



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007134380/04, 16.02.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.02.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
18.02.2005 US 60/654,670

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2009 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 20.07.2011 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2202543 C2, 20.04.2003. WO 2004089947
A2, 21.10.2004.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.09.2007(86) Заявка РСТ:
GB 2006/000529 (16.02.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2006/087543 (24.08.2006)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БЕЙСАРАБ Грег (US),
ДАНДЖЕЛ Брайан (US),
ФЛЕМИНГ Пол Роберт (US),
ГРЕЙВСТОК Майкл Барри (US),
ГРИН Олуйинка (US),
ХОК Шейла Айрин (US),
ХИЛЛ Памела (US),
ХАЛЛ Кеннет Грегори (US),
МАЛЛЕН Джордж (US),
ШЕРЕР Брайан (US),
ЧЖОУ Фэй (US),
НИ Хайхон (US)

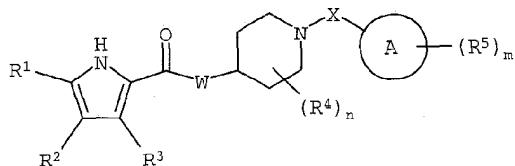
(73) Патентообладатель(и):

АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям. Соединение формулы (I) обладает антибактериальной активностью и может найти применение в качестве лекарственного средства. В формуле (I)



(I)

R¹ выбран из водорода, галогена,

C₁₋₄алкила; R² выбран из водорода, галогена, C₁₋₄алкила; R³ выбран из водорода, галогена, циано, C₁₋₄алкила; W представляет собой -N(R⁶)-; X представляет собой простую связь; кольцо А представляет собой ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, содержащее 5-6 атомов, из которых один или два атома независимо выбраны из азота и серы; или ненасыщенное или частично насыщенное бициклическое кольцо, содержащее 9-10 атомов, из которых один, два или три атома выбраны из азота и серы; R⁴ и R⁵ являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидроксид, amino, карбокси, карбамоила,

формула, гидроксиминиметила,
 C_{1-4} алкоксиминиметила, C_{1-4} алкила,
 C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила,
 C_{1-4} алканоиламино, N-(C_{1-4} алкил)карбамоила,
 N,N-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, N-
 (C_{1-4} алкокси)карбамоила, N-(C_{1-4} алкил)-N-
 (C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a
 равно 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонила,
 C_{1-4} алкоксикарбониламино,
 C_{1-4} алкилсульфониламино, (насыщенного или
 ненасыщенного углеродного кольца,
 содержащего 3-7 атомов)-R¹⁰-или
 (насыщенного, частично насыщенного или
 ненасыщенного кольца, содержащего 5-6
 атомов, из которых один или два атома
 выбраны из азота, кислорода и серы)-R¹¹-; где
 R⁴ и R⁵ независимо друг от друга необязательно
 могут быть замещены у атома углерода одним
 или более R¹²; R⁶ представляет собой водород; n
 равно 1-4; где значения R⁴ могут быть
 одинаковыми или разными; m равно 0-4; где
 значения R⁵ могут быть одинаковыми или
 разными; R¹² выбран из азидо, галогена, циано,
 гидроксид, амино, карбокси, C_{1-4} алкила,

C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси,
 C_{1-4} алканоила, N-(C_{1-4} алкил)амино, N,N-
 (C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a
 равно 0-2, (насыщенного или ненасыщенного
 углеродного кольца, содержащего 3-7 атомов)-
 R¹⁴- или (насыщенного, частично насыщенного
 или ненасыщенного кольца, содержащего 5
 или 6 атомов, из которых один или два атома
 выбраны из азота, кислорода и серы)-R¹⁵-; где
 R¹² независимо друг от друга необязательно
 могут быть замещены у атома углерода одним
 или более R¹⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ и R¹⁵ независимо
 выбраны из простой связи, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-
 или -C(O)N(R²⁰)-; где R¹⁹ и R²⁰ независимо
 выбраны из водорода или C_{1-4} алкила; R¹⁶
 выбран из галогена, циано, гидроксид, карбокси,
 метила и метокси. Изобретение также относится
 к фармацевтической композиции, обладающей
 антибактериальной активностью, содержащей в
 качестве активного ингредиента соединение
 изобретения, к применению соединения
 изобретения для приготовления лекарственного
 средства, к способу получения соединений
 формулы (I). 7 н. и 15 з.п. ф-лы, 52 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 417/14 (2006.01)*A61K 31/4523* (2006.01)*A61K 31/4709* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2007134380/04, 16.02.2006**(24) Effective date for property rights:
16.02.2006

Priority:

(30) Priority:
18.02.2005 US 60/654,670(43) Application published: **27.03.2009 Bull. 9**(45) Date of publication: **20.07.2011 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **18.09.2007**(86) PCT application:
GB 2006/000529 (16.02.2006)(87) PCT publication:
WO 2006/087543 (24.08.2006)

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv. 15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**BEJSARAB Greg (US),
DANDZhEL Brajan (US),
FLEMING Pol Robert (US),
GREJVSTOK Majkl Barri (US),
GRIN Olujinka (US),
KhOK Shejla Ajrin (US),
KhILL Pamela (US),
KhALL Kennet Gregori (US),
MALLEEN Dzhordzh (US),
ShERER Brajan (US),
ChZhOU Fehj (US),
NI Khajkhon (US)**

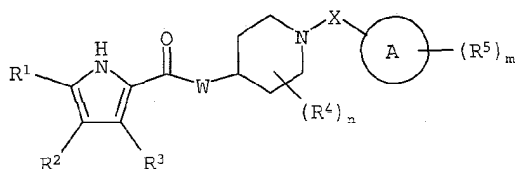
(73) Proprietor(s):

ASTRAZENEKA AB (SE)(54) **ANTIBACTERIAL PIPERIDINE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: formula (I) compound has antibacterial activity and can be used as a medicinal agent.



R^1 is hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl; R^2 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl; R^3 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-4} alkyl; W is $-N(R^6)-$; X is a single bond; ring A is an unsaturated or partially saturated ring containing 5-6 atoms, one or two of which are independently selected from nitrogen and sulphur; or an unsaturated

or partially saturated bicyclic ring containing 9-10 atoms, one, two or three of which are selected from nitrogen and sulphur; R^4 and R^5 are substitutes on a carbon atom and are independently selected from a halogen, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, hydroxy iminomethyl, C_{1-4} alkoxyiminomethyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkoxy)carbamoyl, $N-(C_{1-4}$ alkyl)- $N-(C_{1-4}$ alkoxy)carbamoyl, C_{1-4} alkylS(O)_a, where a equals 0-2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonylamino, C_{1-4} alkylsulphonylamino, (saturated or unsaturated carbocycle containing 3-7 atoms)- R^{10} - or (saturated, partially saturated or unsaturated ring containing 5-6 atoms, one or two of which are selected from nitrogen, oxygen and sulphur)- R^{11} -; where R^4 and R^5 can independently and optionally substituted at the carbon atom with one or more R^{12} ; R^6 is hydrogen; n equals 1-4; where

values of R⁴ can be identical or different; m equals 0-4; where values of R⁵ can be identical or different; R¹² is selected from azido, halogen, cyano, hydroxy, amino, carboxy, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, N-(C₁₋₄alkyl)amino, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂amino, C₁₋₄alkylS(O)_a, where a equals 0-2, (saturated or unsaturated cabocycle containing 3-7 atoms)-R¹⁴- or (saturated, partially saturated or unsaturated ring containing 5 or 6 atoms, one or two of which are selected from nitrogen, oxygen and sulphur)-R¹⁵-; where R¹² can independently and optionally be substituted at the carbon atom with one

or more R⁹; R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from a single bond, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)- or -C(O)N(R²⁰)-; where R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl; R¹⁶ is selected from halogen, cyano, hydroxy, carboxy, methyl and methoxy. The invention also relates to a pharmaceutical composition, having antibacterial activity, containing the disclosed compound as an active ingredient, use of the disclosed compound to prepare a medicinal agent and a method of producing the compound of formula (I).

EFFECT: high activity of the compounds.

22 cl, 52 tbl, 721 ex

R U 2 4 2 4 2 4 0 C 2

R U 2 4 2 4 2 4 0 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые проявляют
5 антибактериальное действие, способам их получения, фармацевтическим
композициям, которые их содержат в качестве активного компонента, их
применению в качестве лекарственных средств и к их применению для
10 приготовления лекарственных средств для применения для лечения
бактериальных инфекций у теплокровных животных, таких как люди. В
частности, настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным для
лечения бактериальных инфекций у теплокровных животных, таких как люди,
15 более предпочтительно, к применению этих соединений для приготовления
лекарственных средств для применения для лечения бактериальных инфекций у
теплокровных животных, таких как люди.

20 Международное общество микробиологов продолжает высказывать
серьезные опасения относительно того, что развитие резистентности штаммов
микроорганизмов к антибиотикам может привести к возникновению штаммов,
25

30

35

40

45

50

по отношению к которым доступные в настоящее время антибактериальные средства будут неэффективными. В целом, патогенные бактерии могут подразделяться на грамположительные и грамотрицательные патогенные микроорганизмы. Антибиотики, которые являются эффективными как по отношению к грамположительным, так и к грамотрицательным патогенным микроорганизмам, обычно считают антибиотиками широкого спектра действия. Соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными как по отношению к грамположительным, так и к определенным грамотрицательным патогенным микроорганизмам.

Грамположительные патогенные микроорганизмы, например, стафилококки, энтерококки, стрептококки и микобактерии, являются чрезвычайно важными в связи с развитием резистентных штаммов, которые как тяжело поддаются лечению, так и тяжело поддаются ликвидации в лечебных учреждениях при возникновении вспышек такой инфекции. Примерами таких штаммов являются *staphylococcus aureus*, резистентный к метицилину (MRSA), стафилококк, резистентный к метицилину, нечувствительный к коагулазе (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae*, резистентный к пеницилину, и *Enterococcus faecium*, обладающий множественной резистентностью.

Предпочтительным наиболее клинически эффективным антибиотиком для лечения таких обнаруженных в последнее время резистентных грамположительных патогенных микроорганизмов является ванкомицин. Ванкомицин представляет собой гликопептид и его действие сопровождается различными видами токсичности, включая нефротоксичность. Более того, наиболее важным также является наблюдаемая резистентность к бактериям ванкомицину и к другим гликопептидам. Эта резистентность постоянно усиливается, что приводит к существенному снижению эффективности этих средств при лечении заболеваний, вызванных грамположительными патогенными микроорганизмами. Также в настоящее время наблюдается усиление резистентности по отношению к таким средствам, как β -лактамы, хинолоны и макролиды, которые применяются для лечения инфекций верхних дыхательных путей, которые также вызываются определенными грамотрицательными штаммами, включая *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Следовательно, для преодоления опасности широкого распространения резистентности микроорганизмов ко многим лекарственным средствам, в

настоящее время существует потребность в развитии новых антибиотиков, в особенности таких, которые или имеют новый механизм действия и/или содержат новые фармакофорные группы.

5 Гирана дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) является представителем семейства топоизомераз типа II, которые контролируют топологическое состояние ДНК в клетках (Chamroux, J. J.; 2001. *Ann. Rev. Biochem.* 70: 10 369-413). Топоизомеразы типа II используют энергию, высвобождаемую при гидролизе аденозинтрифосфата (АТФ), для изменения топологии ДНК путем введения временных двухцепочечных разрывов в ДНК, катализируя 15 протягивание цепи через разрыв и обратное воссоединение цепей ДНК. У бактерий ДНК-гирана является важнейшим и консервативным ферментом, также она уникальна среды топоизомераз благодаря своей способности вносить отрицательные сверхвитки в ДНК. Фермент состоит из двух субъединиц, 20 кодируемых *gyrA* и *gyrB*, которые образуют A_2B_2 -тетрамерный комплекс. А-субъединица гираны (GyrA) вовлечена в осуществление разрыва ДНК и воссоединение разорванной ДНК и она содержит консервативный остаток тирозина, который образует временную ковалентную связь с ДНК при ее 25 протягивании через разрыв. В-субъединица (GyrB) катализирует гидролиз АТФ и взаимодействует с субъединицей А для превращения энергии, высвободившейся при гидролизе, в конформационные изменения фермента, 30 позволяющие осуществить протягивание ДНК через разрыв и воссоединение разорванной ДНК.

