути безсимптомним, наприклад, суб'єкт може бути інфікований HBV і/або HDV, але у нього не виявляються будь-які симптоми вірусної інфекції. У деяких варіантах здійснення у суб'єкта може бути ослаблений імунітет. У деяких варіантах здійснення суб'єкт може проходити хіміотерапію.

Приклади агентів, які використовувалися для лікування HBV і/або HDV, включають імуномодулятори та нуклеозиди/нуклеотиди. Приклади імуномодулюючих агентів включають інтерферони (наприклад, IFN- $\alpha$  і пегільовані інтерферони, які включають PEG-IFN- $\alpha$ -2a); та приклади нуклеозидів/нуклеотидів включають ламівудин, телбівудин, адефовіру дипівоксил, клевудин, ентекавір, тенофовіру алафенамід та тенофовіру дизопроксил. Однак деякими з недоліків, пов'язаних з лікуванням інтерфероном, є несприятливі побічні ефекти, необхідність підшкірного введення і висока вартість. Потенційні переваги сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезазначених сполук можуть являти собою менш несприятливі побічні ефекти, затримку виникнення несприятливого побічного ефекту і/або зменшення тяжкості несприятливого побічного ефекту. Недоліком лікування нуклеозидами/нуклеотидами може бути розвиток резистентності, включаючи перехресну резистентність.

Резистентність може бути причиною невдачі лікування. При застосуванні в цьому документі термін "резистентність" стосується штаму вірусу, який виявляє уповільнену, зменшену і/або нульову відповідь на противірусний агент. У деяких варіантах здійснення сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в цьому документі, може бути запропонована суб'єкту, інфікованому штамом HBV і/або HDV, який несприйнятливий до одного або більше агентів проти HBV і/або HDV. Приклади противірусних агентів, у яких може розвиватися резистентність, включають ламівудин, телбівудин, адефовіру дипівоксил, клевудин, ентекавір, тенофовіру алафенамід та тенофовіру дизопроксил. У деяких варіантах здійснення розвиток резистентних штамів HBV і/або HDV затримується при лікуванні суб'єкта сполукою або її фармацевтично прийнятної сіллю, як описано в цьому документі, в порівнянні з розвитком штамів HBV і/або HDV, резистентних до інших противірусних агентів HBV і/або HDV, таким як описані.

Раніше було показано, що відомі сполуки, такі як представлені в WO 2017/156255, утворюють адукти з глутатионом в аналізах *in vitro*. Утворення глутатиону адуктів може являти собою сигнал про те, що сполука здатна індукувати ушкодження печінки. Таким чином, утворення глутатиону адуктів можна використовувати як сигнал для прогнозування безпеки. Несподівано було виявлено, що сполуки, описані в цьому документі, такі як багато зі сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, не утворюють адуктів з глутатионом в аналізах *in vitro*. Крім того, відомі сполуки (наприклад, сполуки, описані в WO 2017/156255) продемонстрували ефективність в клітинному аналізі HepG2.2.15 при EC<sub>50</sub> > 1000 nM. Багато сполук, описаних у цьому документі, такі як сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, несподівано демонструють поліпшену ефективність в клітинному аналізі HepG2.2.15 при діапазоні EC<sub>50</sub> < 1000 nM. Таким чином, сполуки, описані в цьому документі, включаючи сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, можуть бути принаймні в 16 разів ефективнішими, ніж раніше відомі сполуки. У деяких варіантах здійснення поліпшена ефективність може привести до значно нижчої необхідної дози й, отже, поліпшити добове дозове навантаження, а також зумовити поліпшені межі безпеки.

#### Комбіновані види терапії

У деяких варіантах здійснення сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, як описано в цьому документі, можна застосовувати в комбінації з одним або більше додатковими агентом(ами) для лікування і/або інгібування реплікації HBV і/або HDV. Додаткові агенти включають, крім іншого, інтерферон, аналоги нуклеозидів/ нуклеотидів, специфічний до послідовності олігонуклеотид (такий як антисмислової олігонуклеотид і мiPHK), полімери нуклеїнових кислот (NAP) (такі як полімери нуклеїнових кислот, які знижують рівні HBsAg), інгібітор проникнення і/або низькомолекулярний імуномодулятор. Приклади додаткових агентів включають рекомбінантний інтерферон альфі 2b, IFN- $\alpha$ , PEG-IFN- $\alpha$ -2a, ламівудин, телбівудин, адефовіру дипівоксил, клевудин, ентекавір, тенофовіру алафенамід та тенофовіру дизопроксил. Приклади NAP включають, крім іншого, REP 2139, REP 2165 і ті, які описані в заявці США № 62/757632, поданій 8 листопада 2018 р., яка цим включена за допомогою посилання для цілей описаних в ній NAP.

У деяких варіантах здійснення сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, як описано в цьому документі, можна вводити разом з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) в одній

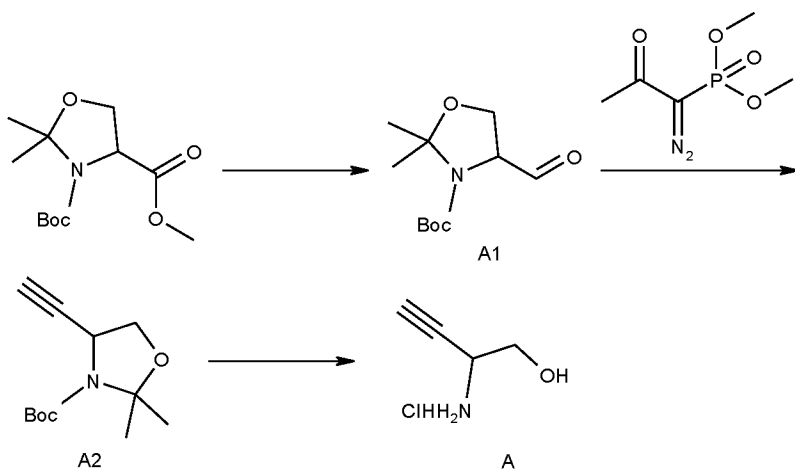
фармацевтичній композиції. У деяких варіантах здійснення сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) у вигляді двох або більше окремих фармацевтичних композицій. Крім того, порядок введення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, як описано в цьому документі, з одним або більше додатковим(и) агентом(ами) може варіюватися.

Приклади

У наступних прикладах більш докладно описані додаткові варіанти здійснення, причому приклади не призначені для обмеження обсягу формули винаходу.

Приклад 1

Сполука А



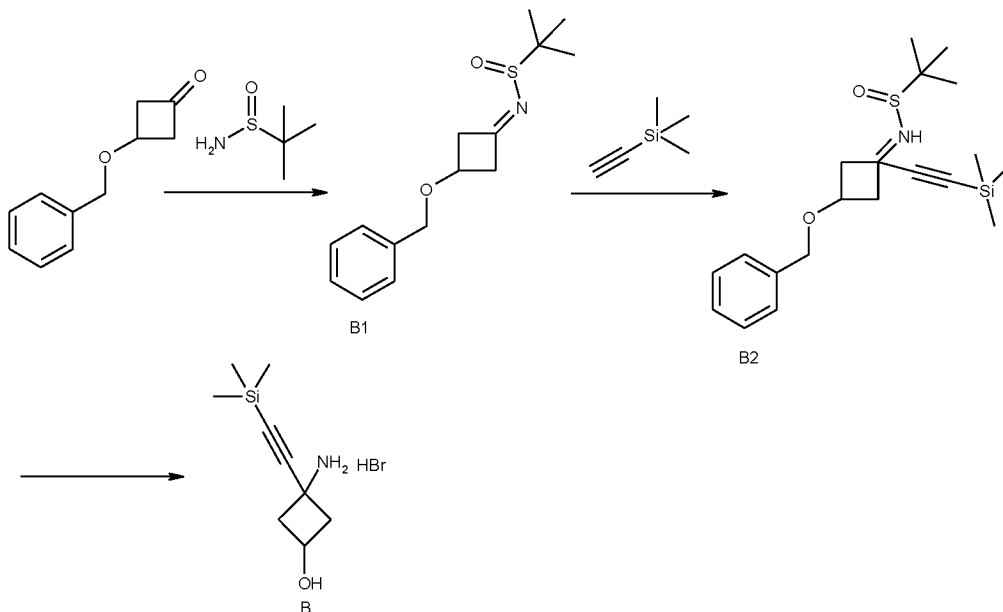
У 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 250 мл, яку продували та і в якій підтримували інертну атмосферу  $N_2$ , завантажували трет-бутил-4-метил-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3,4-дикарбоксилат (5,00 г, 19,3 ммоль, 1,00 екв.), толуол (50 мл). Гідрид діізобутилалюмінію (38,6 мл, 38,6 ммоль, 2,00 екв., 1 М у толуолі) повільно додавали при  $-78^\circ C$ . Швидкість додавання регулювали таким чином, щоб внутрішня температура підтримувалася нижче  $-65^\circ C$ . Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. при  $-78^\circ C$  та реакційну суміш гасили повільним додаванням холодного  $CH_3OH$  (10 мл). Суміш повільно виливали в льодяну 1 М  $HCl$  (100 мл) та суміш екстрагували етилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням трет-бутил-4-форміл-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (4,20 г, неочищений) у вигляді безбарвного масла.

У флакон об'ємом 40 мл завантажували трет-бутил-4-форміл-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат (4,20 г, 18,3 ммоль, 1,00 екв.), диметил-(1-діазо-2-оксопропіл)фосфонат (4,22 г, 22,0 ммоль, 1,20 екв.),  $K_2CO_3$  (5,06 г, 36,6 ммоль, 2,00 екв.) та метанол (20 мл). Одержаний розчин перемішували протягом ночі за кімнатної температури (к. т.). Реакційну суміш гасили водою (20 мл) та розбавляли етилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Суміш промивали сольовим розчином (20 мл) та водою (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок піддавали хроматографії на колонці з силікагелем за допомогою етилацетату (EA):петролейного етеру (PE) (1:10) з одержанням 3,20 г (вихід 70 %) трет-бутил-4-етиніл-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату у вигляді жовтого масла.

Розчин трет-бутил-4-етиніл-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (1,00 г, 4,44 ммоль), 4 М хлороводневої кислоти в 1,4-діоксані (5 мл) та етанолі (10 мл) перемішували протягом ночі при  $60^\circ C$ . Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням 2-амінобут-3-ин-1-олу гідрохлориду (538 мг, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,14 (шир., 1H), 3,89 (дд,  $J=11,6, 4,2$  Гц, 1H), 3,75–3,68 (м, 1H), 3,25 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H). РХМС (EP)  $m/z=86$  (M+H-HCl) $^+$ .

Приклад 2

Сполука В

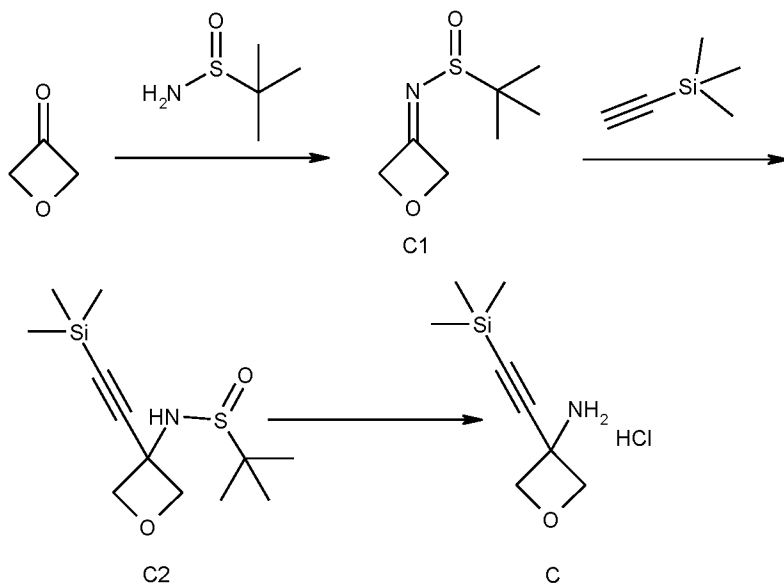


Суміш 3-(бензилокси)циклобутан-1-ону (5,00 г, 28,4 ммоль, 1,00 екв.), ізопропілату титану (8,80 г, 30,9 ммоль, 1,09 екв.), трет-бутансульфінамід (3,70 г, 30,5 ммоль, 1,08 екв.) та дихлорметану (50 мл) перемішували протягом ночі при 45 °С. Суміш охолоджували до к. т. Додавали насич. розчин бікарбонату натрію (5 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв. та тверді речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, з елюванням ЕА:РЕ (1:10) з одержанням N-[3-(бензилокси)циклобутиліден]-2-метилпропан-2-сульфінамід (4,50 г, вихід 57 %) у вигляді світло-жовтого масла.

До перемішуваної суміші триметилсилілацетилену (4,70 г, 47,8 ммоль, 2,97 екв.) у діетиловому етері (100 мл) додавали n-BuLi (13,0 мл, 32,5 ммоль, 2,02 екв., 2,5 М у гексані) по краплях -78 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 1 год. при -78 °С. N-[3-(бензилокси)циклобутиліден]-2-метилпропан-2-сульфінамід (4,50 г, 16,1 ммоль, 1,00 екв.) в Et<sub>2</sub>O (10 мл) додавали по краплях при -78 °С. Суміш перемішували протягом 2 год. при -78 °С. Реакційну суміш гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували за допомогою ЕА (3×100 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (ЕА:РЕ=1:3) з одержанням N-[3-(бензилокси)-1-[2-(триметилсиліл)етиніл]циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфінамід (950 мг, вихід 16 %) у вигляді безбарвного масла.

До перемішуваної суміші N-[3-(бензилокси)-1-[2-(триметилсиліл)етиніл]циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфінамід (300 мг, 0,800 ммоль, 1,00 екв.) в хлорметані (5 мл) додавали ВВr<sub>3</sub> (3,00 мл, 3,00 ммоль, 3,70 екв., 1 М у ДХМ) за к. т. Суміш перемішували протягом 2 год. за к. т. Воду (0,1 мл) додавали в суміш та перемішували протягом 0,5 год. Тверді речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням солі 3-аміно-3-((триметилсиліл)етиніл)циклобутан-1-олу гідробромід (130 мг, вихід 62 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,42–4,31 (м, 1H), 2,83 (ддт, J=9,1, 7,0, 2,5 Гц, 2H), 2,37 (ддт, J=11,6, 7,6, 2,2 Гц, 2H), 0,22 (с, 9H). РХМС (ІЕР, m/z): 184 [M+H-HBr]<sup>+</sup>.

Приклад 3  
Сполука С

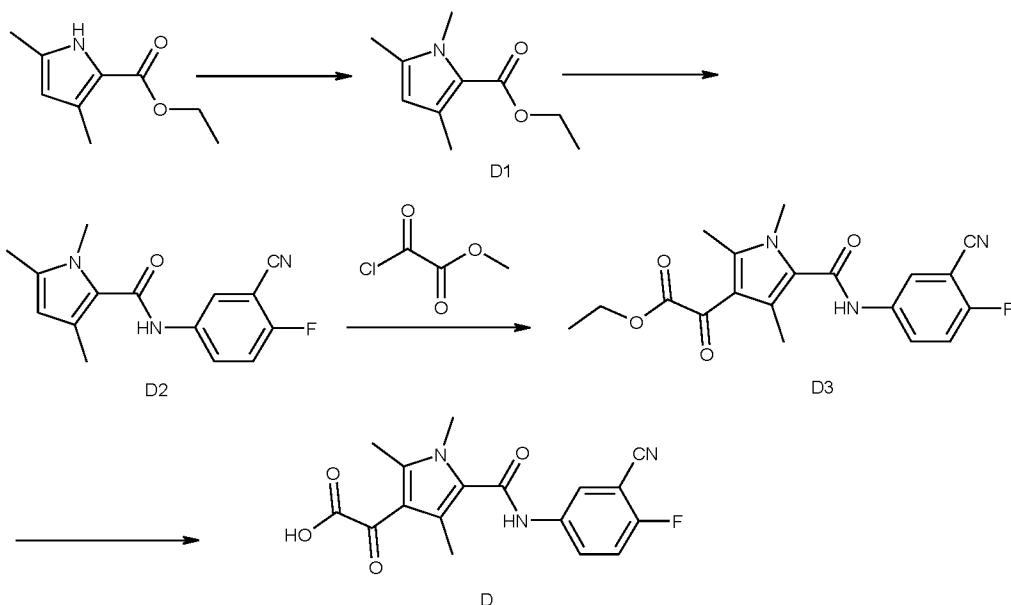


Суміш 3-оксетанону (5,00 г, 69,4 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутансульфінамід (9,20 г, 75,9 ммоль, 1,10 екв.), ізопропілату титану (21,6 г, 76,0 ммоль, 1,10 екв.) і дихлорметану (50,00 мл) перемішували протягом ночі при 45 °С. Реакційну суміш охолоджували до к. т. та гасили насич. розчином бікарбонату натрію (5,0 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв. та тверді речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, з елюванням за допомогою ЕА:РЕ (1:10) з одержанням 2-метил-N-(оксетан-3-іліден)пропан-2-сульфінамід (5,00 г, вихід 39 %) у вигляді світло-жовтого масла. РХМС (ІЕР, m/z): 176 [M+H]<sup>+</sup>.

До перемішуваної суміші триметилсилілацетилену (8,40 г, 85,5 ммоль, 3,00 екв.) у ТГФ (50,00 мл) додавали n-BuLi (30,0 мл, 2,5 М у гексані, 75,0 ммоль, 2,63 екв.) по краплях при -78 °С в атмосфері. Суміш перемішували протягом 1 год. при -78 °С. Суміш 2-метил-N-(оксетан-3-іліден)пропан-2-сульфінамід (5,00 г, 28,5 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (10 мл) додавали по краплях при -78 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при -78 °С та потім гасили водою (100 мл). Суміш екстрагували за допомогою ЕА (3×100 мл). Органічну фазу промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, з елюванням за допомогою ЕА:РЕ (1:10) з одержанням 2-метил-N-[3-[2-(триметилсиліл)етиніл]оксетан-3-іл]пропан-2-сульфінамід (7,00 г, вихід 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 274 [M+H]<sup>+</sup>.

Хлороводневу кислоту (7,5 мл, 30,0 ммоль, 2,05 екв., 4 М в 1,4-діоксані) додавали до суміші 2-метил-N-[3-[2-(триметилсиліл)етиніл]оксетан-3-іл]пропан-2-сульфінамід (4,00 г, 14,6 ммоль, 1,00 екв.) та 1,4-діоксану (50 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. за к. т. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали за допомогою РЕ та сушили з одержанням 3-[2-(триметилсиліл)етиніл]оксетан-3-аміну гідрохлориду (2,70 г, вихід 89 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 170 [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

Приклад 4  
Сполука D



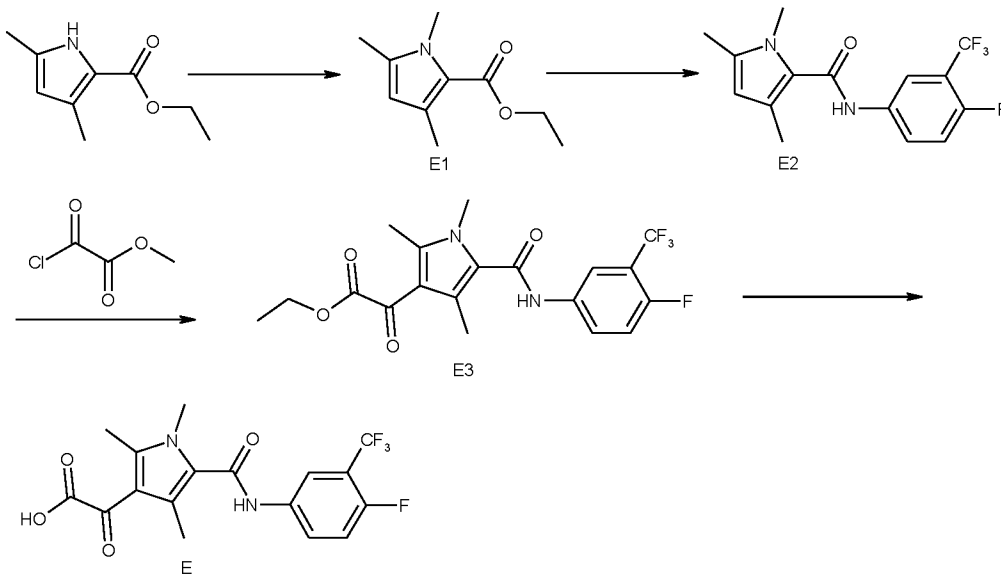
У круглодонну колбу об'ємом 250 мл завантажували етил-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилат (10,0 г, 59,8 ммоль, 1,00 екв.) та диметилсульфоксид (100 мл). КОН (5,03 г, 89,7 ммоль, 1,50 екв.) додавали порціями при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хв. за к. т. Метилйодид (10,2 г, 71,8 ммоль, 1,20 екв.) додавали по краплях за к. т. Одержаний розчин перемішували протягом 4 год. за к. т. Реакційну суміш гасили водою (100 мл) та розбавляли ЕА (500 мл). Суміш промивали сольовим розчином (200 мл) та водою (5×100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням етил-1,3,5-триметил-1Н-пірол-2-карбоксилату (10,1 г, вихід 92 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 182 [M+H]<sup>+</sup>.

У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали етил-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксилат (2,00 г, 11,0 ммоль, 1,00 екв.), 5-аміно-2-фторбензонітрил (3,00 г, 22,1 ммоль, 2,00 екв.) та тетрагідрофуран (20 мл) в атмосфері N<sub>2</sub>. Гексаметилдисилазид літію (33,0 мл, 33,0 ммоль, 3,00 екв., 1 М у ТГФ) додавали по краплях до зазначеної вище суміші при 0 °С. Одержаний розчин перемішували протягом ночі за к. т., та реакційну суміш гасили насич. розчином хлориду амонію (50 мл). Суміш екстрагували за допомогою ЕА (3×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок очищали розтиранням за допомогою ЕА:гексану (1:1), та тверду речовину збирали фільтрацією та сушили з одержанням N-(3-ціано-4-фторфеніл)-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксаміду (2,50 г, вихід 75 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 272 [M+H]<sup>+</sup>.

У 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали етил-1,3,5-триметил-1Н-пірол-2-карбоксилат (2,50 г, 13,8 ммоль, 1,00 екв.) і дихлорметан (100 мл). Етилоксалохлоридат (2,82 г, 20,0 ммоль, 1,50 екв.) у дихлорметані (20 мл) додавали по краплях до суміші при 0 °С. Хлорид алюмінію (4,23 г, 31,7 ммоль, 2,50 екв.) додавали порціями при 0 °С. Розчин перемішували протягом ночі за к. т., та реакційну суміш гасили водою/льодом. Розчин екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насич. розчином бікарбонату натрію (100 мл) та водою (100 мл). Суміш сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок очищали розтиранням за допомогою ЕА:гексану (1:1), та тверду речовину збирали фільтрацією та сушили з одержанням етил-4-(2-етокси-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пірол-2-карбоксилату (2,00 г, вихід 56 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 372 [M+H]<sup>+</sup>.

У круглодонну колбу об'ємом 50 мл завантажували етил-4-(2-етокси-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пірол-2-карбоксилат (2,00 г, 5,39 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид літію (21,6 мг, 10,8 ммоль, 2,00 екв.), метанол (50 мл) та воду (10 мл). Одержаний розчин перемішували протягом ночі за к. т. Метанол видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли водою (50 мл) та екстрагували за допомогою ЕА (3×20 мл). Значення рН водного шару регулювали до 3 хлороводневою кислотою (1 моль/л). Суміш екстрагували за допомогою ЕА (3×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням необхідного продукту 2-(5-((3-ціано-4-фторфеніл)карбамоїл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-іл)-2-оксооцтової кислоти (1,50 г, вихід 81 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 344 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 5  
Сполука Е



У круглодонну колбу об'ємом 250 мл завантажували етил-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилат (10,0 г, 59,8 ммоль, 1,00 екв.) та диметилсульфоксид (100 мл). КОН (5,03 г, 89,7 ммоль, 1,50 екв.) додавали порціями при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хв. за к. т. Метилйодид (10,2 г, 71,8 ммоль, 1,20 екв.) додавали по краплях до зазначеної вище суміші за к. т. Одержаний розчин перемішували протягом 4 год. за к. т. Реакційну суміш гасили водою (100 мл) та розбавляли за допомогою ЕА (500 мл). Суміш промивали сольовим розчином (200 мл) та водою (5×100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням етил-1,3,5-триметил-1Н-пірол-2-карбоксилату (10,1 г, вихід 92 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 182 [M+H]<sup>+</sup>.

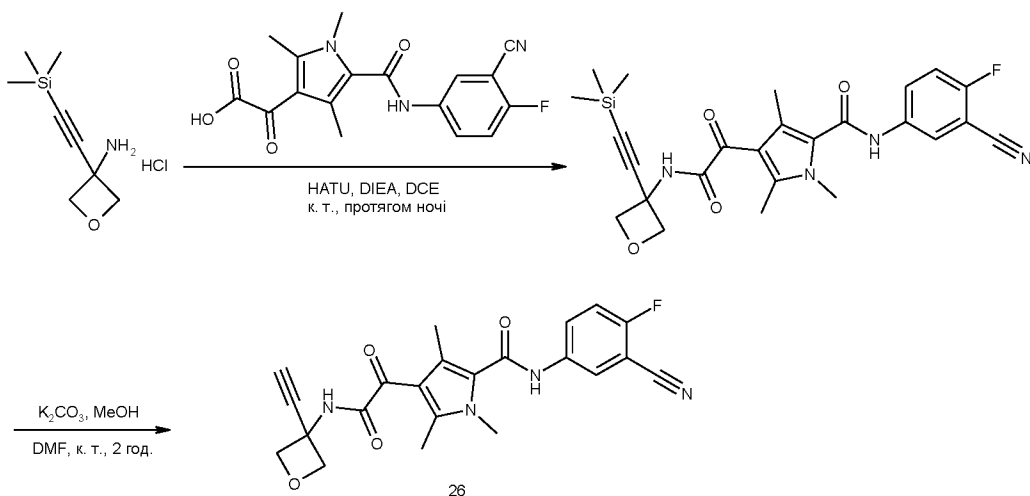
У круглодонну колбу об'ємом 250 мл, яку продували та і в якій підтримували інертну атмосферу N<sub>2</sub>, поміщали етил-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксилат (5,00 г, 27,6 ммоль, 1,00 екв.), 4-фтор-3-(трифторметил)анілін (7,40 г, 41,3 ммоль, 1,50 екв.) та тетрагідрофуран (50,00 мл). LiHMDS (80,0 мл, 80,0 ммоль, 2,90 екв., 1 моль/л у ТГФ) додавали по краплях до суміші при 0 °С. Одержаний розчин перемішували протягом ночі за к. т. та реакційну суміш гасили насич. розчином хлориду амонію (100 мл). Розчин екстрагували за допомогою ЕА (3×100 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок очищали розтиранням за допомогою ЕА:гексану (1:1). Тверді речовини збирали фільтрацією та сушили з одержанням N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксаміду (9,00 г, вихід 93 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 315 [M+H]<sup>+</sup>.