35 Другая консервативная и важная топоизомераза типа II у бактерий, которую называют топоизомераза IV, главным образом отвечает за разделение связанных, замкнутых круговых бактериальных хромосом, образуемых при репликации. Этот фермент является очень сходным с ДНК-гираной и имеет 40 аналогичную тетрамерную структуру, образуемую субъединицами, гомологичными Gyr A и Gyr B. Общая идентичность последовательностей между гираной и топоизомеразой IV является высокой у бактерий различных 45 видов. Следовательно, соединения, которые нацелены на топоизомеразы типа II у бактерий, предоставляют возможность ингибировать две цели в клетках, а именно ДНК-гирану и топоизомеразу IV; как это имеет место для существующих антибактериальных средств хинолонового типа (Maxwell, A. 1997, *Trends Microbiol.* 5: 102-109). 50

ДНК-гираза является хорошо обоснованной целью антибактериальных средств, включая хинолоны и кумарины. Хинолоны (*например*, ципрофлоксацин) являются антибактериальными средствами широкого спектра действия, которые ингибируют образование разрыва в ДНК и воссоединяющую активность фермента и блокируют ковалентный комплекс между субъединицей GyrA и ДНК (Drlica, K., и X. Zhao, 1997, *Microbiol. Molec. Biol. Rev.* 61: 377-392).

Представители этого класса антибактериальных средств также ингибируют топоизомеразу IV и, вследствие этого, первичная цель для этих соединений различается в зависимости от вида бактерий. Несмотря на то, что хинолоны являются эффективными антибактериальными средствами, тем не менее, у некоторых микроорганизмов, включая *S. aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, развивается резистентность к этим препаратам, главным образом путем мутации целевых ферментов (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) (Hooper, D. C., 2002, *The Lancet Infectious Diseases* 2: 530-538). Кроме того, хинолоны как химический класс веществ, вызывают токсические побочные действия, включая артропатию, что ограничивает их применение у детей (Lipsky, B. A. и Baker, C. A., 1999, *Clin. Infect. Dis.* 28: 352-364). Кроме того, для хинолонов описана потенциальная кардиотоксичность, что прогнозируется на основе удлинения QT_c-интервала.

Существует несколько известных естественных продуктов-ингибиторов ДНК-гиразы, которые конкурируют с АТФ за связывание с субъединицей GyrB (Maxwell, A. и Lawson, D.M. 2003, *Curr. Topics in Med. Chem.* 3: 283-303).

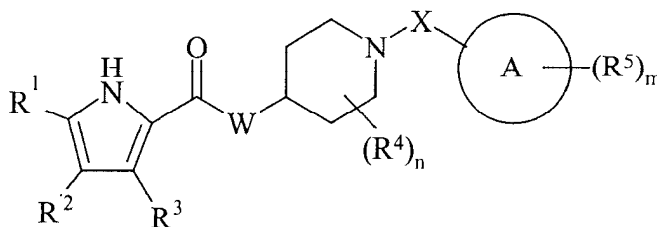
Кумарины представляют собой продукты, встречающиеся в природе, выделенные из *Streptomyces spp.*, например, новобиоцин, хлоробиоцин и кумермицин А1. Несмотря на то, что эти соединения являются эффективными ингибиторами ДНК-гиразы, их терапевтическая полезность ограничивается токсичностью у эукариот, а также плохим проникновением в грамотрицательные бактерии (Maxwell, A. 1997, *Trends Microbiol.* 5: 102-109). Другим классом встречающихся в природе соединений, нацеленных на субъединицу GyrB, являются циклотиалидины, которые выделены из *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. и др., 1994, *J. Antibiot.* 47: 32-36). Несмотря на сильную активность по отношению к ДНК-гиразе, циклотиалидин является плохим антибактериальным средством, проявляющим активность только по отношению к некоторым видам эубактерий (Nakada, N, 1993, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2656-2661).

Из уровня техники известны синтетические ингибиторы, нацеленные на В-субъединицу ДНК-гиразы и топоизомеразу IV. Например, в международной патентной заявке WO 99/35155 описаны кумарин-содержащие соединения, в патентной заявке WO 02/060879 описаны 5,6-бициклические гетероароматические соединения, а в патентной заявке WO 01/52845 (патент US 6,608,087) описаны соединения пиразола.

Нами был открыт новый класс соединений, которые пригодны для ингибирования ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

Сущность изобретения

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I):



(I)

в которой:

R^1 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или циклопропилами;

R^2 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкилами;

R^3 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, -C=N-OR' где R' представляет собой H или C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкилами;

W представляет собой -O-, -N(R⁶)- или -C(R⁷)(R⁸)-;

X представляет собой простую связь, -CH₂-, -C(O)- или S(O)_q- (где q представляет собой 1 или 2);

Кольцо A представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое; где, если указанный гетероциклический содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R⁹;

R^4 и R^5 являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, сульфо, формила, уреидо, гидроксиминиметил, C_{1-4} алкоксиминиметил, *N*-гидроксиформамидо, C_{1-4} гидразино, гидразинокарбонила, *N*-гидроксиэтанамидоила, амина(гидроксиминиметил), C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, *N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, *N'*-(C_{1-4} алкил)уреидо, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂уреидо, *N*-(C_{1-4} алкил)-*N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбониламино, *N*-(C_{1-4} алкил)сульфоамила,

N,N -(C_{1-4} алкил)₂сульфамоила, C_{1-4} алкилсульфониламино,
 C_{1-4} алкилсульфониламинокарбонила, N' -(C_{1-4} алкил)гидразинокрбонила,
 N',N' -(C_{1-4} алкил)₂гидразинокрбонил, карбоциклл- R^{10} - или гетероциклл- R^{11} —;
 5 где R^4 и R^5 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у
 атома углерода одним или несколькими R^{12} ; и где, если указанный гетероциклл
 содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой,
 10 выбранной из R^{13} ;

R^6 , R^7 и R^8 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила;

n представляет собой 1-4; где значения R^4 могут быть одинаковыми или
 15 разными;

m представляет собой 0-4; где значения R^5 могут быть одинаковыми или
 разными;

R^{12} выбирают из азидо, галогена, нитро, циано, гидроксн,
 20 трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила,
 C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила,
 C_{1-4} алканоилокси, N -(C_{1-4} алкил)аминo, N,N -(C_{1-4} алкил)₂аминo,
 25 C_{1-4} алканоиламино, N -(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N -(C_{1-4} алкил)₂карбамоила,
 C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила,
 N -(C_{1-4} алкил)сульфамоила, N,N -(C_{1-4} алкил)₂сульфамоила,
 30 C_{1-4} алкилсульфониламино, C_{1-4} алкоксикарбониламино, карбоциклл- R^{14} — или
 гетероциклл- R^{15} —; где R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть
 замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16} ; и где, если указанный
 гетероциклл содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть
 35 замещен группой, выбранной из R^{17} ;

R^9 , R^{13} и R^{17} независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алканоила,
 40 C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, карбамоила,
 N -(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N -(C_{1-4} алкил)карбамоила, бензила,
 бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

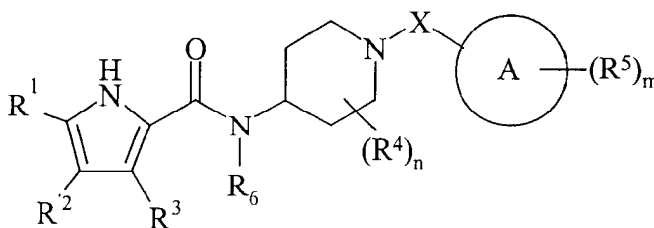
R^{10} , R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{18})-,
 45 -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{21})- или -N(R^{22})SO₂-; где R^{18} ,
 R^{19} , R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила и p
 представляет собой 0-2;

R^{16} выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксн, трифторметокси,
 50 трифторметила, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, метила,

этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино,
 этиламино, диметиламино, диэтиламино, *N*-метил-*N*-этиламино, ацетиламино,
N-метилкарбамоила, *N*-этилкарбамоила, *N,N*-диметилкарбамоила,
 5 *N,N*-диэтилкарбамоила, *N*-метил-*N*-этилкарбамоила, метилтио, этилтио,
 метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила,
 этоксикарбонила, *N*-метилсульфамоила, *N*-этилсульфамоила,
 10 *N,N*-диметилсульфамоила, *N,N*-диэтилсульфамоила или
N-метил-*N*-этилсульфамоила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

15 Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (IA):



25 (IA)

в которой:

R¹ выбирают из водорода, нитро, гидрокси, галогена, циано, C₁₋₄алкила,
 C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a
 30 представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R¹ необязательно может быть
 замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или
 циклопропилами;

R² выбирают из водорода, нитро, гидрокси, галогена, циано, C₁₋₄алкила,
 C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a
 35 представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R² необязательно может быть
 замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или
 40 C₃₋₆циклоалкилами;

R³ выбирают из водорода, нитро, гидрокси, галогена, циано, -C=N-OR' где R'
 45 представляет собой H или C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила,
 C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и
 C₃₋₆циклоалкила; где R³ необязательно может быть замещен у атома углерода
 50 одним или несколькими галогенами или C₃₋₆циклоалкилами; X представляет

собой простую связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $\text{S}(\text{O})_q-$ (где q представляет собой 1 или 2);

Кольцо А представляет собой карбоциклил или гетероциклил; где, если
 5 указанный гетероциклил содержит $-\text{NH}-$ часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9 ;

R^4 и R^5 являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны
 10 из галогена, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси, amino, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоида, сульфо, формила, уреидо, гидроксиминометила, *N*-гидроксиформамидо, гидразинокарбонила, *N*-гидроксиэтанимидоила, amino(гидроксимино)метида, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила,
 15 *N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, *N'*-(C_{1-4} алкил)уреидо, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂уреидо, *N*-(C_{1-4} алкил)-*N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкил $\text{S}(\text{O})_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбониламино,
 20 *N*-(C_{1-4} алкил)сульфамоида, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂сульфамоида, C_{1-4} алкилсульфониламино, C_{1-4} алкилсульфониламинокарбонила, *N'*-(C_{1-4} алкил)гидразинокарбонила, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂гидразинокарбонила,
 25 карбоциклил- R^{10} - или гетероциклил- R^{11} -; где R^4 и R^5 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{12} ; и где, если указанный гетероциклил содержит $-\text{NH}-$ часть, то атом азота
 30 необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13} ;

R^6 , R^7 и R^8 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила;

n представляет собой 1-4; где значения R^4 могут быть одинаковыми или
 40 разными;

m представляет собой 0-4; где значения R^5 могут быть одинаковыми или
 45 разными;

R^{12} выбирают из азидо, галогена, нитро, циано, гидрокси,
 45 трифторметокси, amino, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоида, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила,
 50 C_{1-4} алкил $\text{S}(\text{O})_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила,

N-(C₁₋₄алкил)сульфамоила, N,N-(C₁₋₄алкил)₂сульфамоила,
 C₁₋₄алкилсульфониламино, C₁₋₄алкоксикарбониламино, карбоциклил-R¹⁴ - или
 гетероциклил-R¹⁵-; где R¹² независимо друг от друга необязательно могут быть
 5 замещены у атома углерода одним или несколькими R¹⁶; и где, если указанный
 гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть
 замещен группой, выбранной из R¹⁷;