У 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 250 мл, яку продували та і в якій підтримували інертну атмосферу N<sub>2</sub>, поміщали N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксамід (3,00 г, 9,55 ммоль, 1,00 екв.) та дихлорметан (100 мл). Розчин етилхлоргліоксилату (1,56 г, 11,5 ммоль, 1,20 екв.) у дихлорметані (20 мл) додавали по краплях до суміші при 0 °С. Хлорид алюмінію (1,90 г, 14,3 ммоль, 1,50 екв.) додавали до зазначеної вище суміші порціями при 0 °С. Одержаний розчин перемішували протягом ночі за к. т., та реакційну суміш гасили льодом/водою (100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насич. розчином бікарбонату натрію (100 мл) та водою (100 мл), сушили над безводним натрієм, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, з елюванням ЕА:РЕ (1:2) з одержанням етил-2-(5-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбамоїл]-1,2,4-триметилпірол-3-іл)-2-оксоацетату (2,00 г, вихід 48 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл завантажували етил-2-(5-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбамоїл]-1,2,4-триметилпірол-3-іл)-2-оксоацетат (2,00 г, 4,83 ммоль, 1,00 екв.), LiOH (0,231 г, 9,65 ммоль, 2,00 екв.), метанол (50,00 мл) та воду (10,00 мл). Одержаний розчин перемішували протягом ночі за к. т. та розбавляли водою (100 мл). Значення рН суміші регулювали до 3 хлороводневою кислотою (1 моль/л). Суміш екстрагували за допомогою ЕА (3×100 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням (5-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбамоїл]-1,2,4-триметилпірол-3-іл)(оксо)оцтової кислоти (1,85 г, вихід 94 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 387 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 6

Сполука 26

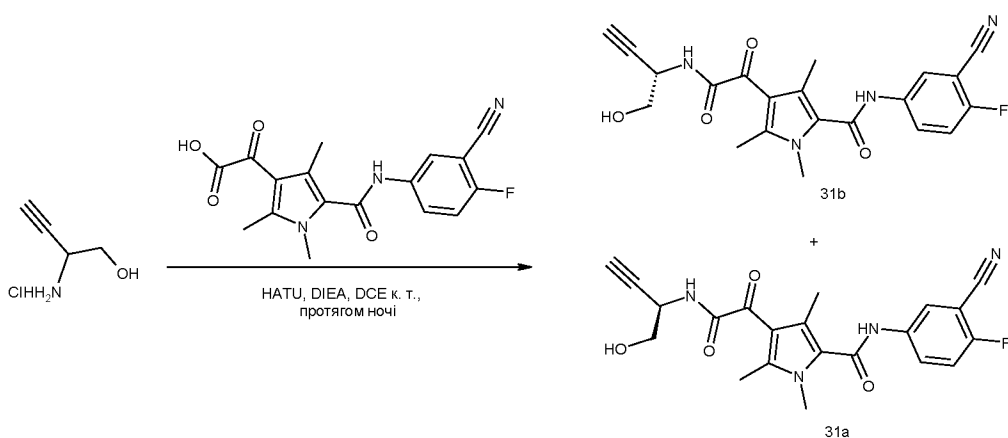


Суміш сполуки D (1,00 г, 2,91 ммоль, 1,00 екв.), HATU (3,30 г, 8,68 ммоль, 2,98 екв.), 1,2-дихлорметану (50 мл), N,N-диізопропілетиламіну (1,50 мл, 8,61 ммоль, 2,96 екв.) та сполуки C (0,900 г, 4,37 ммоль, 1,50 екв.) перемішували протягом ночі за к. т. Реакційну суміш гасили водою (200 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали розтиранням за допомогою EA (50 мл), та тверду речовину збирали фільтрацією та сушили з одержанням N-(3-ціано-4-фторфеніл)-1,3,5-триметил-4-[[[3-[2-(триметилсиліл)етиніл]оксетан-3-іл]карбамоїл]карбоніл]пірол-2-карбоксаміду (1,30 г, вихід 90 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ІЕР, m/z): 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Суміш N-(3-ціано-4-фторфеніл)-1,3,5-триметил-4-[[[3-[2-(триметилсиліл)етиніл]оксетан-3-іл]карбамоїл]карбоніл]пірол-2-карбоксаміду (1,30 г, 2,63 ммоль, 1,00 екв.), карбонату калію (1,10 г, 7,89 ммоль, 3,00 екв.), метанолу (5 мл) та N, N-диметилформаміду (20 мл) перемішували протягом 2 год. за к. т. Тверді речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розтирали за допомогою води (100 мл) та тверду речовину збирали фільтрацією та сушили з одержанням N-(3-ціано-4-фторфеніл)-4-[[[3-етинілокетан-3-іл]карбамоїл]карбоніл]-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксаміду (сполука 26) (784,8 мг, вихід 68 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,53 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95 (ддд, J=8,0, 4,7, 2,6 Гц, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,72 (д, J=6,6 Гц, 4H), 3,65 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H). РХМС (ІЕР, m/z): 423 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 7

Сполуки 31a ТА 31b



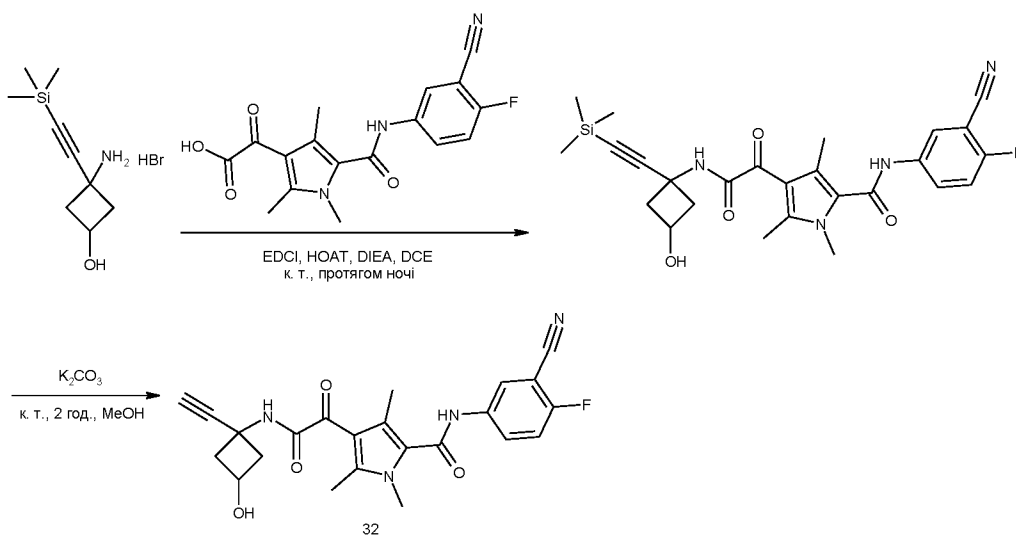
У флакон об'ємом 40 мл завантажували сполуку А (240 мг, 1,97 ммоль, 1,00 екв.), 1,2-дихлоретан (10 мл), сполуку D (678 мг, 1,97 ммоль, 1,00 екв.), 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфат (751 мг, 1,97 ммоль, 1,00 екв.) та N,N-диізопропілетиламін (766 мг, 5,92 ммоль, 3,00 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом ночі за к. т. та реакційну суміш гасили водою (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою EA (3×10 мл). Органічні шари об'єднували,

промивали сольовим розчином (3×10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Суміш продукту (360 мг) відділяли за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IG, 20\*250 мм, 5 мкм; рухома фаза А: Hex (8 ммоль/л NH<sub>3</sub>MeOH)--ВЕРХ, рухома фаза В:EtOH--ВЕРХ; швидкість потоку: 18 мл/хв.; Градієнт: від 50 В до 50 В за 22 хв.; 254/220 нм; RT1:12,491; RT2:17,162). Відповідні фракції ідентифікували УФ-поглинанням (254 нм) з одержанням чистого першого елюйованого ізомеру N-(3-ціано-4-фторфеніл)-4-([[(2S)-1-гідроксибут-3-ин-2-іл]карбамоїл]карбоніл)-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксаміду (125,6 мг, 0,306 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ЕР) m/z=411 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (с, 1H), 9,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,92–7,98 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,13 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,58–4,65 (м, 1H), 3,66–3,46 (м, 5H), 3,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Другий елюйований ізомер N-(3-ціано-4-фторфеніл)-4-([[(2R)-1-гідроксибут-3-ин-2-іл]карбамоїл]карбоніл)-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксамід (133,5 мг, 0,326 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (ЕР) m/z=411 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (д, J=3,5 Гц, 1H), 9,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,28–8,11 (м, 1H), 7,92–7,98 (м, 1H), 7,60–7,45 (м, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,57 (с, 5H), 3,21–3,23 (м, 1H), 2,39 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,24 (д, J=4,1 Гц, 3H).

Приклад 8

Сполука 32

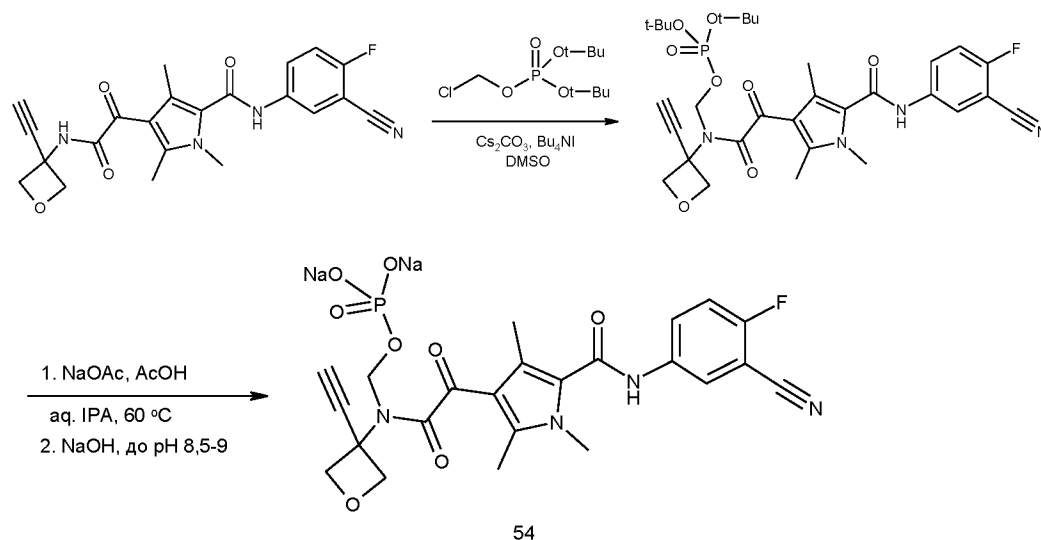


Суміш сполуки В (200 мг, 1,10 ммоль, 1,00 екв.), сполуки D (250 мг, 0,700 ммоль, 0,67 екв.), етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (320 мг, 1,70 ммоль, 1,50 екв.), 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (220 мг, 1,60 ммоль, 1,50 екв.), N,N-диізопропілетиламіну (220 мг, 1,70 ммоль, 1,56 екв.) та 1,2-дихлоретану (10 мл) перемішували протягом ночі за к. т. та концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли в ЕА (50 мл) та промивали водою (3×20 мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (ЕА:РЕ=2:1) з одержанням N-(3-ціано-4-фторфеніл)-4-([[(3-гідрокси-1-[2-(триметилсиліл)етиніл]циклобутил]карбамоїл]карбоніл)-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксаміду (170 мг, вихід 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,55 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,3, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,33 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,77 (ддд, J=9,5, 6,9, 3,0 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22–2,10 (м, 2H), 0,14 (с, 9H). РХМС (ЕР, m/z): 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Суміш

N-(3-ціано-4-фторфеніл)-4-([[(3-гідрокси-1-[2-(триметилсиліл)етиніл]циклобутил]карбамоїл]карбоніл)-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксаміду (170 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), метанолу (5 мл) та карбонату калію (150 мг, 1,10 ммоль, 3,22 екв.) перемішували протягом 2 год. за к. т. Тверді речовини відфільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов градієнта: колонка: препаративна колонка XBridge C<sub>18</sub> OBD, 19 мм x 250 мм; рухома фаза А: вода (0,05 % TFA), рухома фаза В: ТГФ--ВЕРХ; швидкість потоку: 25 мл/хв.; градієнт: від 25 % до 55 % за 7 хв.; 220 нм. Очищення зумовило одержання N-(3-ціано-4-фторфеніл)-4-([[(1-етиніл-3-гідроксициклобутил]карбамоїл]карбоніл)-1,3,5-триметилпірол-2-карбоксаміду (26,1 мг, вихід 18 %) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,03–7,91 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,30 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,15 (к, J=7,3 Гц, 1H), 3,60(с, 3H), 3,22 (с, 1H), 2,83–2,71 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (т, J=10,1 Гц, 2H). РХМС (ЕР, m/z): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

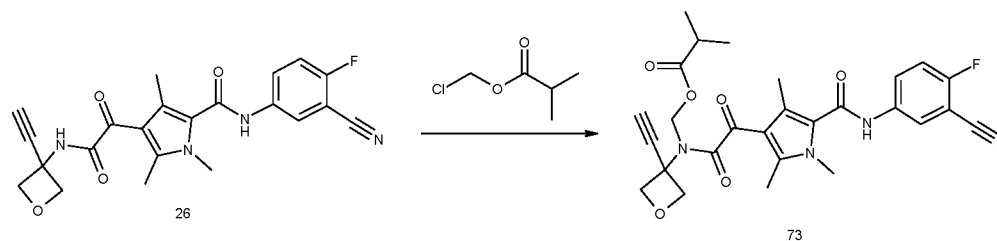
Приклад 9  
Сполука 54



Карбонат цезію (9,78 г, 30 ммоль, 3 екв.) додавали до перемішаного розчину сполуки 26 (4,22 г, 10 ммоль), ди-трет-бутилхлорметилфосфату (3,89 г, 15 ммоль, 1,5 екв.) та тетрабутиламонію йодиду (738 мг, 2 ммоль, 0,2 екв.) у безводному ДМСО (40 мл). Суміш перемішували протягом ночі за к. т. та потім розділяли між водою та етилацетатом. Органічну фазу відділяли та промивали розбавленим сольовим розчином (2х). Водні фази знову екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску з одержанням жовто-бежевої піни (9 г). Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії у 40-100 % етилацетат-гексан з одержанням проміжного біс-трет-бутилфосфату (1,72 г, 27 %).