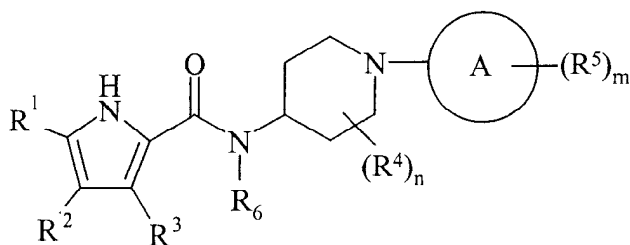
10 R⁹, R¹³ и R¹⁷ независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алканоила,
 C₁₋₄алкилсульфонила, C₁₋₄алкоксикарбонила, карбамоила,
 N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, бензила,
 15 бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R¹⁸)-,
 -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)- или -N(R²²)SO₂-; где R¹⁸,
 20 R¹⁹, R²⁰, R²¹ и R²² независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алкила и p
 представляет собой 0-2;

R¹⁶ выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси,
 25 трифторметила, amino, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, метила,
 этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино,
 этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, ацетиламино,
 N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила,
 30 N,N-диэтилкарбамоила, N-метил-N-этилкарбамоила, метилтио, этилтио,
 метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила,
 этоксикарбонила, N-метилсульфамоила, N-этилсульфамоила,
 35 N,N-диметилсульфамоила, N,N-диэтилсульфамоила или
 N-метил-N-этилсульфамоила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

40 Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (IB):



(IB)

50 в которой:

R^1 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или циклопропилами;

R^2 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкилами;

R^3 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, $-C=N-OR'$ где R' представляет собой H или C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкилами;

Кольцо A представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое; где, если указанный гетероциклический содержит $-NH-$ часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9 ;

R^4 и R^5 являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, сульфо, формила, уреидо, гидроксиминометила, *N*-гидроксиформамидо, гидразинокарбонила, *N*-гидроксиэтанамидоила, амино(гидроксимино)метила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, *N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, *N'*-(C_{1-4} алкил)уреидо, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂уреидо, *N*-(C_{1-4} алкил)-*N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбониламино, *N*-(C_{1-4} алкил)сульфоамила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂сульфоамила, C_{1-4} алкилсульфониламино, C_{1-4} алкилсульфониламинокарбонила, *N'*-(C_{1-4} алкил)гидразинокарбонила, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂гидразинокарбонила, карбоциклическое- R^{10} - или гетероциклическое- R^{11} -; где R^4 и R^5 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими

R^{12} ; и где, если указанный гетероцикл содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13} ;

R^6 , R^7 и R^8 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила;

n представляет собой 1-4; где значения R^4 могут быть одинаковыми или разными;

m представляет собой 0-4; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными;

R^{12} выбирают из азидо, галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, N-(C_{1-4} алкил)амино, N,N-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, N-(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила, N-(C_{1-4} алкил)сульфоамила, N,N-(C_{1-4} алкил)₂сульфоамила, C_{1-4} алкилсульфониамино, C_{1-4} алкоксикарбониамино, карбоцикл- R^{14} - или гетероцикл- R^{15} -; где R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16} ; и где, если указанный гетероцикл содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{17} ;

R^9 , R^{13} и R^{17} независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилсульфониа, C_{1-4} алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N-(C_{1-4} алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфониа;

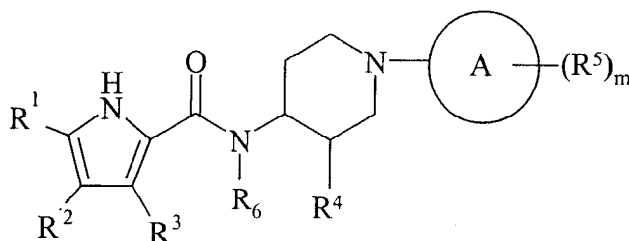
R^{10} , R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{21})- или -N(R^{22})SO₂-; где R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила и p представляет собой 0-2;

R^{16} выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, трифторметила, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, метила, этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, ацетиламино, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, N,N-диэтилкарбамоила, N-метил-N-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфиниа, этилсульфиниа, мезила, этилсульфониа, метоксикарбонила,

этоксикарбонила, *N*-метилсульфамоила, *N*-этилсульфамоила,
N,N-диметилсульфамоила, *N,N*-диэтилсульфамоила или
N-метил-*N*-этилсульфамоила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (IC):



(IC)

в которой:

R¹ выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R¹ необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или циклопропилами;

R² выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R² необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C₃₋₆циклоалкилами;

R³ выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, -C=N-OR' где R' представляет собой H или C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R³ необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C₃₋₆циклоалкилами;

Кольцо A представляет собой карбоциклил или гетероциклил; где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R⁹;

R⁴ и R⁵ являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, сульфо, формила, уреидо,

гидроксиминометила, *N*-гидроксиформамидо, гидразинокарбонила,
N-гидроксиэтанамидоила, амино(гидроксимино)метила, C₁₋₄алкила,
 C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алканоилокси,
 5 *N*-(C₁₋₄алкил)амино, *N,N*-(C₁₋₄алкил)₂амино, C₁₋₄алканоиламино,
N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, *N,N*-(C₁₋₄алкил)₂карбамоила,
N-(C₁₋₄алкокси)карбамоила, *N',N'*-(C₁₋₄алкил)₂уреидо,
 10 *N*-(C₁₋₄алкил)-*N*-(C₁₋₄алкокси)карбамоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет
 собой 0 - 2, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₁₋₄алкоксикарбониламино,
N-(C₁₋₄алкил)сульфамоила, *N,N*-(C₁₋₄алкил)₂сульфамоила,
 15 C₁₋₄алкилсульфониламино, C₁₋₄алкилсульфониламинокарбонила,
N'-(C₁₋₄алкил)гидразинокарбонила, *N',N'*-(C₁₋₄алкил)₂гидразинокарбонила,
 карбоциклил-R¹⁰- или гетероциклил-R¹¹-; где R⁴ и R⁵ независимо друг от друга
 необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими
 20 R¹²; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота
 необязательно может быть замещен группой, выбранной из R¹³;
 R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алкила;
 25 m представляет собой 0-4; где значения R⁵ могут быть одинаковыми или
 разными;
 R¹² выбирают из азидо, галогена, нитро, циано, гидроксид,
 30 трифторметокси, амино, карбоксы, карбамоила, меркапто, сульфамидо,
 C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканоила,
 C₁₋₄алканоилокси, *N*-(C₁₋₄алкил)амино, *N,N*-(C₁₋₄алкил)₂амино,
 C₁₋₄алканоиламино, *N*-(C₁₋₄алкил)карбамоила, *N,N*-(C₁₋₄алкил)₂карбамоила,
 35 C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C₁₋₄алкоксикарбонила,
N-(C₁₋₄алкил)сульфамоила, *N,N*-(C₁₋₄алкил)₂сульфамоила,
 C₁₋₄алкилсульфониламино, C₁₋₄алкоксикарбониламино, карбоциклил-R¹⁴- или
 40 гетероциклил-R¹⁵-; где R¹² независимо друг от друга необязательно могут быть
 замещены у атома углерода одним или несколькими R¹⁶; и где, если указанный
 гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть
 45 замещен группой, выбранной из R¹⁷;
 R⁹, R¹³ и R¹⁷ независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алканоила,
 C₁₋₄алкилсульфонила, C₁₋₄алкоксикарбонила, карбамоила,
 50 *N*-(C₁₋₄алкил)карбамоила, *N,N*-(C₁₋₄алкил)карбамоила, бензила,
 бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

R^{10} , R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{21})- или -N(R^{22})SO₂-; где R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алкила и р

5 представляет собой 0-2;

R^{16} выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси, трифторметила, amino, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоида, метила, этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, *N*-метил-*N*-этиламино, ацетиламино, *N*-метилкарбамоила, *N*-этилкарбамоила, *N,N*-диметилкарбамоила, *N,N*-диэтилкарбамоила, *N*-метил-*N*-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, *N*-метилсульфамоида, *N*-этилсульфамоида, *N,N*-диметилсульфамоида, *N,N*-диэтилсульфамоида или *N*-метил-*N*-этилсульфамоида;

10

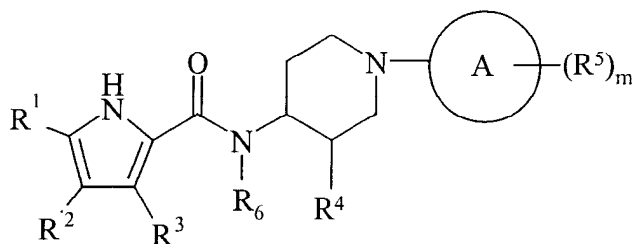
15

20

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (IC):

25



(IC)

30

35

в которой:

R^1 выбирают из водорода, нитро, гидрокси, галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или циклопропилами;

40

R^2 выбирают из водорода, нитро, гидрокси, галогена, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C₃₋₆циклоалкилами;

45

50

R^3 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, $-C=N-OR'$ где R' представляет собой H или C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкилами;

Кольцо A представляет собой гетероцикл; где, если указанный гетероцикл содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9 ;

R^4 и R^5 являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, сульфо, формила, уреидо, гидроксиминиметила, *N*-гидроксиформамидо, гидразинокарбонила, *N*-гидроксиэтанамидоила, амина(гидроксимино)метила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, *N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, *N'*-(C_{1-4} алкил)уреидо, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂уреидо, *N*-(C_{1-4} алкил)-*N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбониламино, *N*-(C_{1-4} алкил)сульфоамила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂сульфоамила, C_{1-4} алкилсульфонамино, C_{1-4} алкилсульфонаминокарбонила, *N'*-(C_{1-4} алкил)гидразинокарбонила, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂гидразинокарбонила, карбоцикл- R^{10} - или гетероцикл- R^{11} -; где R^4 и R^5 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{12} ; и где, если указанный гетероцикл содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13} ;

R^6 , R^7 и R^8 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила;

m представляет собой 0-4; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными;

R^{12} выбирают из азидо, галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино,

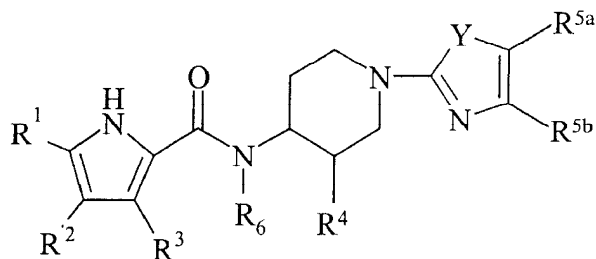
С₁₋₄алканоиламино, N-(С₁₋₄алкил)карбамоила, N,N-(С₁₋₄алкил)₂карбамоила, С₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, С₁₋₄алкоксикарбонила, N-(С₁₋₄алкил)сульфамоила, N,N-(С₁₋₄алкил)₂сульфамоила, С₁₋₄алкилсульфониламино, С₁₋₄алкоксикарбониламино, карбоциклил- R^{14} - или гетероциклил- R^{15} -; где R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16} ; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{17} ;

R^9 , R^{13} и R^{17} независимо выбирают из С₁₋₄алкила, С₁₋₄алканоила, С₁₋₄алкилсульфонила, С₁₋₄алкоксикарбонила, карбамоила, N-(С₁₋₄алкил)карбамоила, N,N-(С₁₋₄алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

R^{10} , R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{21})- или -N(R^{22})SO₂-; где R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо выбирают из водорода или С₁₋₄алкила и p представляет собой 0-2;

R^{16} выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, трифторметила, амина, карбоксии, карбамоила, меркапто, сульфамид, метила, этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, ацетиламино, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, N,N-диэтилкарбамоила, N-метил-N-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, N-метилсульфамид, N-этилсульфамид, N,N-диметилсульфамид, N,N-диэтилсульфамид или N-метил-N-этилсульфамид; или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (IE):



(IE)

в которой: Y представляет собой NH, N(C₁₋₄алкил) или S;

R¹ выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галоген, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R¹ необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или циклопропилами;

R² выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галоген, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R² необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C₃₋₆циклоалкилами;

R³ выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галоген, циано, -C=N-OR' где R' представляет собой H или C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C₃₋₆циклоалкила; где R³ необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C₃₋₆циклоалкил;

X представляет собой простую связь, -CH₂-, -C(O)- или S(O)_q- (где q представляет собой 1 или 2);

Кольцо A представляет собой гетероцикл; где, если указанный гетероцикл содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R⁹;

R⁴ представляет собой заместитель на атоме углерода, выбранный из галоген, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, сульфо, формил, уреидо, гидроксиминиметил, N-гидроксиформамидо, гидразинокарбонила, N-гидроксиэтанамидоила, амино(гидроксимино)метил, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алканоилокси,

N -(C_{1-4} алкил)амино, N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ амино, C_{1-4} алканоиламино,
 N -(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ карбамоила,
 N -(C_{1-4} алкокси)карбамоила, N',N' -(C_{1-4} алкил)уреидо, N',N' -(C_{1-4} алкил) $_2$ уреидо,
 N -(C_{1-4} алкил)- N -(C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкилS(O) $_a$, где a представляет
 5 собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбониламино,
 N -(C_{1-4} алкил)сульфамоила, N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ сульфамоила,
 10 C_{1-4} алкилсульфониламино, C_{1-4} алкилсульфониламинокарбонила,
 N' -(C_{1-4} алкил)гидразинокарбонила, N',N' -(C_{1-4} алкил) $_2$ гидразинокарбонила,
 карбоциклил- R^{10} — или гетероциклил- R^{11} —; где R^4 и R^5 независимо друг от
 15 друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или
 несколькими R^{12} ; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то
 атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13} ;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой заместители, как определено для R^4 , или
 20 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 6-ти
 членное карбоциклическое кольцо, замещенное одной или двумя группами,
 которые могут быть одинаковыми или разными и которые выбраны из R^5 ;

R^6 , R^7 и R^8 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила;

R^{12} выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси,
 25 амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамид, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила,
 C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, N -(C_{1-4} алкил)амино,
 N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ амино, C_{1-4} алканоиламино, N -(C_{1-4} алкил)карбамоила,
 N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ карбамоила, C_{1-4} алкилS(O) $_a$, где a представляет собой 0 - 2,
 30 C_{1-4} алкоксикарбонила, N -(C_{1-4} алкил)сульфамоила, N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ сульфамоила,
 C_{1-4} алкилсульфониламино, C_{1-4} алкоксикарбониламино, карбоциклил- R^{14} — или
 гетероциклил- R^{15} —; где R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть
 40 замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16} ; и где, если указанный
 гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть
 замещен группой, выбранной из R^{17} ;

R^9 , R^{13} и R^{17} независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алканоила,
 45 C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, карбамоила,
 N -(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N -(C_{1-4} алкил)карбамоила, бензила,
 бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

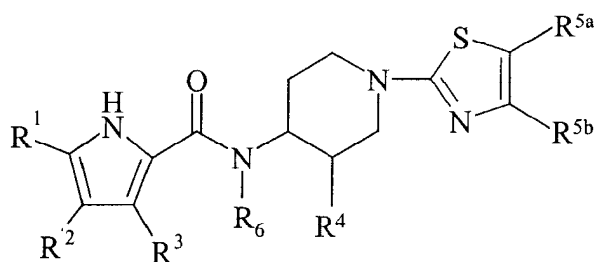
R^{10} , R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{18})-,
 50 -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O) $_p$ -, -SO $_2$ N(R^{21})- или -N(R^{22})SO $_2$ -; где R^{18} ,

R^{19} , R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила и p представляет собой 0-2;

R^{16} выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, трифторметила, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, метила, этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, *N*-метил-*N*-этиламино, ацетиламино, *N*-метилкарбамоила, *N*-этилкарбамоила, *N,N*-диметилкарбамоила, *N,N*-диэтилкарбамоила, *N*-метил-*N*-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, *N*-метилсульфоамила, *N*-этилсульфоамила, *N,N*-диметилсульфоамила, *N,N*-диэтилсульфоамила или *N*-метил-*N*-этилсульфоамила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (IF):



(IF)

в которой:

R^1 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкил $S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или циклопропилами;

R^2 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкил $S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкилами;

R^3 выбирают из водорода, нитро, гидроксид, галогена, циано, $-C=N-OR'$ где R' представляет собой H или C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, и C_{3-6} циклоалкила; где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими галогенами или C_{3-6} циклоалкил;

X представляет собой простую связь, $-CH_2-$, $-C(O)-$ или S(O)_q- (где q представляет собой 1 или 2);

R^4 представляет собой заместитель на атоме углерода, выбранный из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, сульфо, формила, уреидо, гидроксиминометила, *N*-гидроксиформамидо, гидразинокарбонила, *N*-гидроксиэтанамидоила, амина(гидроксимино)метила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, *N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, *N'*-(C_{1-4} алкил)уреидо, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂уреидо, *N*-(C_{1-4} алкил)-*N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбониламино, *N*-(C_{1-4} алкил)сульфоамила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂сульфоамила, C_{1-4} алкилсульфониламино, C_{1-4} алкилсульфониламинокарбонила, *N'*-(C_{1-4} алкил)гидразинокарбонила, *N',N'*-(C_{1-4} алкил)₂гидразинокарбонила, карбоцикл- R^{10} — или гетероцикл- R^{11} —; где R^4 и R^5 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{12} ; и где, если указанный гетероцикл содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13} ;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой заместители, как определено для R^4 , или вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 6-ти членное карбоциклическое кольцо, замещенное одной или двумя группами, которые могут быть одинаковыми или разными и которые выбраны из R^5 ;

R^6 , R^7 и R^8 независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила;

R^{12} выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила,

N,N-(C₁₋₄алкил)₂карбамоила, C₁₋₄алкилS(O)_a, где a представляет собой 0 - 2, C₁₋₄алкоксикарбонила, N-(C₁₋₄алкил)сульфамоила, N,N-(C₁₋₄алкил)₂сульфамоила, C₁₋₄алкилсульфониламино, C₁₋₄алкоксикарбониламино, карбоцикллил-R¹⁴— или гетероцикллил-R¹⁵—; где R¹² независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R¹⁶; и где, если указанный гетероцикллил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R¹⁷;

R⁹, R¹³ и R¹⁷ независимо выбирают из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилсульфонила, C₁₋₄алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)- или -N(R²²)SO₂-; где R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ и R²² независимо выбирают из водорода или C₁₋₄алкила и p представляет собой 0-2;

R¹⁶ выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, трифторметила, амина, карбоксии, карбамоила, меркапто, сульфамид, метила, этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, ацетиламино, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, N,N-диэтилкарбамоила, N-метил-N-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, N-метилсульфамид, N-этилсульфамид, N,N-диметилсульфамид, N,N-диэтилсульфамид или N-метил-N-этилсульфамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Изобретение также обеспечивает соединение, которое представляет собой 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил]карбонил]амино)-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил]карбонил]амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[2-метоксиэтил]амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1*S*)-2-метокси-1-метилэтил]амино} карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

5 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

10 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-Дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

15 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

4-ацетил-2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

20 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1*R*)-2-метокси-1-метилэтил]амино} карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

25 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(2*S*)-2-метоксипропил]амино} карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

30 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(2*R*)-2-метоксипропил]амино} карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

35 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил]амино} карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

40 *Цис*(±)2-(4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновую кислоту;

Цис(±)2-(4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

45 *Цис*(±)2-(4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотиновую кислоту;

50 2-((3*S*,4*R*)-4- {[(4-хлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновую кислоту;

Цис(±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

5 2-((3*S*, 4*R*)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

10 *Цис*(±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

Цис(±)2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту;

15 или

2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-([2-метокси-1-

20 (метоксиметил)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

25 Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение формулы I, IA, IB, IC или IE или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

30 Изобретение также обеспечивает способ лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы I, IA, IB, IC или IE, или его фармацевтически приемлемой соли.

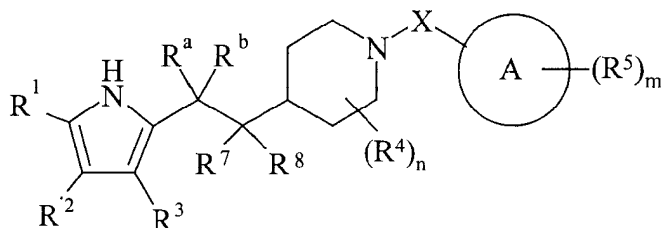
40 Изобретение также обеспечивает способ ингибирования бактериальной ДНК-гиразы у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы I, IA, IB, IC или IE или фармацевтически приемлемой соли.

50 Изобретение также обеспечивает соединение формулы I, IA, IB, IC или IE и его фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве лекарственного средства.

Следовательно, изобретение также обеспечивает применение соединения формулы I, IA, IB, IC или IE, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения для получения антибактериального действия у теплокровного животного, такого как человек.

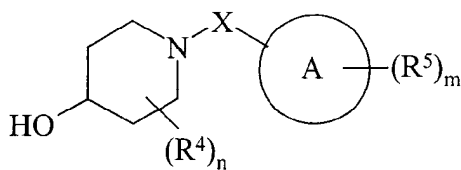
Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы I, IA, IB, IC или IE, или его фармацевтически приемлемую соль для приготовления лекарственного средства для применения для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, который включает: *Способ а)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой -C(R⁷)(R⁸)-; превращение соединения формулы (II):



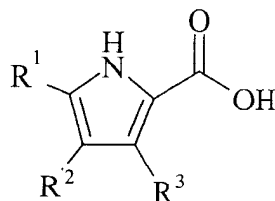
(II)

где R^a представляет собой циано и R^b представляет собой диметиамино или диэтиламино; или R^a и R^b независимо выбирают из C₁₋₄алкилтио; или R^a и R^b вместе образуют 1,3-дитианил или 1,3-дитиоланил; в соединении формулы (I); *Способ б)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой -O-; взаимодействие соединения формулы (III):



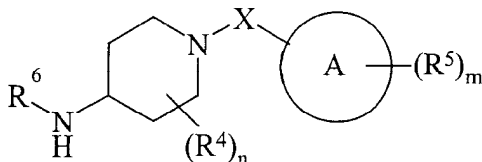
(III)

с соединением формулы (IV):



(IV)

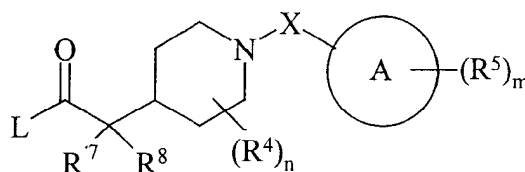
10 *Способ в)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой $-N(R^6)-$; взаимодействие соединения формулы (V):



(V)

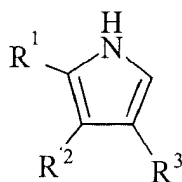
с соединением формулы (IV) или его активированным производным кислоты;

20 *Способ г)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой $-C(R^7)(R^8)-$; взаимодействие соединения формулы (VI):



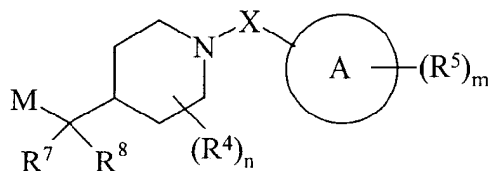
(VI)