До розчину проміжного біс-трет-бутилфосфату з попередньої стадії (1,7 г, 2,6 ммоль) в IPA (10 мл) додавали 0,2 М водн. розчин ацетату натрію (6 мл, 1,2 ммоль, 0,46 екв.) та 0,2 М водному розчині оцтової кислоти (2 мл, 0,4 ммоль, 0,15 екв.). Суміш нагрівали при 55-60 °С протягом 3 год. Після охолодження до к. т. суміш підлужували (рН 8,5) за допомогою 2 н. водн. розчину NaOH (3,1 мл, 6,2 ммоль). Одержаний розчин концентрували за зниженого тиску до ~8 мл. Деякий осад відфільтровували та відкидали. Фільтрат розбавляли ацетоном (40 мл) та одержану суміш витримували протягом ночі при 4 °С. Утворювалася дрібнокристалічна тверда речовина, її збирали фільтрацією, промивали ацетоном та сушили у вакуумі з одержанням натрій-(2-(5-((3-ціано-4-фторфеніл)карбамоїл)-1,2,4-триметил-пірол-3-іл)-N-(3-етинілоксетан-3-іл)-2-оксоацетамідо)метилфосфату (1,15 г, 76 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): 531 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O), δ 7,94 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,31 (дд, 1H), 5,16 (д, 2H), 5,0 (д, 2H), 4,82 (д, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

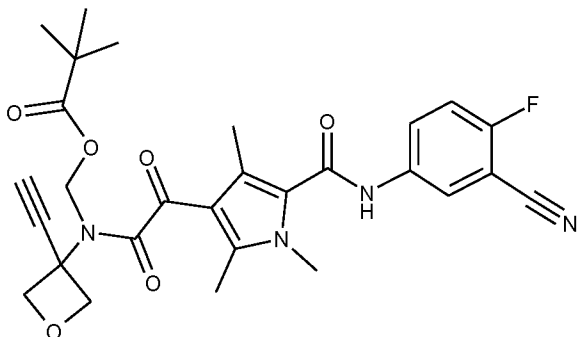
Приклад 10  
Сполука 73



До перемішаного при 0 °С розчину сполуки 26 (844 мг, 2 ммоль) та хлорметилізобутирату (0,379 мл, 3 ммоль, 1,5 екв.) в DMF (15 мл) додавали гідрід натрію (176 мг як 60 % дисперсія у мінеральному маслі, 4,4 ммоль, 2,2 екв.). Суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. та потім розділяли між напівнасиченим водним розчином хлориду амонію та етилацетатом. Органічну фазу відділяли, сушили над сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску. [[2-[5-[(3-Ціано-4-фторфеніл)карбамоїл]-1,2,4-триметил-пірол-3-іл]-2-оксо-ацетил]-(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]метил-2-метилпропаноат (сполука 73, 530 мг, 50,8 %) виділяли за допомогою колонкової хроматографії (5-25 % етилацетату у дихлорметані) з наступною кристалізацією з ізопропілацетату. РХ-МС: (ЕР, m/z): 523

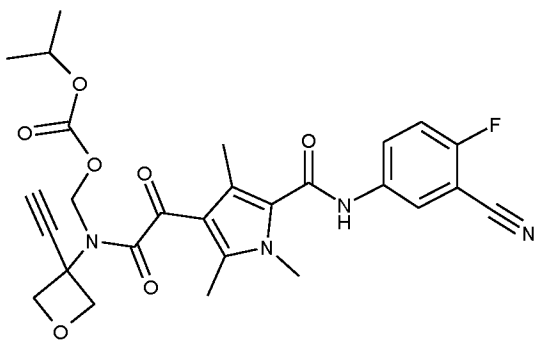
[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 10,6 (шир. с, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (дд, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,93 (д, 2H), 4,65 (д, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,48 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,05 (д, 6H).

Приклад 11  
Сполука 77



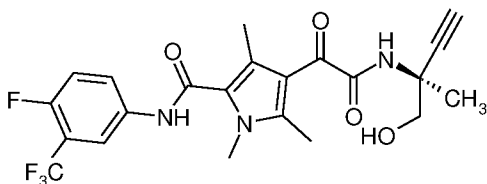
[[2-[5-[(3-Ціано-4-фтор-феніл)карбамоїл]-1,2,4-триметил-пірол-3-іл]-2-оксо-ацетил]-(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]метил-2,2-диметилпропаноат синтезували, як описано в прикладі 10, використовуючи півалоїлхлорид замість хлорметилізобутирату. Сполуку 77 (800 мг, 74,6 %) виділяли за допомогою колонкової хроматографії (5-25 % етилацетат у дихлорметані) з наступною кристалізацією з суміші етилацетат:гексан. РХ-МС: (ЕР, m/z): 537 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 10,6 (шир. с, 1H), 8,21 (дд, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,55 (дд, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,93 (д, 2H), 4,66 (д, 2H), 3,73 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,07 (с, 9H).

Приклад 12  
Сполука 78



[[2-[5-[(3-Ціано-4-фтор-феніл)карбамоїл]-1,2,4-триметил-пірол-3-іл]-2-оксо-ацетил]-(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]метил-ізопропілкарбонат синтезували, як описано в прикладі 10, використовуючи хлорметил ізопропілкарбонат замість хлорметилізобутирату. Сполуку 78 (770 мг, 71,6 %) виділяли за допомогою колонкової хроматографії (5-30 % етилацетат у дихлорметані) з наступною кристалізацією з суміші етилацетат:гексан. РХ-МС: (ЕР, m/z): 539 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 10,6 (шир. с, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,56 (дд, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,92 (д, 2H), 4,71 (м, 1H), 4,65 (д, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,20 (д, 6H).

Приклад 13  
Сполука 66b



90 % гідроксиацетону (16,59 г) та 4-диметиламінопіридин (1,37 г, 0,05 екв.) об'єднували у реакторі та розбавляли дихлорметаном (100 мл). трет-Бутилдифенілсилілхлорид (63,40 г, 1,03 екв.) додавали та потім промивали дихлорметаном (230 мл). Розчин охолоджували за допомогою водяної бані

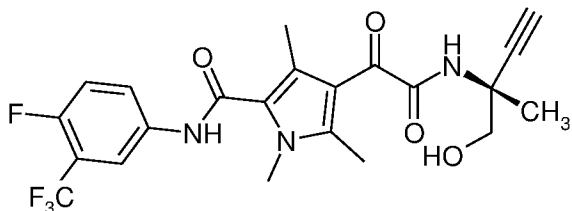
кімнатної температури та перемішували з додаванням триетиламіну (36 мл, 1,15 екв.) протягом 1 хв. Через 3 хв. тверді речовини почали осаджуватися. Через 18 год. суміш концентрували та додавали гексан (350 мл) та воду (200 мл). Водну фазу видаляли через сепараторну воронку. Органічну фазу промивали водою (2×150 мл), сушили сульфатом натрію та концентрували з одержанням 1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)пропан-2-ону (72,62 г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,70 (4H, d), 7,47 (6H, m), 4,20 (2H, s), 2,22 (3H, s), 1,13 (9H, s).

(R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (18,47 г, 1,0 екв.), 1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)пропан-2-он (47,62 г, 1,0 екв.) та толуол (500 мл) об'єднували у реакторі в атмосфері Ar. Додавали тетраізопропаноат титану (75,8 г, 1,75 екв.) та потім суміш промивали толуолом (400 мл). Розчин нагрівали при 100 °С протягом 23 год. Після охолодження до к. т. додавали насич. водн. розчин бікарбонату натрію (50 мл) та суміш перемішували протягом 2 хв. Одержану завесь фільтрували через целіт та органічну фазу сушили сульфатом натрію. Розчин концентрували до коричневої рідини, яку очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта етилацетат-гексани з одержанням продукту сульфініміну у вигляді червоного масла (13,8 г). Продукт розчиняли в толуолі (90 мл) та потім завантажували в додаткову воронку над реакційною колбою. В реакційну колбу завантажували триметилсилілацетилен (9,78 г, 3,0 екв.) та толуол (230 мл). Встановлювали атмосферу Ar, та суміш перемішували та охолоджували на бані сухий лід-ацетон. Додавали 2,5 М н-бутиллітій у гексані (33,1 мл, 2,5 екв.) за внутрішньої температури нижче -61 °С. Після перемішування протягом 1 год. та 10 хв. розчин сульфініміну додавали протягом 1 год. та внутрішню температуру підтримували нижче -67 °С під час цього. Суміш перемішували протягом 1,5 год. перед видаленням охолоджувальної бані. Суміш нагрівали повільно до температури навколишнього середовища до -20 °С, а реакційну суміш нагрівали до 0 °С при зануренні у водяну баню з водою кімнатної температури. Воду (20 мл) додавали, та суміш перемішували протягом 2 хв. Суміш потім фільтрували через целіт. Органічну фазу сушили сульфатом натрію та концентрували з одержанням коричневого масла (16,8 г), яке очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта дихлорметан-етилацетат з одержанням (R)-N-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2-метил-4-(триметилсиліл)бут-3-ин-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (6,00 г) у вигляді оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,75 (4H, m), 7,45 (6H, m), 3,90 (1H, c), 3,80 (1H, d), 3,60 (1H, d), 1,50 (3H, c), 1,25 (9H, c), 1,10 (9H, c), 0,20 (9H, c).

(R)-N-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2-метил-4-(триметилсиліл)бут-3-ин-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (6,00 г, 1,0 екв.) розчиняли у 1,4-діоксані (70 мл), потім 4 М HCl (12 мл) в 1,4-діоксані (4,1 екв.). Розчин перемішували протягом 1 год. та потім концентрували. Толуол (75 мл) додавали та розчин концентрували. До концентрату додавали 2-(5-((4-фтор-3-(трифторметил)феніл)карбамоїл)-1,2,4-триметил-1H-пірол-3-іл)-2-оксооцтову кислоту (4,50 г, 1,0 екв.), NATU (6,47 г, 1,46 екв.), N,N-диметилформамід (250 мл), та N,N-диізопропілетиламін (17,8 мл, 9,0 екв.). Розчин перемішували протягом 21 год. та потім концентрували. Додавали етилацетат (250 мл). Одержаний розчин промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили сульфатом натрію, концентрували та змішували з дихлорметаном (60 мл). Завесь фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта етилацетат-гексан з одержанням продукту (7,58 г) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,90 (1H, m), 7,77 (5H, m), 7,63 (1H, c), 7,43 (6H, m), 7,25 (2H, m), 3,91 (1H, d), 3,85 (1H, d), 3,71 (3H, c), 2,41 (6H, c), 1,71 (3H, c), 1,12 (9H, c), 0,20 (9H, c). PX-МС: (EP, m/z): 778 [M+1].

Вихідний матеріал (7,58 г) розчиняли у ТГФ (75 мл) та додавали 1,0 М тетрабутиламонію фторид (24 мл, 2,5 екв.) у ТГФ. Розчин перемішували протягом 2 год. та потім концентрували. Концентрат розчиняли етилацетатом (100 мл). Одержаний розчин промивали водою (3×50 мл) та сольовим розчином (30 мл), сушили сульфатом натрію та концентрували з одержанням жовтого масла (7,3 г). Масло очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта етилацетат-гексан з одержанням жовтої піни (4,11 г), яку розчиняли за допомогою DMF (30 мл). Суміш перемішували з повільним додаванням води (30 мл). Кристалізація білих твердих речовин почалася через 3 хвилини. Перемішування утвореної завесі перемішували протягом 1 год. та потім її охолоджували на льодяній бані протягом 0,5 год. Завесь фільтрували, промивали сумішшю 2:1 вода:DMF (10 мл) та потім водою (20 мл). Осад на фільтрі сушили у вакуумі при 65 °С з одержанням (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пірол-2-карбоксаміду (3,46 г) у вигляді білого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 10,50 (1H, c), 8,47 (1H, c), 8,22 (1H, m), 7,99 (1H, m), 7,51 (1H, t), 5,20 (1H, t), 3,70 (1H, m), 3,60 (3H, c), 3,58 (1H, m), 3,21 (1H, c), 2,42 (3H, c), 2,30 (3H, c), 1,51 (3H, c). PX-МС: (EP, m/z): 468 [M+1]. α<sub>D</sub><sup>20</sup> 20,6 °С (c=1,03, MeOH).

Приклад 14  
Сполука 66a



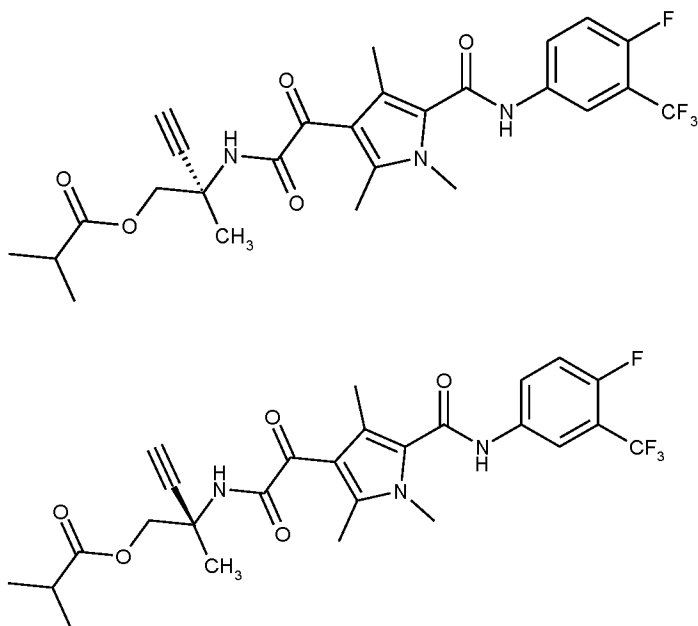
(S)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (4,82 г, 1,0 екв.), 1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)пропан-2-он (12,43 г, 1,0 екв.) та толуол (310 мл) об'єднували у реакторі в атмосфері Ar. Тетраізопропаноат титану (13,57 г, 1,20 екв.) додавали та потім залишок промивали толуолом (400 мл). Одержаний розчин нагрівали при 100 °С протягом 18 год. Після охолодження до к. т. насич. водн. розчин бікарбонату натрію (13 мл) додавали та суміш перемішували протягом 5 хв. Одержану завись фільтрували через целіт та органічну фазу сушили сульфатом натрію. Розчин концентрували з одержанням коричневої рідини (16,5 г), яку очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта етилацетат-гексани з одержанням продукту сульфініміну (6,07 г) у вигляді оранжевого масла. Масло розчиняли в толуолі (50 мл) та завантажували в додаткову воронку над реакційною колбою. У реакційну колбу завантажували триметилсилілацетилен (4,30 г, 3,0 екв.) та толуол (195 мл), та встановлювали атмосферу аргону. Суміш перемішували та охолоджували за допомогою бані сухий лід-ацетон. Додавали 2,5 М н-бутиллітій у гексані (14,6 мл, 2,5 екв.) за внутрішньої температури нижче -63 °С. Після перемішування протягом 1 год. та 10 хвилин розчин нагрівали до -20 °С протягом 2 хв. Суміш охолоджували нижче -67 °С, тоді як розчин сульфініміну додавали протягом 14 хв. Суміш перемішували протягом 1 год. від -73-(-67)°С, та потім охолоджувальну баню видаляли. Вміст повільно нагрівали за допомогою температури навколишнього середовища до -40 °С, а потім реакційну суміш нагрівали до 0 °С при зануренні у водяну баню з водою кімнатної температури. Додавали воду (10 мл). Суміш перемішували протягом 5 хв. та потім фільтрували через целіт. Органічну фазу сушили сульфатом натрію та концентрували з одержанням оранжевого масла (7,55 г), яке частково очищали з використанням нормально-фазової хроматографії на силікагелі та градієнта етилацетат-гексан з одержанням оранжевого масла (4,10 г). Масло додатково очищали з використанням нормально-фазової хроматографії на силікагелі та градієнта етилацетат-дихлорметан з одержанням – (S)-N-((R)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2-метил-4-(триметилсиліл)бут-3-ин-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,93 г) у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,75 (4H, м), 7,45 (6H, м), 3,90 (1H, с), 3,80 (1H, д), 3,60 (1H, д), 1,50 (3H, с), 1,25 (9H, с), 1,10 (9H, с), 0,20 (9H, с).

(S)-N-((R)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-2-метил-4-(триметилсиліл)бут-3-ин-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,93 г, 1,0 екв.) розчиняли у 1,4-діоксані (40 мл), потім 4 М хлороводень у 1,4-діоксані (4 мл 4,3 екв.) додавали. Розчин перемішували протягом 3 год. та потім концентрували. До концентрату додавали 2-(5-((4-фтор-3-(трифторметил)феніл)карбамоїл)-1,2,4-триметил-1H-пірол-3-іл)-2-оксооцтову кислоту (1,21 г, 0,83 екв.), HATU (1,79 г, 1,25 екв.), N,N-диметилформамід (75 мл) та N,N-діізопропілетиламін (4,2 мл, 6,42 екв.). Розчин перемішували протягом 16 год. та потім концентрували. Етилацетат (75 мл) додавали. Розчин промивали водою (30 мл) та сольовим розчином (25 мл), сушили сульфатом натрію та концентрували до червоної твердої речовини (5,6 г), яку очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта етилацетат-гексан з одержанням продукту аміду у вигляді жовтої піни (2,57 г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,90 (1H, м), 7,77 (5H, м), 7,63 (1H, с), 7,43 (6H, м), 7,25 (2H, м), 3,91 (1H, д), 3,85 (1H, д), 3,71 (3H, с), 2,41 (6H, с), 1,71 (3H, с), 1,12 (9H, с), 0,20 (9H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): 778 [M+1].

Вихідний матеріал (2,57 г) розчиняли у ТГФ (25 мл) та додавали 1,0 М тетрабутиламонію фторид у ТГФ (8,2 мл, 2,5 екв.). Розчин перемішували протягом 1,5 год. та потім концентрували. Концентрат розчиняли етилацетатом (30 мл). Розчин промивали водою (3×20 мл) та потім сольовим розчином (15 мл). Розчин сушили сульфатом натрію та концентрували до жовтого масла (2,6 г), яке очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта етилацетат-гексан з одержанням жовтого воску (1,4 г). Віск розчиняли дихлорметаном (80 мл) та потім нагрівали до розчинення всіх твердих речовин. Суміш знімали з нагрівання та потім перемішували, і розчин повільно охолоджували. Завись утворювалась через 1,5 год. Суміш охолоджували протягом 1 год. у льодяній бані та потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали льодяним дихлорметаном та потім сушили у вакуумі при 60 °С з одержанням (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пірол-2-карбоксаміду (0,90 г) у вигляді білого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 10,50 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,22 (1H, м), 7,99 (1H, м), 7,51 (1H, т), 5,20 (1H, т), 3,70 (1H, м), 3,60 (3H, с), 3,58 (1H, м), 3,21 (1H, с), 2,42 (3H, с), 2,30 (3H, с), 1,51 (3H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): 468 [M+1]. α<sub>D</sub><sup>20</sup>-22,4 °С (с=0,98, MeOH).

Приклад 15

Сполуки 165a і 165b

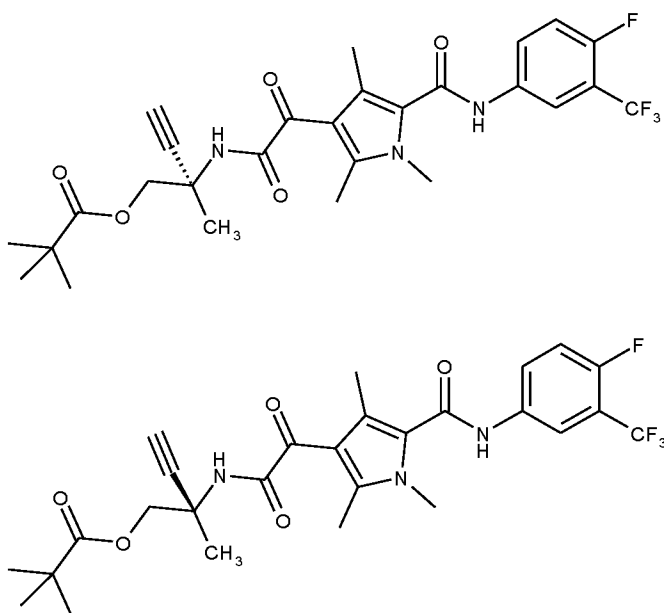


До перемішаного розчину (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пірол-2-карбоксаміду (233,5 мг, 0,5 ммоль) у ДХМ (3 мл) та піридині (0,2 мл) додавали ізобутирилхлорид (0,126 мл, 1,2 ммоль). Суміш нагрівали до 40 °С та перемішували протягом ночі. Після гашення реакційної суміші метанолом суміш розділяли між ізопропілацетатом та 1 М дигідрофосфатом натрію. Органічний шар відділяли та розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (20-50 % етилацетат-гексан) з одержанням 165a (192 мг, 71 %) у вигляді світло-жовтої піни. РХ-МС: (ЕР, m/z): 538,4 [M+H]. <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,91 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,17 (шир. с, 1H), 4,46 (дд, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,22 (д, 6H).

(S)-енантіомер синтезували, як описано для (R)-енантіомера з використанням (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пірол-2-карбоксаміду. РХ-МС: (ЕР, m/z): 538,4 [M+H].

Приклад 16

Сполуки 166a і 166b

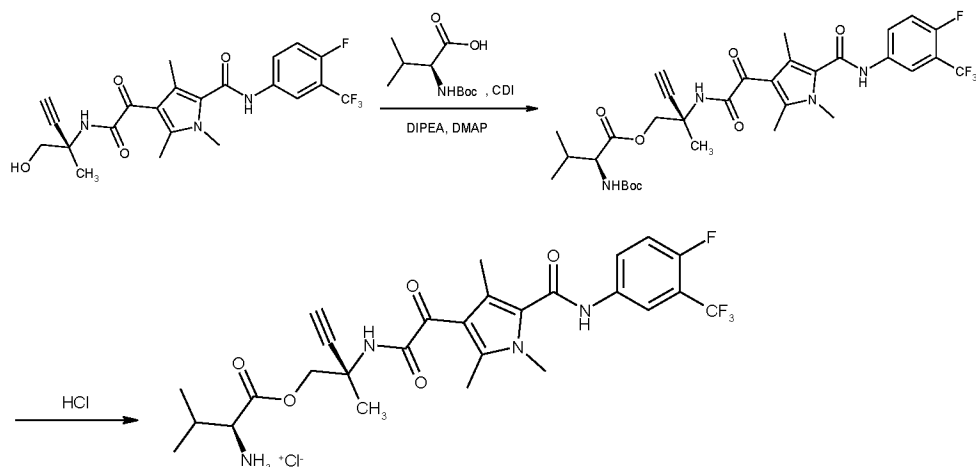


Сполуки 166a та 166b синтезували з вихідного спирту (233 мг, 0,5 ммоль) з наступною

процедурою, описаною в прикладі 15, використовуючи півалоїлхлорид замість ізобутирилхлориду. 166a (237 мг, 86 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): 552,5 [M+H]. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,91 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,16 (шир. с, 1H), 7,44 (дд, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,45 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,26 (с, 9H). 166b РХ-МС: (ЕР, m/z): 552,5 [M+H].

Приклад 17

Сполуки 167a і 167b

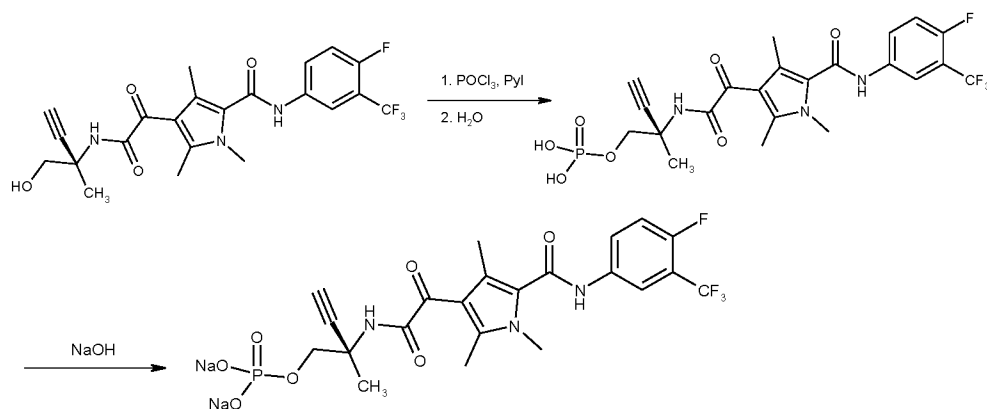


До перемішаного розчину Вос-Л-валіну (214 мг, 0,99 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) додавали карбонілдіімідазол (160 мг, 0,99 ммоль). Через 1 год. розчин імідазоліду додавали до розчину (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пірол-2-карбоксаміду (307 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (0,343 мл, 1,97 ммоль) та DMAP (16 мг, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл). Реакції дозволяли проходити протягом 1 год. за к. т. та потім реакційну суміш гасили водою. Розчин поглинали в ізопропілацетаті та 1 М дигідрофосфаті натрію. Органічну фазу відділяли, промивали бікарбонатом натрію та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (20-50 % етилацетат-гексан) з одержанням Вос-захищеної проміжної речовини у вигляді світло-жовтої піни, яку потім розчиняли в етилацетаті (4 мл). Розчин обробляли 4 М розчином хлороводню в діоксані (1,9 мл, 7,6 ммоль). Через 3,5 год. суміш концентрували за зниженого тиску та залишок розтирали за допомогою МТВЕ (5 мл). Одержану тверду речовину виділяли фільтрацією. Осад на фільтрі промивали за допомогою МТВЕ та продукт (370 мг, 93 %) сушили у вакуумі. РХ-МС: (ЕР, m/z): 567,7 [M-HCl+H]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,58 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,45 (шир. с, 3H), 8,23 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,53 (дд, 1H), 4,53 (дд, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,48 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,03-0,93 (м, 7H).

(R)-енантіомер одержували як описано для (S)-енантіомера з використанням (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пірол-2-карбоксаміду. РХ-МС: (ЕР, m/z): 567,7 [M-HCl+H].

Приклад 18

Сполуки 168a і 168b



До перемішаного при 0 °С розчину (S)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пірол-2-карбоксаміду (4,82 г, 10,4 ммоль) у ТГФ (100 мл) та піридині (2,44 мл, 31 ммоль) додавали оксихлорид фосфору (2,88 мл, 31 ммоль).

Суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °С, та потім реакційну суміш гасили водою (30 мл). Суміш нагрівали до к. т. та перемішували протягом 1 год. Суміш розбавляли етилацетатом та розчин промивали водою (3х). Органічну фазу концентрували досуха та залишок розчиняли в ізопропанолі (100 мл). Водний розчин (2М) NaOH додавали повільно до рН ~8,5 (9,7 мл). Осад, утворений при додаванні NaOH, виділяли фільтрацією. Осад на фільтрі промивали ізопропанолом та сушили у вакуумі з одержанням продукту (5,19 г, 83 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): 548,1 [M-2Na+3H]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,83 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,31 (дд, 1H), 3,91 (розділений дд, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,80 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,61 (с, 3H). <sup>31</sup>P ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 4,08 (с).

(R)-енантіомер одержували як описано для (S)-енантіомера з використанням (R)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-4-(2-((1-гідрокси-2-метилбут-3-ин-2-іл)аміно)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1H-пірол-2-карбоксаміду. РХ-МС: (ЕР, m/z): 548,1 [M-2Na+3H].

#### ПРИКЛАД 19

Наступні сполуки одержували відповідно до аналогічних процедур і вихідних матеріалів, як описано в прикладах вище.

Назва сполуки	Сполука №	<sup>1</sup> H ЯМР
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,21–8,15 (m, 1H), 8,12 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,00–3,93 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,14 (с, 1H)
4-[2-(аліламіно)-2-оксо-ацетил]-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-3-фтор-1-метил-пірол-2-карбоксамід	7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (с, 1H), 8,96 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,9, 2,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,20–5,06 (m, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (д, J=5,6 Гц, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	8	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,56–10,50 (m, 1H), 9,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (m, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03–7,91 (m, 1H), 7,55 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,96 (m, J=5,9, 2,5 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,14 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H)
5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	9	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,67 (с, 1H), 9,21 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,02–7,91 (m, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,19 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	10	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,76 (с, 1H), 9,24 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,17 (т, J=2,5 Гц, 1H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-(1,1-диметилпроп-2-ініламіно)-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	11	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,57 (с, 6H)
5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	12	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,57 (с, 1H), 9,30 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,21 (т, J=2,5 Гц, 1H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-3-фтор-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	13	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,12 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,34 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,09 (д, J=2,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,65 (т, J=2,6 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H)

N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етинілциклопропіл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	14	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,06 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,21–1,10 (м, 2H), 1,10–1,00 (м, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етинілциклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	15	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,23 (с, 1H), 2,46–2,37 (м, 7H), 2,28 (с, 3H), 1,97 (м, 2H)
5-бром-3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	16	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,93 (с, 1H), 9,31 (т, J=4,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,02 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,20 (с, 1H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-метилпроп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	17a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,18 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,76–4,64 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1S)-1-метилпроп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	17b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,18 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,70 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 3H)
4-[2-(аліламіно)-2-оксо-ацетил]-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-3-фтор-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід	18	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (с, 1H), 8,88 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,00–7,87 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,97–5,81 (м, 1H), 5,31–5,09 (м, 2H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,55 (с, 3H)
5-бром-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-3-фтор-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,27 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,99–7,90 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=5,6, 2,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,19 (т, J=2,6 Гц, 1H)
3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	21	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,76 (с, 1H), 9,20 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=5,6, 2,5 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,18 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-(3-циклопропілпроп-2-ініламіно)-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	22	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,05 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,36–1,20 (м, 1H), 0,83–0,65 (м, 2H), 0,64–0,49 (м, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-циклопропілпроп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	23a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,35 (тд, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 3,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,25–1,15 (м, 1H), 0,69–0,14 (м, 4H)