30 где L представляет собой вытесняемую группу; с соединением формулы (VII):



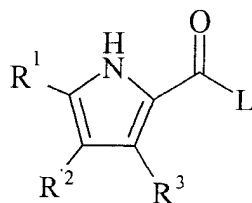
(VII)

40 *Способ д)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой $-C(R^7)(R^8)-$; взаимодействие соединения формулы (VIII):



(VIII)

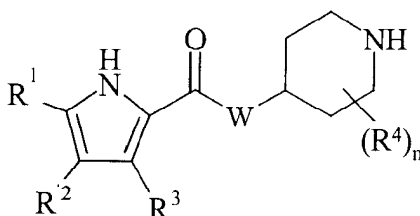
50 где M представляет собой металлоорганическую группу; с соединением формулы (IX):



(IX)

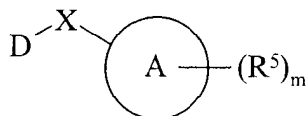
где L представляет собой вытесняемую группу;

10 *Способ е)* взаимодействие соединения формулы (X):



(X)

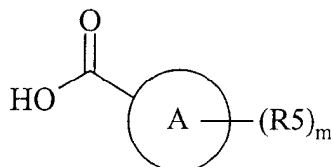
20 с соединением формулы (XI):



(XI)

где D представляет собой вытесняемую группу;

30 *Способ ж)* для соединений формулы (I), в которых X представляет собой -C(O)-; взаимодействие соединения формулы (X) с соединением формулы (XII):



(XII)

40

45

50

и затем, при необходимости:

- i) превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);
- ii) удаление любых защитных групп;
- iii) образование фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

В настоящем описании термин “алкил” включает как алкильные группы с прямой цепью, так и с разветвленной цепью. Например, “C₁₋₄алкил” включает метил, этил, пропил, изопропил и *трет*-бутил. Однако, относительно конкретных алкильных групп, таких как пропил, подразумеваются только группы с прямой цепью. Аналогичное условие применяется относительно других общих терминов.

Если необязательные заместители выбирают из одной или нескольких групп, то под этим подразумевают, что такое определение включает всех заместителей, которые могут быть выбраны из одной из указанных групп, или заместителей, которые могут быть выбраны из двух или более указанных групп.

“Гетероцикл” представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно или бициклическое кольцо, содержащее 4-12 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если специально не указано иначе, может быть связано с атомом углерода или азота, где -CH₂- группа необязательно может быть заменена -C(O)- и кольцевой атом азота и / или кольцевой атом серы необязательно может быть окислен с образованием N- или S-оксида (ов). В одном варианте осуществления изобретения “гетероцикл” представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если специально не указано иначе, может быть связано с атомом углерода или азота, -CH₂- группа необязательно может быть заменена -C(O)-и кольцевой атом серы необязательно может быть окислен с образованием S-оксидов. В дальнейшем варианте осуществления изобретения, “гетероцикл” представляет собой ненасыщенное, связанное с атомом углерода, моноциклическое кольцо, содержащее 5 или 6 атома, из которых по меньшей

мере один атом выбран из азота, серы или кислорода. Примерами и подходящими значениями термина “гетероцикл” являются морфолино, пиперидил, пиридил, пиранил, пирролил, пиразолил, изотиазолил, индолил, хинолил, тиенил, 1,3-бенздиоксолил, тиадиазолил, пиперазинил, тиазолидинил, пирролидинил, тиоморфолино, пирролинил, гомопиперазинил, 3,5-диоксапиперидинил, тетрагидропиранил, имидазолил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, изоксазолил, *N*-метилпирролил, 4-пиридон, 1-изохинолон, 2-пирролидон, 4-тиазолидон, пиридин-*N*-оксид и хинолин-*N*-оксид. Дальнейшими примерами и подходящими значениями термина “гетероцикл” являются тиазолил, хинолинил, бензотиазолил, пиримидинил и пиридинил.

“Карбоцикл” представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно или бициклическое углеродное кольцо, содержащее 3-12 атомов; в котором -CH₂- группа необязательно может быть заменена -C(O)-. Предпочтительно “карбоцикл” представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов, или бициклическое кольцо, содержащее 9 или 10 атомов. Подходящими значениями “карбоцикла” являются циклопропил, циклобутил, 1-оксоциклопентил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, фенил, нафтил, тетралинил, инданил или 1-оксоинданил. Предпочтительным примером “карбоцикла” является фенил.

Примером “C₁₋₄алканоилокси” является ацетокси. Примерами “C₁₋₄алкоксикарбонила” являются метоксикарбонил, этоксикарбонил, *n*- и *трет*-бутоксикарбонил. Примерами “C₁₋₄алкоксикарбониламино” являются метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, *n*- и *трет*-бутоксикарбониламино. Примерами “C₁₋₄алкокси” являются метокси, этокси и пропокси. Примерами “C₁₋₄алканоиламино” являются формамидо, ацетамидо и пропиониламино. Примерами “C₁₋₄алкилS(O)_a”, где *a* представляет собой 0 - 2” являются метилтио, этилтио, метилсульфинил, этилсульфинил, мезил и этилсульфонил. Примерами “C₁₋₄алканоила” являются пропионил и ацетил. Примерами “*N*-(C₁₋₄алкил)амино” являются метиламино и этиламино. Примерами “*N,N*-(C₁₋₄алкил)₂амино” являются ди-*N*-метиламино, ди-(*N*-этил)амино и *N*-этил-*N*-метиламино. Примерами “C₂₋₄алкенила” являются винил, аллил и 1-пропенил. Примерами “C₂₋₄алкинила” являются этинил, 1-пропинил и 2-пропинил. Примерами “*N*-(C₁₋₄алкил)сульфамоида” являются

N -(метил)сульфамоил и N -(этил)сульфамоил. Примерами
 “ N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ сульфамоила” являются N,N -(диметил)сульфамоил и
 N -(метил)- N -(этил)сульфамоил. Примерами “ N -(C_{1-4} алкил)карбамоила” являются
 метиламинокарбонил и этиламинокарбонил. Примерами
 “ N,N -(C_{1-4} алкил) $_2$ карбамоила” являются диметиламинокарбонил и
 метилэтиламинокарбонил. Примерами “ N -(C_{1-4} алкокси)карбамоила” являются
 метоксиаминокарбонил и изопропоксиаминокарбонил. Примерами
 “ N -(C_{1-4} алкил)- N -(C_{1-4} алкокси)карбамоила” являются N -метил- N -
 метоксиаминокарбонил и N -метил- N -этоксиаминокарбонил. Примерами
 “ C_{3-6} циклоалкила” являются циклопропил, циклобутил, циклопропил и
 циклогексил. Примерами “ N' -(C_{1-4} алкил)уреидо” являются N' -метилуреидо и N' -
 изопропилуреидо. Примерами “ N',N' -(C_{1-4} алкил) $_2$ уреидо” являются $N'N'$ -
 диметилуреидо и N' -метил- N' -изопропилуреидо. Примерами
 “ N' -(C_{1-4} алкил)гидразинокарбонила” являются N' -метилгидразинокарбонил и N' -
 изопропилгидразинокарбонил. Примерами
 “ N',N' -(C_{1-4} алкил) $_2$ гидразинокарбонила” являются $N'N'$ -
 диметилгидразинокарбонил и N' -метил- N' -изопропилгидразинокарбонил.
 Примерами “ C_{1-4} алкилсульфониламино” являются метилсульфониламино,
 изопропилсульфониламино и *трет*-бутилсульфониламино. Примерами
 “ C_{1-4} алкилсульфониламинокарбонила” являются
 метилсульфониламинокарбонил, изопропилсульфониламинокарбонил и
трет-бутилсульфониламинокарбонил. Примерами “ C_{1-4} алкилсульфонила”
 являются метилсульфонил, изопропилсульфонил и *трет*-бутилсульфонил.

Соединение формулы (I) может образовывать стабильные кислотные или
 основные соли, и в таких случаях введение соединения в виде соли может
 являться целесообразным, и фармацевтически приемлемые соли могут быть
 получены при помощи обычных способов, таких как описаны далее.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли представляют собой
 кислото-аддитивные соли, такие как метансульфонат, тозилат, α -глицерофосфат,
 фумарат, гидрохлорид, цитрат, малеат, тартат и (менее предпочтительно)
 гидробромид. Также подходящими являются соли, образованные с фосфорной и
 серной кислотой. Согласно другому варианту воплощения, подходящими солями
 являются основные соли, такие как соль щелочного металла, например, натрия
 или калия, соль щелочноземельного металла, например, кальция или магния,

5 соль органического амина, например, триэтиламина, морфолина, N-метилпиперидина, N-этилпиперидина, прокаина, дибензиламина, N,N-дибензилэтиламина, трис-(2-гидроксиэтил)амина, трометамина, N-метил d-глюкамина и аминокислот, таких как глицин или лизин. Они могут иметь более
10 чем один катион или анион, в зависимости от числа заряженных функциональных групп и валентности катионов или анионов. Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью является натриевая соль.

15 Тем не менее, для облегчения выделения соли при получении, более предпочтительными могут являться соли, которые менее растворимы в выбранном растворителе, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми солями или нет.

20 В настоящем изобретении подразумевается, что соединение формулы (I) или его соль могут проявлять таутомерию и что приведенные в настоящем описании формулы могут представлять только одну из возможных таутомерных форм. Подразумевается, что изобретение охватывает любую таутомерную форму, которая ингибирует ДНК-гиразу и/или топоизомеразу IV, и не
25 ограничивается только любой из таутомерных форм, используемой в приведенных формулах. Формулы, приведенные в настоящем описании, могут представлять собой только одну из возможных таутомерных форм и
30 подразумевается, что изобретение охватывает все возможные таутомерные формы приведенных соединений, а не только те формы, которые возможно изобразить в настоящем описании. Аналогичное применяется и к названиям соединений. Для специалиста в данной области техники очевидно, что
35 определенные соединения формулы (I) содержат ассиметрически замещенный атом углерода и/или серы, и, следовательно, могут существовать и могут быть выделены в оптически активных и рацемических формах. Некоторые соединения
40 могут проявлять полиморфизм. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает любую рацемическую, оптически активную, полиморфную или стереоизомерную форму или их смеси, которая проявляет свойства, пригодные
45 для ингибирования ДНК-гиразы и/или топоизомеразы IV, и в данной области техники хорошо известны методы получения оптически активных форм (например, путем разделения рацемической формы с помощью
50 перекристаллизационных методик, путем синтеза из оптически активных исходных веществ, путем хирального синтеза, ферментативного разделения,

биопревращения или хроматографического разделения, используя хиральную неподвижную фазу), а также методы определения эффективности для ингибирования ДНК-гиразы и/или топоизомеразы IV с помощью стандартных тестов, описанных в настоящем описании далее.

Также подразумевается, что определенные соединения формулы (I) и их соли могут существовать в виде сольватов, а также в виде несольватированных форм, таких, например, как гидратированные формы. Также подразумевается, что под объем изобретения подпадают все такие сольватированные формы, которые ингибируют ДНК-гиразу и/или топоизомеразу IV.

Предпочтительные и подходящие значения для определенных заместителей и групп, на которые ссылаются в настоящем изобретении, приведены ниже. Такие значения могут использоваться, в соответствии с любыми определения и вариантами осуществления изобретения, указанными в настоящем изобретении, если это является подходящим. Каждые указанные значения представляют собой частный и независимый вариант осуществления изобретения.

Для соединения формулы I, R^1 представляет собой C_{1-4} алкил. R^1 представляет собой метил. R^1 представляет собой галоген. R^1 представляет собой водород.

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил. R^2 представляет собой метил. R^2 представляет собой галоген. R^2 представляет собой фтор или хлор. R^2 представляет собой водород. R^2 представляет собой хлор.