5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	25	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,58 (с, 1H), 9,28 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,09–7,97 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,18 (т, J=2,5 Гц, 1H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[(1S)-1-(метоксиметил)проп-2-ініл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	28a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 4,91-4,78 (м, 1H), 3,61–3,54 (м, 5H), 3,36 (м, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[(1R)-1-(метоксиметил)проп-2-ініл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	28b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 4,91-4,78 (м, 1H), 3,61 (м, 3H), 3,54 (м, 2H), 3,36 (м, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(1H-триазол-4-іл)оксетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	29	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 15,01 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 8,21 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 4H), 3,59 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-трет-бутилпроп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	30b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,03 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,00 (с, 9H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-вінілоксетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	33	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=17,2, 10,5 Гц, 1H), 5,31 (дд, J=17,3, 1,1 Гц, 1H), 5,20 (дд, J=10,5, 1,0 Гц, 1H), 4,71 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,57 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H)
4-[2-[[3-етинілоксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	34	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,20 (дд, J=6,6, 2,6 Гц, 1H), 7,99–7,90 (м, 1H), 7,50 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J=6,6 Гц, 4H), 3,65 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
4-[2-(1,1-диметилпроп-2-ініламіно)-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	35	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,22 (дд, J=6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J=9,8 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,22 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,57 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1R)-1-(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	36b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,57 (с, 1H), 9,66 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95–8,01 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,86-5,98 (м, 1H), 5,65 (д, J=17,1 Гц, 1H), 5,51 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,30 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-	36a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,57 (с, 1H), 9,66 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95–8,01 (м,

карбоксамід		<sup>1</sup> H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,86-5,98 (м, 1H), 5,65 (д, J=17,1 Гц, 1H), 5,51 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,30 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H)
4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	37	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,22 (дд, J=6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=8,1, 3,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,53 (с, 1H), 3,13 (т, J=12,1 Гц, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-циклопропілпроп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	38a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=6,7, 2,7 Гц, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,50 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,33 (тд, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,18 (дт, J=8,0, 6,5 Гц, 1H), 0,51 (дддд, J=12,7, 7,0, 4,8, 3,2 Гц, 2H), 0,45-0,38 (м, 1H), 0,37-0,30 (м, 1H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1S)-1-циклопропілпроп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	38b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,6, 3,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,33 (тд, J=7,9, 2,4 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,18 (дтд, J=12,7, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 0,56-0,46 (м, 2H), 0,42 (ддд, J=10,8, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 0,34 (ддд, J=10,7, 4,9, 2,3 Гц, 1H)
5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3-диметил-пірол-2-карбоксамід	39	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,67 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,19 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,95 (ддд, J=9,3, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,12 (т, J=12,0 Гц, 4H), 2,29 (с, 3H)
5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3-диметил-пірол-2-карбоксамід	40	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,70 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,75 (д, J=1,4 Гц, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,68 (с, 1H), 2,32 (с, 3H)
5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3-диметил-4-[2-оксо-2-[(3-вінілоксетан-3-іл)аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	41	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,69 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,6 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=17,2, 10,5 Гц, 1H), 5,38-5,17 (м, 2H), 4,77 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,60 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,33 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1R)-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	42a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,58 (с, 1H), 10,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,99-5,58 (м, 1H), 3,81 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[(1S)-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	42b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,58 (с, 1H), 10,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,99-5,58 (м, 1H), 3,81 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)

N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3-(2-циклопропілетиніл)оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	43	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,24-8,21 (м, 1H), 8,00–7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1H), 4,69 (с, 4H), 3,60 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,42–1,33 (м, 1H), 0,84–0,80 (м, 2H), 0,62–0,59 (м, 2H)
5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3,3-дифтор-1-вініл-циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3-диметил-пірол-2-карбоксамід	44	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,68 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,6 Гц, 1H), 8,04–7,90 (м, 1H), 7,57 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=17,2, 10,4 Гц, 1H), 5,34-5,01 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,00 (дт, J=18,0, 13,1 Гц, 4H), 2,31 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3-етинілокетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід	45	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,77 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 8,05-7,91 (м, 1H), 7,56 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,74 (с, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,66 (с, 1H), 2,48 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-[[3-вінілокетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	46	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,75 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=17,3, 10,5 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(3,3,3-трифторпроп-1-ініл)оксетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	47	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,59 (с, 1H), 8,22(дд, J=5,6, 2,8 Гц, 1H), 8,00–7,96 (м, 1H), 7,56 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,37–6,31 (м, 1H), 4,80-4,76 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[3-(3-метилбут-1-ініл)оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	48	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,70 (с, 4H), 3,61 (с, 3H), 2,69-2,59 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,13 (д, J=6,9 Гц, 6H)
4-[2-[[1-етиніл-3-гідрокси-циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	49	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,22 (дд, J=6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,9, 3,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,78 (ддд, J=9,5, 6,9, 2,8 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (т, J=10,0 Гц, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-проп-1-інілокетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	50	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,21(дд, J=5,6, 2,4 Гц, 1H), 7,99–7,95 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,70 (с, 4H), 3,60(с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,86 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3,3-дифтор-1-вініл-циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід	51	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,75 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,09 (дд, J=17,2, 10,4 Гц, 1H), 5,23 (дд, J=17,1, 0,9 Гц, 1H), 5,13 (дд, J=10,5, 0,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,97 (dq, J=46,6, 13,5 Гц, 4H), 2,46 (с, 3H)
3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід	52	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,74 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7

		Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,50 (с, 1H), 3,14 (т, J=12,1 Гц, 4H), 2,47 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-вініл-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	53	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,20 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,09 (дд, J=17,2, 10,5 Гц, 1H), 5,25 (дд, J=17,2, 0,9 Гц, 1H), 5,13 (дд, J=10,4, 0,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,10–2,80 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]-2-оксо-ацетил]-3-фтор-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід	55	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,44 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,3, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,78 С 4,68 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,66 (с, 1H), 2,52 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-3-фтор-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід	56	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,18 С 3,04 (м, 4H), 2,50 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-(оксетан-3-іл)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	57	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,96 (тд, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 4,63 (ддд, J=9,5, 7,8, 6,3 Гц, 2H), 4,47 (т, J=6,2 Гц, 1H), 4,36 (т, J=6,2 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,30–3,21 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-(оксетан-3-іл)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	58	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,05–7,87 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,03–4,88 (м, 1H), 4,71–4,55 (м, 2H), 4,47 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,36 (т, J=6,2 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,30–3,22 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H)
5-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етиніл-3-гідрокси-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3-диметил-пірол-2-карбоксамід	59	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,68 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,34 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,15 (к, J=7,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,84 С 2,72 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 2H)
3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етиніл-3-гідрокси-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід	60	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,75 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,23 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,00 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,32 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,25(с, 1H), 2,83 С 2,73 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,21 (с, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-(2-гідроксиетил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	61a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,03–7,92 (м, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,77 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,63 (т, J=4,9 Гц, 1H),

		3,60 (с, 3H), 3,53 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,82 (к, J=6,6 Гц, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-(2-гідроксиетил)проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	61b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,3, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,77 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,63 (т, J=4,9 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,53 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,86-1,78 (м, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3-гідрокси-1-(3,3,3-трифторпроп-1-ініл)циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	62	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,93 (ддд, J=9,2, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,37 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,05 (тд, J=6,9, 3,5 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,37 (с, 5H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-циклопропіл-1-(гідроксиметил)проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	63a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,03 С 7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,17 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,68 С 3,58 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,41 С 1,31 (м, 1H), 0,70-0,60 (м, 1H), 0,50 С 0,41 (м, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-циклопропіл-1-(гідроксиметил)проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	63b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,03 С 7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,17 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,68 С 3,58 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,41 С 1,31 (м, 1H), 0,70-0,60 (м, 1H), 0,50 С 0,41 (м, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-(гідроксиметил)-1-метил-проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	64a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,6 Гц, 1H), 8,02-7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,18 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=10,7, 6,3 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,50 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-(гідроксиметил)-1-метил-проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	64b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 8,05-7,90 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,18 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=10,6, 6,3 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,50 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R]-1-циклопропіл-1-(гідроксиметил)проп-2-ініл]аміно]ацетилпірол-2-карбоксамід	65a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,23 (дд, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,01-7,93 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,8 Гц, 1H), 5,18 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=10,6, 6,4 Гц, 1H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,21 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,37 (ддд, J=13,6, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 0,64 (к, J=4,8 Гц, 1H), 0,46 (ддд, J=9,0, 6,4, 3,2 Гц, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S]-1-циклопропіл-1-	65b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,23 (дд, J=6,6,

(гідроксиметил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід		2,7 Гц, 1H), 8,01–7,93 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,8 Гц, 1H), 5,18 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=10,6, 6,4 Гц, 1H), 3,65–3,55 (м, 4H), 3,21 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,37 (ддд, J=13,6, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 0,64 (к, J=4,8 Гц, 1H), 0,46 (ддд, J=9,0, 6,4, 3,2 Гц, 3H)
N-(3-бром-2-фтор-4-піридил)-4-[2-[(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	67	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,97 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,79–4,69 (м, 4H), 3,67 (д, J=2,7 Гц, 4H), 2,43 (д, J=5,9 Гц, 6H)
N-(3-бром-2-фтор-4-піридил)-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	68	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,97 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,19 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=5,5, 2,3 Гц, 1H), 3,67 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,54 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,14 (т, J=12,3 Гц, 4H), 2,42 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-1-(гідроксиметил)-1-метил-аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	69a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,21 (дд, J=6,6, 2,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01–7,91 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=17,5, 10,8 Гц, 1H), 5,22–5,04 (м, 2H), 4,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,56–3,51 (м, 1H), 3,46 (дд, J=10,8, 5,9 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(S)-1-(гідроксиметил)-1-метил-аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	69b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,21 (дд, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00–7,91 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,22–5,03 (м, 2H), 4,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,55–3,42 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	70	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J=2,7, 5,4 Гц, 1H), 7,76–7,61 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,00–6,92 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,34 (д, J=8,3 Гц, 6H), 1,78 (с, 6H), 1,25 (с, 1H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-1-(гідроксиметил)-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	71a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J=5,2, 2,8 Гц, 1H), 7,75–7,71 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 4,39–4,34 (м, 1H), 4,15–4,12 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,71–3,68 (м, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,40 (д, J=7,2 Гц, 6H).
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(S)-1-(гідроксиметил)-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	71b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J=5,2, 2,4 Гц, 1H), 7,75–7,71 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 4,36 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,16 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,37–3,68 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,40 (д, J=7,2 Гц, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1(R)-1-(гідроксиметил)-1-метил-аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	72a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,25–8,19 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (дддд, J=9,2, 4,8, 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,22–5,06 (м, 2H), 4,95 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,57–3,43 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-(гідроксиметил)-1-метил-аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	72b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,25-8,11 (м, 2H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,23-5,05 (м, 2H), 4,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 3,65-3,41 (м, 5H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1R)-1-(гідроксиметил)-1-(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	74a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,04 (дд, J=5,4, 2,7 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (дд, J=12,0, 3,6 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=17,4, 10,8 Гц, 1H), 5,62 С 5,55 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 4,23 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,96 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,43 (д, J=6,6 Гц, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-(гідроксиметил)-1-(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	74b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (дд, J=5,2, 2,8 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (дд, J=15,6, 7,2 Гц, 1H), 6,00 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,59 С 5,53 (м, 2H), 4,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=12,8, 6,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,41 (д, J=8,8 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1R)-1-(гідроксиметил)-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	75a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,51 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,38 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,71 (с, 1H), 2,41 (д, J=3,6 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-(гідроксиметил)-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	75b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,50 (д, J=5,2 Гц, 2H), 7,21 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,37 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,71 (с, 1H), 2,40 (д, J=4,8 Гц, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3-(3-гідроксипроп-1-ініл)оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	76	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,26 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,74 (с, 4H), 4,14 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1R)-1-метил-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	79a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J=5,6, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,24 (с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,90 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-метил-1-(трифторметил)проп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	79b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=9,2, 4,7, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,24 (с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,90 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1R)-1-(гідроксиметил)-1-(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	80a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J=6,0, 2,4 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,60 С 5,54 (м, 2H), 4,23 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,96 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,43 (д, J=3,6 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[(1S)-1-(гідроксиметил)-1-	80b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,98 (дд, J=6,0, 2,8 Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H),

(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід		7,51 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=17,2, 10,8 Гц, 1H), 5,60 (с, 5,54 (м, 2H), 4,23 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,95 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,42 (д, J=4,8 Гц, 6H)
5-хлор-N-[3-(дифторметил)-4-фтор-феніл]-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3-диметил-пірол-2-карбоксамід	81	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,59 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,20–8,01 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48–7,07 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,54 (с, 1H), 3,15 (т, J=11,9 Гц, 4H), 2,31 (с, 3H)
N-[3-(дифторметил)-4-фтор-феніл]-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	82	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,08 (дд, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,88–7,79 (м, 1H), 7,41–7,09 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,53 (с, 1H), 3,20–3,05 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).
N-(2-бром-3-фтор-4-піридил)-4-[2-[(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	83	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,56 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,05 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,73 (к, J=6,6 Гц, 4H), 3,66 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)
N-(2-бром-3-фтор-4-піридил)-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	84	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,05 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,12 (т, J=12,2 Гц, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-тіазол-2-іл-етил)аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	85	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-(2-піридил)етил)аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	91	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,51 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,6, 4,9, 9,2 Гц, 1H), 7,78 (дт, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,57–7,48 (м, 2H), 7,25 (дд, J=5,3, 7,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,71–1,59 (м, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-(3-піридил)етил)аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	92	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=2,8, 4,8, 9,2 Гц, 1H), 7,86–7,71 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,67 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-(4-піридил)етил)аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	93	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,50 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,58–8,42 (м, 2H), 8,20 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 8,02–7,89 (м, 1H), 7,53 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,44–7,30 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-[(3R)-3-гідроксибут-1-ініл]оксетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	94a	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,14 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,93–7,89 (м, 1H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,85–4,84 (м, 4H), 4,54 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,40 (д,

		J=6,8 Гц, 3H).
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-[(3S)-3-гідроксибут-1-ініл]оксетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	94b	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,14 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,85-4,84 (м, 4H), 4,54 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H).
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1R)-1-метил-1-(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	95a	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=17,5, 10,9 Гц, 1H), 5,80 (с, 5,28 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,70 (с, 3H).
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[1S)-1-метил-1-(трифторметил)аліл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	95b	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=17,5, 10,9 Гц, 1H), 5,80 (с, 5,28 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,70 (с, 3H).
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-піразол-4-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	96	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,57 (шир. с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=2,8, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,53 (шир. т, J=9,1 Гц, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,35-2,32 (м, 2H), 2,32-2,32 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,65 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-піразол-4-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	97	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,57 (шир. с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,4, 6,4 Гц, 1H), 8,01-7,90 (м, 1H), 7,63-7,41 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,66 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилпіразол-4-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	98	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,47 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,6, 6,6 Гц, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=0,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,36-2,33 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-піридил)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	99	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,48 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,51 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,21 (шир. д, J=3,9 Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,79 (шир. д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,25 (шир. д, J=1,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,67 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(3-піридил)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	100	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,48 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=2,6, 6,6 Гц, 1H), 7,95 (шир. дд, J=4,1, 7,6 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=1,9, 8,0 Гц, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,68 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(4-піридил)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	101	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,57-8,45 (м, 2H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,6 Гц, 1H), 7,96 (тд, J=3,7, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 3,59 (с, 3H),

		2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,64 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3-[2-(1-гідроксициклопропіл)етиніл]оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	102	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,16 (дд, J=5,6, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=9,2, 4,7, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,86 (с, 4H), 3,69 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,01 (т, J=2,8 Гц, 2H), 0,97 (т, J=2,8 Гц, 2H).
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-тіазол-2-іл-етил)аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	103	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,2, 6,4 Гц, 1H), 8,02-7,89 (м, 1H), 7,68 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,74 (с, 6H)
[[2-[5-[(3-ціано-4-фтор-феніл)карбамоїл]-1,2,4-триметил-пірол-3-іл]-2-оксо-ацетил]-(3-етинілокетан-3-іл)аміно]метил-(2S)-2-аміно-3-метил-бутаноат	105	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,60 (с, 1H), 8,19 (дд, J=5,7, 2,6 Гц, 1H), 7,99 с 7,91 (м, 1H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,51 с 5,38 (м, 2H), 4,91 (дд, J=6,9, 5,2 Гц, 2H), 4,64 (дд, J=6,3, 2,7 Гц, 2H), 3,65 (д, J=50,3 Гц, 4H), 3,09 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,80 (дд, J=12,4, 6,1 Гц, 1H), 0,83 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,74 (д, J=6,8 Гц, 2H).
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(4-етинілтетрагідропіран-4-іл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	107	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,22 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,98 (ддд, J=2,8, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,64 (шир. с, 1H), 3,60 (с, 4H), 3,43 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,10 (шир. д, J=14,4 Гц, 2H), 1,96-1,83 (м, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етинілциклопентил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	109	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,54 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,8, 4,8, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,22-2,12 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,77-1,63 (м, 4H)
4-[2-[[3,3-дифтор-1-(1-метилтриазол-4-іл)циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	110	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,52 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 8,04-7,86 (м, 2H), 7,53 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,30-3,19 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[1-(1H-імідазол-2-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	131	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,13 (шир. т, J=11,9 Гц, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,28 - 2,22 (м, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-4-[2-[[1-(1H-імідазол-2-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	132	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,64-10,35 (м, 1H), 7,88 (дд, J=2,7, 6,1 Гц, 1H), 7,76 (тд, J=3,5, 8,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,22 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,36 (д, J=8,1 Гц, 6H), 1,89 (с, 6H)
N-(3-бром-4-хлор-феніл)-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	133	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,13 (шир. т, J=11,9 Гц, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,28 - 2,22 (м, 3H)

N-(4-бром-3-хлор-феніл)-4-[2-[[1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	134	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 – 7,29 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,22 (шир. т, J=11,4 Гц, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,40 (д, J=11,9 Гц, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[1-(1-циклопропілпіразол-4-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	135	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,8, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,7, 4,9, 9,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,63 (с, 6H), 1,01-0,95 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H)
4-[2-[[1-(1-циклопропілпіразол-4-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	136	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,47 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 7,99–7,93 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,68–3,61 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,44–3,20 (м, 58H), 2,34 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,63 (с, 6H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,94-0,88 (м, 2H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-метилпіразол-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	137	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,04 (дд, J=2,6, 5,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,71 (ддд, J=2,9, 4,3, 9,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,14–7,14 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,82 (с, 6H), 1,59 (с, 10H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-метилпіразол-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	138	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J=2,6, 6,0 Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (т, J=9,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,40-2,29 (м, 6H), 1,83 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	139	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,37 (с, 1H), 8,05 (дд, J=2,8, 5,5 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,21 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,88 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-тіазол-4-іл-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	140	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,50 (с, 1H), 9,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=2,8, 4,9, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,71 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-тіазол-4-іл-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	141	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,48 (с, 1H), 9,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 7,95 (тд, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,57-7,42 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,36-2,33 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)
4-[2-[[1-(2-циклопропілтріазол-4-іл)-3,3-дифтор-циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	142	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (дд, J=2,6, 6,0 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,22 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,97 (тт, J=3,8, 7,5 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,44-3,23 (м, 4H), 2,38 (д, J=8,9 Гц, 6H), 1,38-1,29 (м, 2H), 1,16-1,06 (м, 2H)

N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	143	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,29 (с, 1H), 7,82 (дд, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 7,66 (тд, J=3,5, 8,9 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,13 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,29 (д, J=13,4 Гц, 6H), 1,81 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-піримідин-5-іл-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	144	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,21 (дд, J=2,8, 5,7 Гц, 1H), 7,97 (шир. дд, J=3,4, 8,8 Гц, 1H), 7,55 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[1-(5-фтор-2-піридил)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	145	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,51 (шир. с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,7, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=3,0, 8,8 Гц, 1H), 7,61–7,48 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,66 (с, 6H)
4-[2-[[1-(1-циклопропілтриазол-4-іл)-3,3-дифтор-циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	146	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,90 (дд, J=2,5, 5,9 Гц, 1H), 7,80 (шир. дд, J=3,6, 9,0 Гц, 1H), 7,73–7,62 (м, 3H), 7,22 (т, J=9,4 Гц, 1H), 3,80–3,67 (м, 4H), 3,44–3,21 (м, 4H), 2,36 (д, J=15,4 Гц, 6H), 1,31–1,12 (м, 4H)
4-[2-[[1-(5-фтор-2-піридил)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	147	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,3, 6,4 Гц, 1H), 8,02–7,88 (м, 1H), 7,72 (дт, J=3,0, 8,8 Гц, 1H), 7,61–7,45 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,65 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-піримідин-5-іл-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	148	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,50 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,21 (дд, J=2,4, 6,5 Гц, 1H), 8,02–7,89 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,70 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилімідазол-4-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	149	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,64–10,26 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,21 (шир. д, J=3,8 Гц, 1H), 7,95 (шир. д, J=3,4 Гц, 1H), 7,50 (шир. т, J=9,6 Гц, 1H), 7,30–6,82 (м, 1H), 3,88 (шир. с, 2H), 3,57–3,46 (м, 3H), 2,35–2,27 (м, 3H), 1,82–1,71 (м, 2H), 1,29–1,13 (м, 5H)
4-[2-[[3,3-дифтор-1-(4-піридил)циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	150	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,69–8,62 (м, 2H), 7,87 (дд, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 7,75–7,68 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,40–7,36 (м, 2H), 7,22 (т, J=9,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,28 (дд, J=10,3, 12,8 Гц, 4H), 2,34 (д, J=12,6 Гц, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(1H-піразол-4-іл)оксетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	151	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,79 (шир. с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (дт, J=2,7, 4,5 Гц, 1H), 7,67 (шир. с, 2H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,90 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,75 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-піримідин-4-іл-етил]аміно]-2-оксо-	152	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 9,23–9,08 (м, 2H), 8,77 (д,

ацетилпірол-2-карбоксамід		J=5,4 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J=2,7, 4,9, 9,1 Гц, 1H), 7,63–7,48 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,63 (с, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[(1-метил-1-піримідин-4-іл-етил)аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	153	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,19 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (дд, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 7,72 (тд, J=3,5, 8,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (дд, J=1,2, 5,4 Гц, 1H), 7,20 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,38 (д, J=5,9 Гц, 6H), 1,81 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3-(1H-імідазол-2-іл)оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	154	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,09–7,96 (м, 2H), 7,81–7,68 (м, 1H), 7,54 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 5,28 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,06 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,40 (д, J=9,6 Гц, 6H), 1,26 (с, 1H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-4-[2-[[3-(1H-імідазол-2-іл)оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	155	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,99 (с, 1H), 7,88 (дд, J=2,3, 6,1 Гц, 1H), 7,76 (шир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55–7,41 (м, 1H), 7,25–7,17 (м, 2H), 7,06 (с, 2H), 5,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,05 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,40 (д, J=5,1 Гц, 6H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-4-[2-[[3-(1H-імідазол-4-іл)оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	156	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,09 (дд, J=2,6, 6,3 Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,11-5,00 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,34-2,21 (м, 3H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3-(1H-імідазол-4-іл)оксетан-3-іл]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	157	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,09 (дд, J=2,6, 6,3 Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,11-5,00 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,34-2,21 (м, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3-(1H-піразол-4-іл)оксетан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід	158	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (с, 1H), 8,13 (дд, J=2,8, 5,6 Гц, 1H), 7,92 (ддд, J=2,8, 4,7, 9,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,11-4,96 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,32 (с, 3H)
N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-оксо-1H-піридин-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	159	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,79 (шир. с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 8,02-7,89 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,63-7,43 (м, 2H), 4,91 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,75 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,37-3,28 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,23 (с, 3H)
4-[2-[[1-(1H-бензімідазол-5-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	160	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,55 (шир. д, J=1,6 Гц, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,4, 6,5 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 1H), 7,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=2,0, 7,0 Гц, 1H), 7,30 (шир. д, J=5,0 Гц, 1H), 6,19 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)
N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(2-оксо-1H-піридин-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід	161	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,57-12,27 (м, 1H), 10,52 (шир. с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,4, 5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03-7,90 (м, 1H), 7,67-

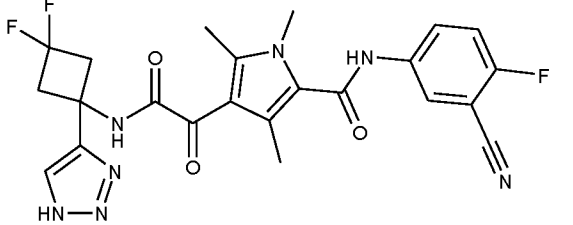
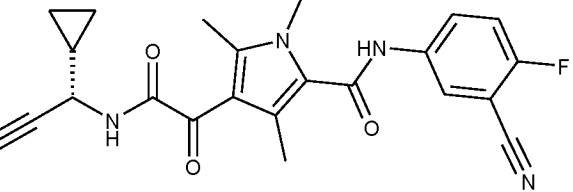
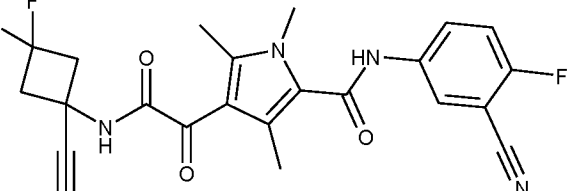
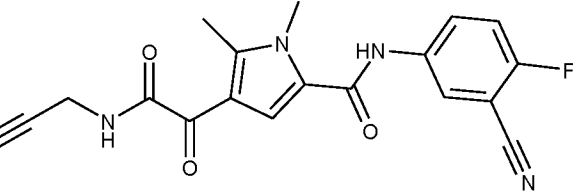
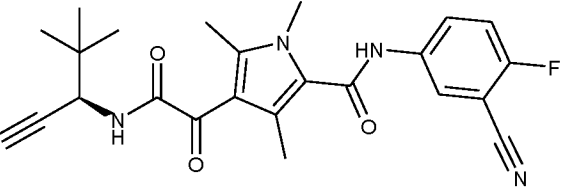
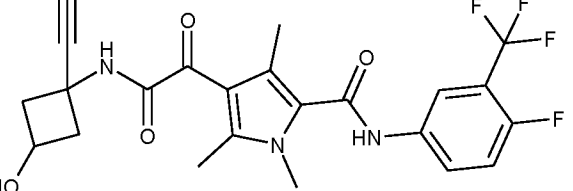
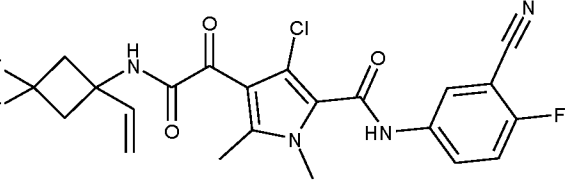
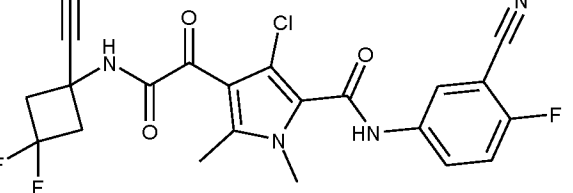
		7,46 (м, 3H), 7,30 (шир. д, J=8,8 Гц, 1H), 3,61-3,53 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,29-2,23 (м, 3H), 1,71 (с, 6H)
4-[2-[[1-(1H-бензімідазол-5-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-N-(4-фтор-3-метил-феніл)-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	162	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,68-11,42 (м, 1H), 10,51 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=2,8, 4,8, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=2,0, 7,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,8, 6,3 Гц, 1H), 6,19 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,71 (с, 6H)