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил. R^3 представляет собой метил. R^3 представляет собой галоген. R^3 представляет собой фтор или хлор. R^3 представляет собой водород. R^3 представляет собой CN. R^3 представляет собой C=N-OH. R^3 представляет собой хлор.

W представляет собой -O-. W представляет собой -N(R^6)-. W представляет собой -NH-. W представляет собой -C(R^7)(R^8)-.

X представляет собой простую связь. X представляет собой $-\text{CH}_2-$. X представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. X представляет собой $\text{S}(\text{O})_q-$ (где q представляет собой 1 или 2).

5

Кольцо A представляет собой карбоциклил. Кольцо A представляет собой гетероциклил; где, если указанный гетероциклил содержит $-\text{NH}-$ часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9 . Кольцо A представляет собой гетероциклил. Кольцо A представляет собой тиазолил, хинолинил, бензотиазолил, пиримидинил или пиридинил. Кольцо A представляет собой тиазол-2-ил, хинолин-4-ил, бензотиазол-2-ил, пиримидин-4-ил, пиридин-2-ил или пиридин-4-ил.

10

15

R^4 является заместителем на атоме углерода и выбран из галогена, гидроксид, карбоксид, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксид, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоил, *N,N*-(C_{1-4} алкил) $_2$ карбамоил, *N*-(C_{1-4} алкил)-*N*-(C_{1-4} алкоксид)карбамоил, C_{1-4} алкоксикарбонил или гетероциклил- R^{11} ; где R^4 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12} . R^{12} выбирают из гидроксид, C_{2-4} алкенил, C_{1-4} алкоксид, *N*-(C_{1-4} алкил)амино или *N,N*-(C_{1-4} алкил) $_2$ амино; и R^{11} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

20

25

30

Альтернативно, R^4 является заместителем на атоме углерода и выбран из фтора, гидроксид, карбоксид, метил, метоксид, пропоксид, *N*-этилкарбамоил, *N,N*-диметилкарбамоил, *N*-метил-*N*-метоксикарбамоил, метоксикарбонил или морфолино- R^{11} ; где R^4 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12} . R^{12} выбирают из гидроксид, этенил, метоксид, *N*-метиламино или *N,N*-диметиламино; и R^{11} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

35

40

Альтернативно, R^4 является заместителем на атоме углерода и выбран из метоксид, гидроксид, метоксикарбонил, фтор, аллилоксид, пропоксид, *N,N*-диметилкарбамоил, морфолинокарбонил, *N*-этилкарбамоил, *N*-(2-гидроксиэтил)карбамоил, диметиламинометил, *N*-метил-*N*-метоксикарбамоил, метоксиметил, метиламинометил и карбоксид.

45

50

Альтернативно, R^4 является заместителем на атоме углерода и выбран из метокси, гидрокси, метоксикарбонила, фтора, аллилокси, пропокси, *N,N*-диметилкарбамоила, морфолинокарбонила, *N*-этилкарбамоила, *N*-(2-гидроксиэтил)карбамоила, диметиламинометила, *N*-метил-*N*-метоксикарбамоила, метоксиметила, метиламинометила, карбокси, *N*-метил-*N*-метоксикарбамоила, *N*-гидроксиэтилкарбамоила, гидроксиметила, (метилтио)метила, (метилсульфинил)метила, (метилсульфонил)метила, бензилокси, пропинилокси, метоксиэтокси, метоксипропокси, хлора, метила, циклопропилметокси, тиазолилметокси, этокси, оксиуксусной кислоты, этиламинокарбониллокси, аллиламинокарбониллокси, пиридинилметокси, гидроксипропокси, метокси(метил)амино, и азидо.

Альтернативно R^4 представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

R^5 является заместителем на атоме углерода и выбран из галогена, карбокси, карбамоила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила или C_{1-4} алкоксикарбонила; где R^5 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12} . R^{12} выбирают из C_{1-4} алкокси или карбоцикл- R^{14} -; и R^{14} представляет собой простую связь.

Альтернативно, R^5 является заместителем на атоме углерода и выбран из хлора, карбокси, карбамоила, метила, метокси, *N*-(изопропил)карбамоила, *N*-(метокси)карбамоила, метоксикарбонила или этоксикарбонила; где R^5 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12} . R^{12} выбирают из метокси или фенил- R^{14} -; и R^{14} представляет собой простую связь.

Альтернативно, R^5 является заместителем на атоме углерода и выбран из хлора, карбокси, карбамоила, метила, метоксиметила, метокси, *N*-(1-метил-1-фенилэтил)карбамоила, *N*-(метокси)карбамоила, метоксикарбонила или этоксикарбонила.

Альтернативно, R⁵ является заместителем на атоме углерода и выбран из хлора, карбокси, карбамоила, метила, метоксиметила, метокси, *N*-(1-метил-1-фенилэтил)карбамоила, *N*-(метокси)карбамоила, метоксикарбонила или этоксикарбонила, *N*-метоксикарбамоила, формила, (метоксиимино)метила, изопропоксикарбонила, этокси, морфолинокарбонила, гидрокси-1-метилэтила, amino, метоксикарбониламино, метилсульфониламино, *N*-(1-метил-1-фенилэтил)карбамоила, *N*-2-морфолин-4-илэтилкарбамоила, пиперидинокарбонила, *N*-метилкарбамоила, *N*-2-гидроксиэтилкарбамоила, *N*-2-метоксиэтилкарбамоила, *N*-2-гидроксипропилкарбамоила, *N*-2-гидрокси-1-метилэтилкарбамоила, *N*-изоксазолкарбамоила, *N*,2,2-дифторэтилкарбамоила, *N*-тетрагидрофуран-3-илкарбамоила, *N*-циклопропилкарбамоила, *N*-1-цианоциклопропилкарбамоила, *N*-2-фторциклопропилкарбамоила, *N*-2-гидрокси-1,1-диметилэтилкарбамоила, *N*-1-циано-1-метилэтилкарбамоила, *N*-1-(гидроксиметил-2-метокси-2-оксоэтилкарбамоила, *N*-1,3-диоксолан-2-илметилкарбамоила, *N*-3-(2-оксопирролидин-1-илпропилкарбамоила, *N*-пиридин-2-илметилкарбамоила, *N*-2-(метилтио)этилкарбамоила, *N*-1,3-оксазол-2-илметилкарбамоила, *N*-2-фторэтилкарбамоила, *N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоила, морфолин-4-илметила, *трет*-бутиламинометила, пиперидин-1-илметила, (3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метила, (гидроксиимино)метила, 1,1-диформметила, азидометила, циано(морфолин-4-ил)метила, *N*-2-(метилсульфонил)этилкарбамоила, циано, 1-гидрокси-1-метилэтила, циклопропилметила, *N*-метилкарбамоила, *N*-1-карбоксциклопроилкарбамоила, *N*-изоксазол-3-илкарбамоила, *N*-проп-2-ин-1-илкарбамоила, *N*-1-карбокси-2-гидроксиметилкарбамоила, *N*-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоила, *N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоила, *N*-метокси-*N*-метилкарбамоила, *N*-2-(метилсульфонил)этилкарбамоила, *N*-метоксипропилкарбамоила, и метоксиметилэтил]амино} карбамоила.

Альтернативно R⁵ представляет собой карбокси.

R⁶ представляет собой водород.

n представляет собой 1.

m представляет собой 1 или 2; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными. n представляет собой 1. m представляет собой 2.

5

В дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы (I) (как изображено выше), в которой:

R^1 выбирают из C_{1-4} алкила;

10

R^2 выбирают из галогена.

R^3 выбирают из водорода или галогена;

W представляет собой $-N(R^6)-$;

15

X представляет собой простую связь;

Кольцо A представляет собой гетероцикл;

R^4 является заместителем на атоме углерода и выбран из галогена,

20

гидрокси, карбокси, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $N-(C_{1-4}$ алкил)карбамоила, $N,N-(C_{1-4}$ алкил) $_2$ карбамоила,

$N-(C_{1-4}$ алкил)- $N-(C_{1-4}$ алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкоксикарбонила или

25

гетероцикл- $R^{11}-$; где R^4 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12} ;

R^5 является заместителем на атоме углерода и выбран из галогена,

карбокси, карбамоила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $N-(C_{1-4}$ алкил)карбамоила,

30

$N-(C_{1-4}$ алкокси)карбамоила или C_{1-4} алкоксикарбонила; где R^5 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12} ;

R^6 представляет собой водород;

35

R^{11} представляет собой $-C(O)-$;

R^{12} выбирают из гидрокси, C_{2-4} алкенила, C_{1-4} алкокси, $N-(C_{1-4}$ алкил)амино,

$N,N-(C_{1-4}$ алкил) $_2$ амино или карбоцикл- $R^{14}-$;

R^{14} представляет собой простую связь;

40

n представляет собой 1; и

m представляет собой 1 или 2; где значения R^5 могут быть одинаковыми

или разными;

45

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается

50

соединение формулы (I) (как изображено выше), в которой:

R¹ выбирают из метила;

R² представляет собой фтор или хлор;

R³ выбирают из водорода, фтора или хлора;

W представляет собой -NH-;

X представляет собой простую связь;

Кольцо A представляет собой тиазолил, хинолинил, бензотиазолил, пиримидинил или пиридинил;

R⁴ является заместителем на атоме углерода и выбран из метокси, гидрокси, метоксикарбонила, фтора, аллилокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоила, морфолинокарбонила, N-этилкарбамоила, N-(2-гидроксиэтил)карбамоила, диметиламинометила, N-метил-N-метоксикарбамоила, метоксиметила, метиламинометила и карбокси;

R⁵ является заместителем на атоме углерода и выбран из хлора, карбокси, карбамоила, метила, метоксиметила, метокси, N-(1-метил-1-фенилэтил)карбамоила, N-(метокси)карбамоила, метоксиметил)этил]амино}карбамоила, метоксикарбонила или этоксикарбонила;

n представляет собой 1; и

m представляет собой 1 или 2; где значения R⁵ могут быть одинаковыми или разными;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы (I) (как изображено выше), в которой:

R¹ выбирают из водорода или метила;

R² представляет собой водород, бром, фтор, хлор, CN, или -C=NOMe;

R³ выбирают из водорода, фтора или хлора;

W представляет собой -NH-;

X представляет собой простую связь;

Кольцо A представляет собой тиазолил, хинолинил, бензотиазолил, пиримидинил или пиридинил;

R⁴ является заместителем на атоме углерода и выбран из метокси, гидрокси, метоксикарбонила, фтора, аллилокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоила, морфолинокарбонила, N-этилкарбамоила, N-(2-гидроксиэтил)карбамоила, диметиламинометила, N-метил-N-метоксикарбамоила,

метоксиметила, метиламинометила, карбоксии, *N*-метил-*N*-метоксикарбамоила, *N*-гидроксиэтилкарбамоила, гидроксиметила, (метилтио)метила, (метилсульфинил)метила, (метилсульфонил)метила, бензилокси, пропинилокси, метоксиэтокси, метоксипропокси, хлора, метила, циклопропилметокси, тиазолилметокси, этокси, оксиуксусной кислоты, этиламинокарбонилокси, аллиламинокарбонилокси, пиридинилметокси, гидроксипропокси, метокси(метил)амино, и азидо;