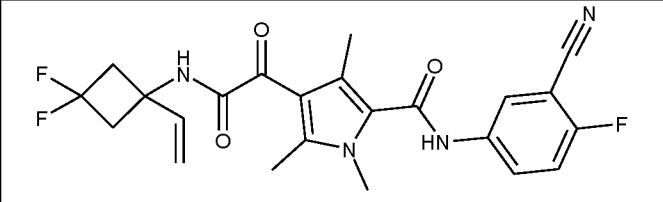
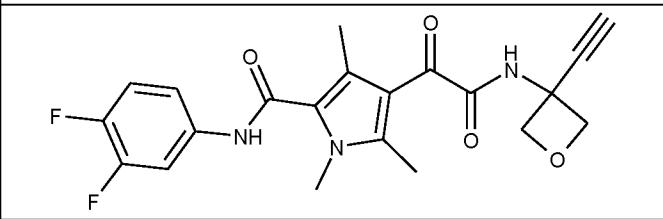
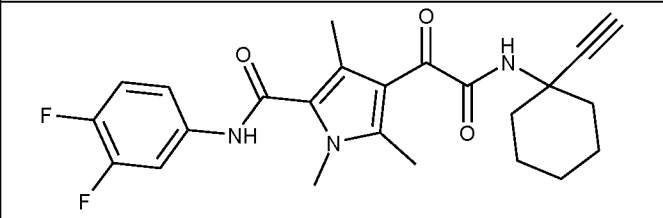
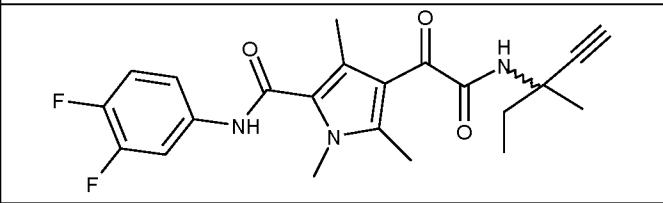
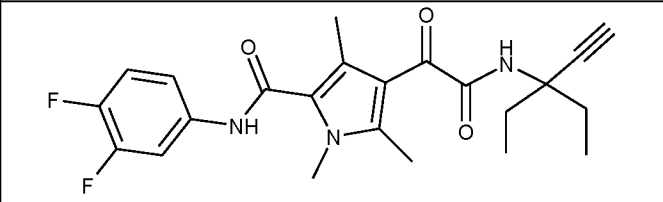
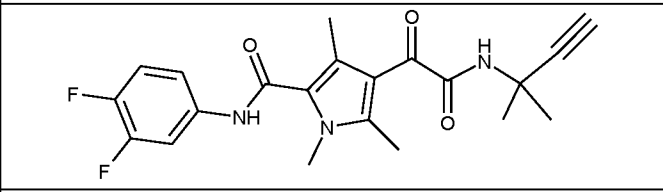
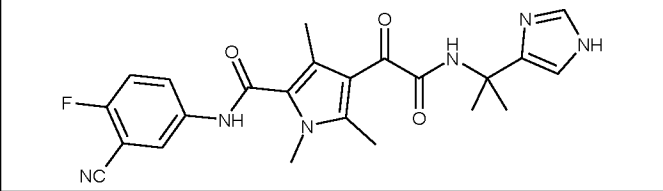
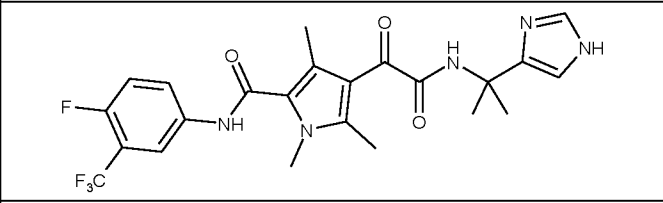
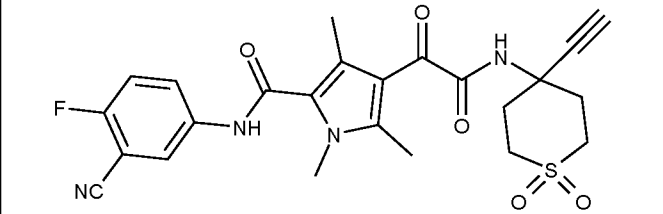
## ПРИКЛАД 20

### Додаткові сполуки

Описані вище способи синтезу є ілюстративними і можуть використовуватися як відправна точка для отримання великої кількості додаткових сполук. Приклади сполук формули (I), які можуть бути отримані різними способами, включаючи схеми синтезу, показані і описані в цьому документі, представлені нижче. Фахівці в цій галузі зможуть виявити модифікації розкритих шляхів синтезу і запропонувати шляхи на основі наведених у цьому документі розкриттів; всі такі модифікації та альтернативні шляхи входять в обсяг формули винаходу.

Структура	Назва	Сполука №
	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	1
	4-[2-(аліламіно)-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	2
	N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	3
	N-(2-бром-3-фтор-4-піридил)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід	4
	4-[2-(аліламіно)-2-оксо-ацетил]-N-(2-бром-3-фтор-4-піридил)-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід	5

	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[3,3-дифтор-1-(1H-триазол-4-іл)циклобутил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	<p>19</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1S)-1-циклопропілпроп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>23b</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	<p>24</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,5-диметил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>27</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[[(1R)-1-трет-бутилпроп-2-ініл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>30a</p>
	<p>4-[2-[(1-етиніл-3-гідрокси-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	<p>49</p>
	<p>3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-вініл-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід</p>	<p>51</p>
	<p>3-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(1-етиніл-3,3-дифтор-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,5-диметил-пірол-2-карбоксамід</p>	<p>52</p>

	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(3,3-дифтор-1-вініл-циклобутил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	53
	<p>N-(3,4-дифторфеніл)-4-[2-[(3-етинілоксетан-3-іл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	86
	<p>N-(3,4-дифторфеніл)-4-[2-[(1-етинілциклогексил)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	87
	<p>N-(3,4-дифторфеніл)-4-[2-[(1-етил-1-метил-проп-2-ініл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	88
	<p>4-[2-(1,1-діетилпроп-2-ініламіно)-2-оксо-ацетил]-N-(3,4-дифторфеніл)-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	89
	<p>N-(3,4-дифторфеніл)-4-[2-(1,1-диметилпроп-2-ініламіно)-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	90
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[[1-(1H-імідазол-4-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	104
	<p>N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-4-[2-[[1-(1H-імідазол-4-іл)-1-метил-етил]аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	106
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-4-[2-[(4-етиніл-1,1-діоксо-тіан-4-іл)аміно]-2-оксо-ацетил]-1,3,5-триметил-пірол-2-карбоксамід</p>	108

	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3R]-3-етинілтетрагідрофуран-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>111</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3S]-3-етинілтетрагідрофуран-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>112</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3S]-3-етиніл-1,1-діоксо-тіолан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>113a</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-оксо-2-[[3R]-3-етиніл-1,1-діоксо-тіолан-3-іл]аміно]ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>113b</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-піразол-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>114</p>
	<p>N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1H-піразол-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>115</p>
	<p>N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилпіразол-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>116</p>
	<p>N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триметил-4-[2-[[1-метил-1-(1-метилпіразол-3-іл)етил]аміно]-2-оксо-ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>117</p>
	<p>1-аліл-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-3-метил-4-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]пірол-2-карбоксамід</p>	<p>118</p>

	2-хлор-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-1-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]-6,7-дигідро-5Н-піролізин-3-карбоксамід	119
	N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-2-метил-1-[2-оксо-2-(проп-2-ініламіно)ацетил]-6,7-дигідро-5Н-піролізин-3-карбоксамід	120
	1-[2-(аліламіно)-2-оксо-ацетил]-N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-2-метил-6,7-дигідро-5Н-піролізин-3-карбоксамід	121
	N-(3-ціано-4-фтор-феніл)-2-метил-1-[2-оксо-2-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-етил]аміно]ацетил]-6,7-дигідро-5Н-піролізин-3-карбоксамід	122

(включаючи фармацевтично прийнятні солі будь-якої з вищевказаних сполук).

#### ПРИКЛАД А

Аналіз протівірусної ефективності щодо ДНК HBV з використанням клітин HepG2.2.15

У наступній процедурі аналізу описаний аналіз протівірусної активності HBV. У цьому аналізі використовуються клітини HepG2.2.15, які були трансфіковані геномом HBV, і позаклітинне кількісне визначення ДНК HBV як кінцевої точки. Життєздатність клітин паралельно оцінюють шляхом вимірювання вмісту внутрішньоклітинного АТФ з використанням реагенту CellTiter-Glo® від компанії Promega.

У день 0 клітини HepG2.2.15 висівали в 96-лункові планшети з щільністю  $6,0 \times 10^4$  клітин/лунка (0,1 мл/лунка). Клітини інкубували при 37 °C та 5 % CO<sub>2</sub>.

На 1 день тестовані зразки розводили і додавали в лунки для культивування клітин (8 концентрацій, 4-кратне розведення, у двох повторностях). GLS4, тенофовір і сорафеніб використовували як еталонні сполуки. У планшет додавали 100 мкл культурального середовища, яке містить сполуки, і кінцевий загальний об'єм на лунку становив 200 мкл. Кінцева концентрація ДМСО в культуральному середовищі становила 0,5 %. Нижче наведена карта планшетів для обробки сполукою. Клітини культивували при 37 °C та 5 % CO<sub>2</sub> протягом 3 днів.

Карта планшетів при обробці сполукою

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Висока доза			4-кратне розведення, 8 точок розведення, у двох повторностях						Низька доза		
B	сполука 1									ETV (1 мкл)	Контроль 0,55 ДМСО	Хелостий
C	сполука 2											
D	сполука 3											
E												
F												
G												
H	Висока доза			4-кратне розведення, 8 точок розведення, у двох повторностях						Низька доза		

На 4 день в планшети вносили свіже культуральне середовище зі сполуками.

На 7 день оцінювали життєздатність клітин з використанням CellTiter-Glo® і збирали супернатанти клітинної культури для визначення ДНК HBV за допомогою кількісної ПЛР.

Кількісне визначення ДНК HBV за допомогою кількісної ПЛР

Позаклітинну ДНК виділяли за допомогою набору QIAamp 96 DNA Blood Kit відповідно до інструкцій виробника. Потім кількісно визначали ДНК HBV за допомогою кількісної ПЛР зі специфічними до HBV праймерами і зондами, як зазначено в таблиці 1, із застосуванням універсального майстер-міксу FastStart компанії Roche на приладі ABI-7900HT. Програма ПЛР-циклу складалася з 95 °C протягом 10 хв., потім 40 циклів при 95 °C протягом 15 с і 60 °C протягом 1 хв.

Таблиця 1

Праймери і зонд ДНК HBV

Елементи	Назва	Послідовність (5'→3')
Праймер HBV	HBV - прямий	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA
	HBV - зворотний	GACAAACGGGCAACATACCTT
Зонд HBV	Зонд HBV	FAM-CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC-TAMRA

Стандарт ДНК отримували шляхом розведення плазміди рAAV2 HBV1.3 в концентраціях в діапазоні від 10 до 1×10<sup>7</sup> копій/мкл і використовували для побудови стандартної кривої, відкладаючи значення Ct в залежності від концентрації стандарту плазмідної ДНК HBV. Кількість ДНК HBV в кожному зразку визначали за допомогою інтерполяції за стандартною кривою.

Життєздатність клітин

Після збору супернатантів життєздатність клітин визначали за допомогою CellTiter-Glo® відповідно до інструкцій виробника. Якщо коротко, в планшети для культивування клітин додавали 50 мкл свіжого середовища для культивування клітин з наступним додаванням в кожен лунку 50 мкл CellTiter-Glo. Планшети інкубували за кімнатної температури протягом 10 хв. Люмінесцентний сигнал вимірювали на планшетному спектрофотометрі BioTek Synergy 2.

Аналіз даних

Життєздатність клітин розраховували в такий спосіб: % життєздатності клітин = (значення люмінесценції тестованого зразка - середнє значення люмінесценції холостого зразка) / (середнє значення люмінесценції контролю 0,5 % ДМСО - середнє значення люмінесценції холостого зразка) x 100 %. Інгібування ДНК HBV розраховували в такий спосіб: 100 (число копій ДНК HBV в досліджуваному зразку - число копій ДНК HBV ETV) / число копій ДНК HBV контролю 0,5 % ДМСО - число копій ДНК HBV ETV) x 100 %. Значення CC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub> та EC<sub>90</sub> визначали за допомогою кривих доза-відповідь, побудованих в GraphPad Prism, із застосуванням "log (агоніста) проти відповіді - перемінний нахил".

Сполуки формули (I) і (II) є активними по відношенню до HBV, як показано в таблиці 2, де "A" вказує EC<sub>50</sub><1 нМ, "B" вказує EC<sub>50</sub>≥1 нМ та <10 нМ, "C" вказує EC<sub>50</sub>≥10 нМ та <100 нМ, "D" вказує EC<sub>50</sub>≥100 нМ та <1000 нМ та "E" вказує EC<sub>50</sub>>1000 нМ.

Таблиця 2

Активність сполук

№	EC <sub>50</sub>
1	B
2	B
3	E
4	B
5	C
6	D
7	D
8	C
9	B
10	C
11	A
12	D
13	B
14	A
15	A
16	C
17a	B
17b	B

18	B
19	A
20	C
21	B
22	B
23a	A
23b	A
24	A
25	D
26	A
27	C
28a	B
28b	B
29	B
30a	A
30b	A
31a	B
31b	B
32	B
33	B
34	A
35	A
36a	A
36b	A
37	A
38a	A
38b	A
39	A
40	A
41	B
49	A
50	A
51	A
52	A
53	B
55	A
56	A
57	A
58	B
61a	B
61b	B
62	D
63a	B
63b	B
64a	B
64b	B
65a	A
65b	B
66a	A
66b	B
67	C
68	A
69a	B
69b	B
70	B
71a	B
71b	B
72a	B
72b	B

74a	B
75b	C
76a	B
76b	B
76	C
79a	B
79b	B
80a	B
80b	B
81	B
82	B
83	B
84	B
85	B
86	B
87	B
88	B
89	B
90	B
91	B
92	B
93	B
94a	C
94b	B
95a	B
95b	B
96	B
97	A
98	A
99	B
100	A
101	B
102	B
103	B
104	B
105	B
106	B
107	B
108	B
109	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	B
136	B
137	B
138	B
139	B
140	B
141	B
142	B
143	B
144	B
145	B
146	B
147	B
148	B
149	D

150	A
151	B
152	B
153	A
155	B
156	A
157	B
158	A
159	B
160	B
161	B
162	B

Хоча вищевикладене описано досить детально з використанням ілюстрацій і прикладів для чіткості і зрозумілості, фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що можливе внесення численних і різноманітних модифікацій без відхилення від сутності цього опису. Отже, слід чітко розуміти, що форми, описані в цьому документі, лише ілюстративні, і передбачається, що вони не повинні обмежувати обсяг цього опису, а, навпаки, охоплюють всі модифікації й альтернативи в межах цього обсягу і сутності винаходу.