R^5 является заместителем на атоме углерода и выбран из хлора, карбоксии, карбамоила, метила, метоксиметила, метокси, *N*-(1-метил-1-фенилэтил)карбамоила, *N*-(метокси)карбамоила, метоксикарбонила или этоксикарбонила, *N*-метоксикарбамоила, формила, (метоксиимино)метила, изопропоксикарбонила, этокси, морфолинокарбонила, гидроксид-1-метилэтила, амино, метоксикарбониламино, метилсульфониламино, *N*-(1-метил-1-фенилэтил)карбамоила, *N*-2-морфолин-4-илэтилкарбамоила, пиперидинокарбонила, *N*-метилкарбамоила, *N*-2-гидроксиэтилкарбамоила, *N*-2-метоксиэтилкарбамоила, *N*-2-гидроксипропилкарбамоила, *N*-2-гидроксид-1-метилэтилкарбамоила, *N*-изоксазолкарбамоила, *N*,2,2-дифторэтилкарбамоила, *N*-тетрагидрофуран-3-илкарбамоила, *N*-циклопропилкарбамоила, *N*-1-цианоциклопропилкарбамоила, *N*-2-фторциклопропилкарбамоила, *N*-2-гидроксид-1,1-диметилэтилкарбамоила, *N*-1-циано-1-метилэтилкарбамоила, *N*-1-(гидроксиметил-2-метокси-2-оксоэтилкарбамоила, *N*-1,3-диоксолан-2-илметилкарбамоила, *N*-3-(2-оксопирролидин-1-илпропилкарбамоила, *N*-пиридин-2-илметилкарбамоила, *N*-2-(метилтио)этилкарбамоила, *N*-1,3-оксазол-2-илметилкарбамоила, *N*-2-фторэтилкарбамоила, *N*-(2-гидроксид-2-метилпропил)карбамоила, морфолин-4-илметила, *трет*-бутиламинометила, пиперидин-1-илметила, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метила, (гидроксиимино)метила, 1,1-дифторметила, азидометила, циано(морфолин-4-ил)метила, *N*-2-(метилсульфонил)этилкарбамоила, циано, 1-гидроксид-1-метилэтила, циклопропилметила, *N*-метилкарбамоила, *N*-1-карбоксийциклопропилкарбамоила, *N*-изоксазол-3-илкарбамоила, *N*-проп-2-ин-1-илкарбамоила, *N*-1-карбоксий-2-гидроксиметилкарбамоила, *N*-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоила, *N*-(2-гидроксид-2-метилпропил)карбамоила, *N*-метокси-*N*-метилкарбамоила, *N*-2-

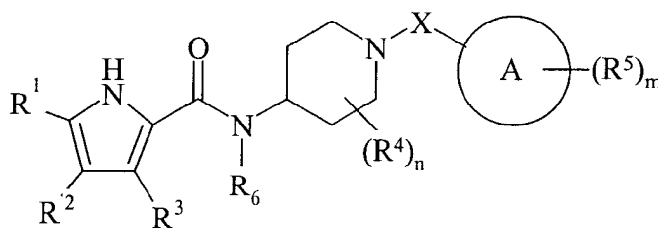
(метилсульфонил)этилкарбамоила, *N*-метоксипропилкарбамоила, и метоксиметил)этил]амино}карбамоила;

n представляет собой 1; и

m представляет собой 1 или 2; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, обеспечивается соединение по изобретению, которое представляет собой соединение формулы (IA)



(IA)

в которой:

R^1 выбирают из водорода, галогена, циано, или C_{1-4} алкила;

R^2 выбирают из водорода, галогена, циано, или C_{1-4} алкила;

R^3 выбирают из водорода, галогена, циано, C_{1-4} алкила, или $-C=N-OH$;

X представляет собой простую связь, $-CH_2-$, $-C(O)-$ или $S(O)_q-$ (где q представляет собой 1 или 2);

Кольцо A представляет собой карбоциклил или гетероциклил; где, если указанный гетероциклил содержит $-NH-$ часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9 ;

R^4 и R^5 являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси, amino, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфоамила, сульфо, формила, уреидо, гидроксииминометила, C_{1-4} алкоксииминометила, *N*-гидроксиформамидо, C_{1-4} гидразино, гидразинокарбонила, *N*-гидроксиэтанамидоила, amino(гидроксиимино)метила, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилокси, *N*-(C_{1-4} алкил)амино, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алканоиламино, *N*-(C_{1-4} алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, *N*-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, *N'*-(C_{1-4} алкил)урсидо,

$N',N'-(C_{1-4}\text{алкил})_2\text{уреидо}$, $N-(C_{1-4}\text{алкил})-N-(C_{1-4}\text{алкокси})\text{карбамоила}$,
 $C_{1-4}\text{алкилS(O)}_a$, где a представляет собой 0 - 2, $C_{1-4}\text{алкоксикарбонила}$,
 $C_{1-4}\text{алкоксикарбониламино}$, $N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{сульфамоила}$,
 $N,N-(C_{1-4}\text{алкил})_2\text{сульфамоила}$, $C_{1-4}\text{алкилсульфониламино}$,
 $C_{1-4}\text{алкилсульфониламинокарбонила}$, $N'-(C_{1-4}\text{алкил})\text{гидразинокарбонила}$,
 $N',N'-(C_{1-4}\text{алкил})_2\text{гидразинокарбонила}$, карбоцикллил- R^{10} - или гетероцикллил- R^{11} —
 ; где R^4 и R^5 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у
 атома углерода одним или несколькими R^{12} ; и где, если указанный гетероцикллил
 содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой,
 выбранной из R^{13} ;

R^6 представляет собой водород или $C_{1-4}\text{алкил}$;

n представляет собой 1-4; где значения R^4 могут быть одинаковыми или
 разными;

m представляет собой 0-4; где значения R^5 могут быть одинаковыми или
 разными;

R^{12} выбирают из азидо, галогена, нитро, циано, гидроксиды,
 трифторметокси, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамиды,
 $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{2-4}\text{алкенила}$, $C_{2-4}\text{алкинила}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{1-4}\text{алканоила}$,
 $C_{1-4}\text{алканоилокси}$, $N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{амино}$, $N,N-(C_{1-4}\text{алкил})_2\text{амино}$,
 $C_{1-4}\text{алканоиламино}$, $N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{карбамоила}$, $N,N-(C_{1-4}\text{алкил})_2\text{карбамоила}$,
 $C_{1-4}\text{алкилS(O)}_a$, где a представляет собой 0 - 2, $C_{1-4}\text{алкоксикарбонила}$,
 $N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{сульфамоила}$, $N,N-(C_{1-4}\text{алкил})_2\text{сульфамоила}$,
 $C_{1-4}\text{алкилсульфониламино}$, $C_{1-4}\text{алкоксикарбониламино}$, карбоцикллил- R^{14} - или
 гетероцикллил- R^{15} -; где R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть
 замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16} ; и где, если указанный
 гетероцикллил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть
 замещен группой, выбранной из R^{17} ;

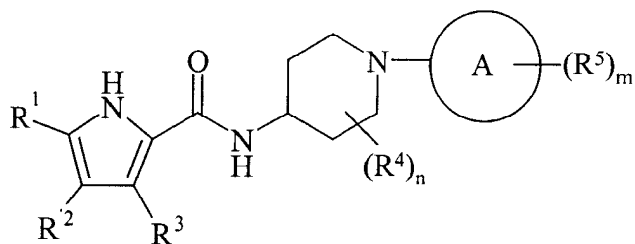
R^9 , R^{13} и R^{17} независимо выбирают из $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алканоила}$,
 $C_{1-4}\text{алкилсульфонила}$, $C_{1-4}\text{алкоксикарбонила}$, карбамоила,
 $N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{карбамоила}$, $N,N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{карбамоила}$, бензила,
 бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

R^{10} , R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{18})-,
 -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O) $_p$ -, -SO $_2$ N(R^{21})- или -N(R^{22})SO $_2$ -; где R^{18} ,

R^{19} , R^{20} , R^{21} и R^{22} независимо выбирают из водорода или C_{1-4} алкила и p представляет собой 0-2;

R^{16} выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксид, трифторметокси, трифторметила, амина, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамойла, метила, этила, этенила, этинила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, *N*-метил-*N*-этиламино, ацетиламино, *N*-метилкарбамоила, *N*-этилкарбамоила, *N,N*-диметилкарбамоила, *N,N*-диэтилкарбамоила, *N*-метил-*N*-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, *N*-метилсульфамойла, *N*-этилсульфамойла, *N,N*-диметилсульфамойла, *N,N*-диэтилсульфамойла или *N*-метил-*N*-этилсульфамойла; или его фармацевтически приемлемая соль.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (IA), которое представляет собой соединение формулы (IB):



(IB)

в которой:

R^4 является заместителем на атоме углерода и выбран из метокси, гидроксид, метоксикарбонила, фтора, аллилокси, пропокси, *N,N*-диметилкарбамоила, морфолинокарбонила, *N*-этилкарбамоила, *N*-(2-гидроксиэтил)карбамоила, диметиламинометила, *N*-метил-*N*-метоксикарбамоила, метоксиметила, метиламинометила, карбокси, *N*-метил-*N*-метоксикарбамоила, *N*-гидроксиэтилкарбамоила, гидроксиметила, (метилтио)метила, (метилсульфинил)метила, (метилсульфонил)метила, бензилокси, пропилокси, метоксиэтокси, метоксипропокси, хлора, метила, циклопропилметокси, тиазолилметокси, этокси, оксиуксусной кислоты, этиламинокарбонилкси,

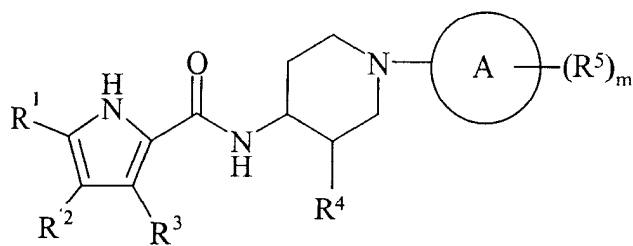
аллиламинокарбонилокси, пиридинилметокси, гидроксипропокси,
метокси(метил)амино, и азидо;

5 R^5 является заместителем на атоме углерода и выбран из хлора, карбокси,
карбамоила, метила, метоксиметила, метокси, *N*-(1-метил-1-
фенилэтил)карбамоила, *N*-(метокси)карбамоила, метоксикарбонила или
этоксикарбонила, *N*-метоксикарбамоила, формила, (метоксиимино)метила,
10 изопропоксикарбонила, этокси, морфолинокарбонила, гидроксид-1-метилэтила,
амино, метоксикарбониламино, метилсульфониламино, *N*-(1-метил-1-
фенилэтил)карбамоила, *N*-2-морфолин-4-илэтилкарбамоила,
15 пиперидинокарбонила, *N*-метилкарбамоила, *N*-2-гидроксиэтилкарбамоила, *N*-2-
метоксиэтилкарбамоила, *N*-2-гидроксипропилкарбамоила, *N*-2-гидрокси-1-
метилэтилкарбамоила, *N*-изоксазолкарбамоила, *N*,2,2-дифторэтилкарбамоила,
20 *N*-тетрагидрофуран-3-илкарбамоила, *N*-циклопропилкарбамоила, *N*-1-
цианоциклопропилкарбамоила, *N*-2-фторциклопропилкарбамоила, *N*-2-гидрокси-
1,1-диметилэтилкарбамоила, *N*-1-циано-1-метилэтилкарбамоила, *N*-1-
25 (гидроксиметил-2-метокси-2-оксоэтилкарбамоила, *N*-1,3-диоксолан-2-
илметилкарбамоила, *N*-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропилкарбамоила, *N*-пиридин-
2-илметилкарбамоила, *N*-2-(метилтио)этилкарбамоила, *N*-1,3-оксазол-2-
илметилкарбамоила, *N*-2-фторэтилкарбамоила, *N*-(2-гидрокси-2-
30 метилпропил)карбамоила, морфолин-4-илметила, *трет*-бутиламинометила,
пиперидин-1-илметила, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метила,
(гидроксиимино)метила, 1,1-дифторметила, азидометила, циано(морфолин-4-
ил)метила, *N*-2-(метилсульфонил)этилкарбамоила, циано, 1-гидрокси-1-
35 метилэтила, циклопропилметила, *N*-метилкарбамоила, *N*-1-
карбоксициклопроилкарбамоила, *N*-изоксазол-3-илкарбамоила, *N*-проп-2-ин-
1илкарбамоила, *N*-1-карбокси-2-гидроксиметилкарбамоила, *N*-[3-(2-
40 оксопирролидин-1-ил)пропил]карбамоила, *N*-(2-гидрокси-2-
метилпропил)карбамоила, *N*-метокси-*N*-метилкарбамоила, *N*-2-
(метилсульфонил)этилкарбамоила, *N*-метоксипропилкарбамоила, и
45 метоксиметилэтил]амино } карбамоила;

п представляет собой 1; где значения R^4 могут быть одинаковыми или
разными; и

50 т представляет собой 1 или 2; где значения R^5 могут быть одинаковыми
или разными.

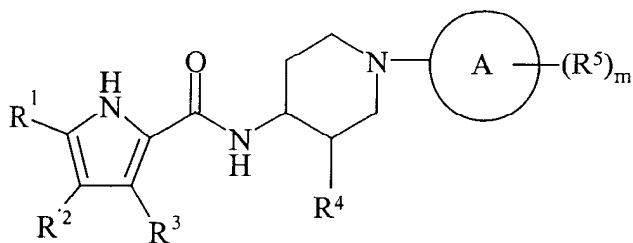
В дальнейшем варианте осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (IB), которое представляет собой соединение формулы (IC).



(IC)

15

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (IC):



(IC)

в которой:

30

Кольцо А представляет собой гетероциклил; где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алканоила, C₁₋₄алкилсульфонила, C₁₋₄алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила.

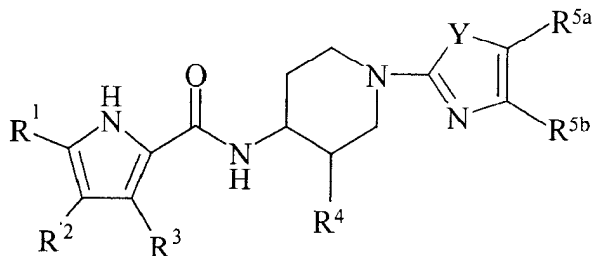
35

40

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (IC), которое представляет собой соединение формулы (IE):

45

50



(IE)

10
в которой:

Y представляет собой N-H, N-C₁₋₄алкила, S, или O;

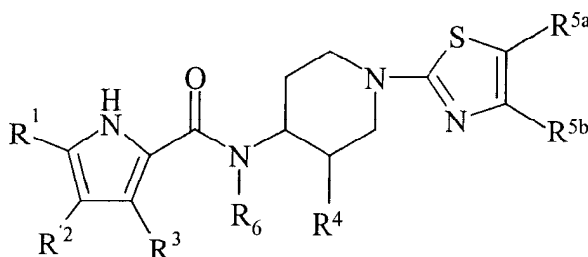
15 R^{5a} представляет собой H или как определено для R⁵;

R^{5b} представляет собой H или как определено для R⁵; или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,

20 образуют 6-ти членное карбоциклическое кольцо, замещенное одной или двумя группами, выбранными из R⁵, которые могут быть одинаковыми или разными.

25 В дальнейшем варианте осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (IE), которое представляет собой соединение формулы (IF):



(IF)

40 Предпочтительными соединениями согласно изобретению являются соединения из примеров, каждое из них обеспечивает дальнейший независимый вариант осуществления изобретения. В дальнейших вариантах осуществления, настоящее изобретение также охватывает любые два или больше соединений из

45 примеров.

50

В одном варианте осуществления изобретения обеспечиваются соединения формулы (I), в альтернативном варианте осуществления обеспечиваются фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I).

5

В дальнейшем варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

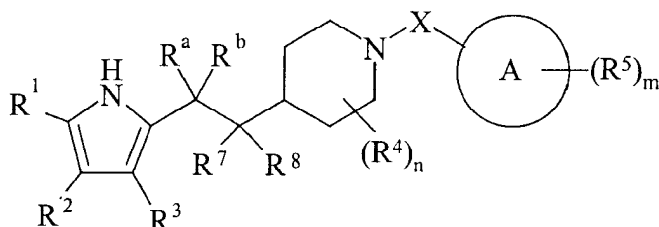
10

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает, что соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены с помощью способа, как описано ниже (где изменяемые группы имеют вышеуказанные значения, если специально не указано иначе):

15

Способ а) для соединений формулы (I), в которых W представляет собой $C(R^7)(R^8)$ -; превращение соединения формулы (II):

20



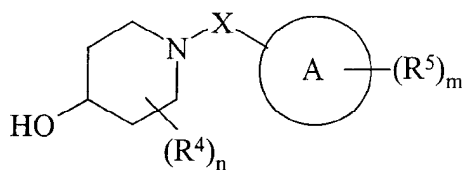
25

(II)

30

где R^a представляет собой циано и R^b представляет собой диметиамино или диэтиламино; или R^a и R^b независимо выбирают из C_{1-4} алкилтио; или R^a и R^b вместе образуют 1,3-дитианил или 1,3-дитиоланил; в соединение формулы (I); *Способ б)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой -O-; взаимодействие соединения формулы (III):

35



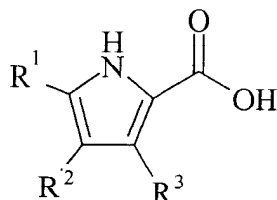
40

(III)

45

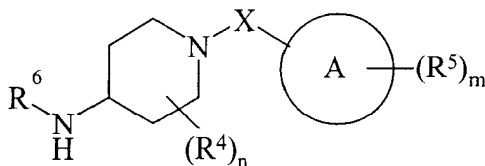
с соединением формулы (IV):

50



(IV)

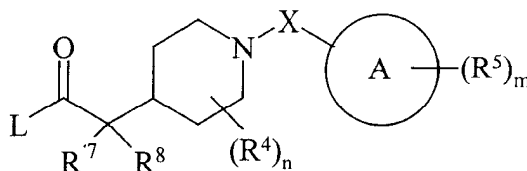
10 *Способ в)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой -N(R⁶)-; взаимодействие соединения формулы (V):



(V)

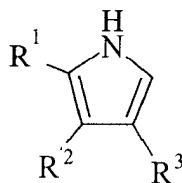
с соединением формулы (IV) или его активированным производным кислоты;

20 *Способ г)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой -C(R⁷)(R⁸)-; взаимодействие соединения формулы (VI):



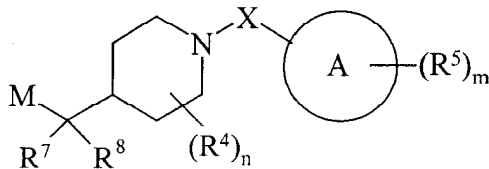
(VI)

30 где L представляет собой вытесняемую группу; с соединением формулы (VII):



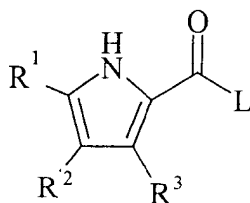
(VII)

40 *Способ д)* для соединений формулы (I), в которых W представляет собой -C(R⁷)(R⁸)-; взаимодействие соединения формулы (VIII):



(VIII)

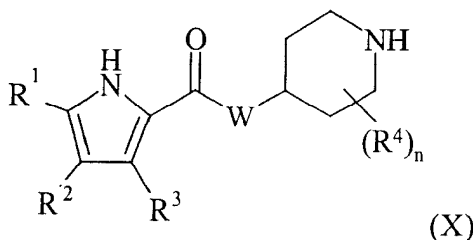
50 где M представляет собой металлоорганическую группу; с соединением формулы (IX):



(IX)

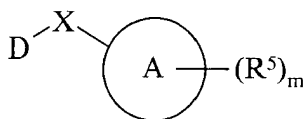
где L представляет собой вытесняемую группу;

Способ е) взаимодействие соединения формулы (X):



(X)

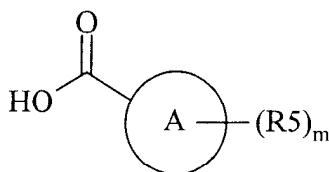
с соединением формулы (XI):



(XI)

где D представляет собой вытесняемую группу;

Способ ж) для соединений формулы (I), в которых X представляет собой -C(O)-; взаимодействие соединения формулы (X) с соединением формулы (XII):



(XII)

и затем, при необходимости:

- i) превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);
- ii) удаление любых защитных групп;
- iii) образование фармацевтически приемлемой соли.

L представляет собой вытесняемую группу. Подходящими значениями для L являются галоген, например хлор и бром, пентафторфенокси и 2,5-оксопирролидин-1-илокси.

D представляет собой вытесняемую группу. Подходящими значениями для D являются галоген, например хлор, бром и йод, тозилат и мезилат.

М представляет собой металлоорганическую группу, Подходящими значениями для М являются органокупраты, например CuLi, цинкорганические соединения, Zn, или реагент Гриньяра, например, MgG, где G представляет собой галоген, например, хлор.

Конкретными условиями реакции для вышеописанного взаимодействия являются следующие условия.

Способ а) Соединения формулы (II) могут быть превращены в соединения формулы (I):

(i) в которых R^a представляет собой циано и R^b представляет собой диметиламино или диэтиламино; в присутствии основания, например, гидроксида натрия, в подходящем растворителе, например, водном метаноле при комнатной температуре.

(ii) в которых или R^a и R^b независимо выбирают из C₁₋₄алкилтио; или R^a и R^b вместе образуют 1,3-дитианил или 1,3-дитиоланил; в присутствии реагента, такого как соль ртути, меди или серебра, например, Hg(ClO₄)₂, CuCl₂ или AgNO₃/Ag₂O, в присутствии подходящего растворителя, например, метанола, ацетона или этанола, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры флегмы.

Соединения формулы (II) могут быть получены согласно Схеме 1:

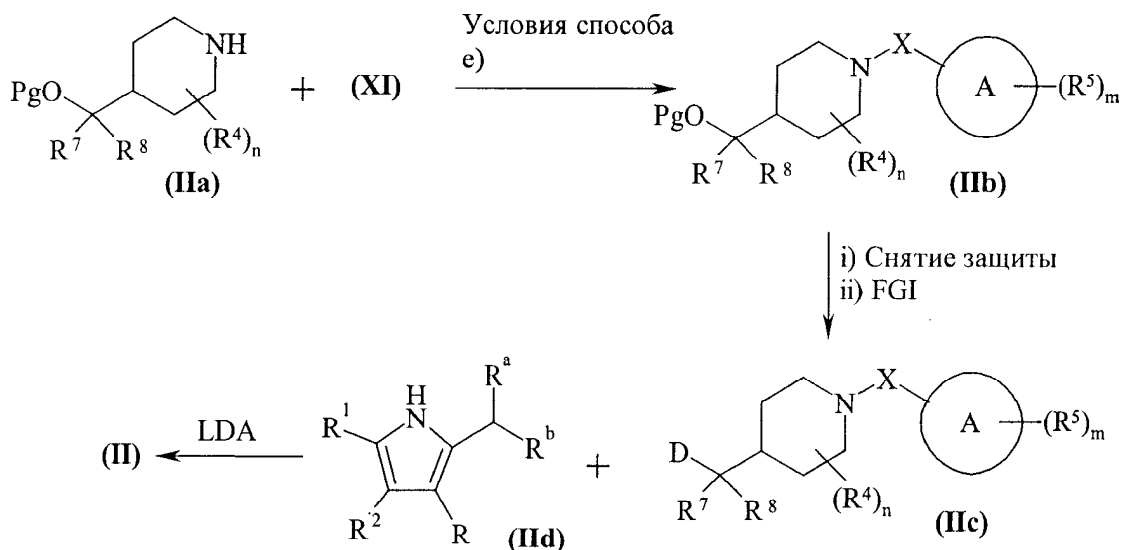


Схема 1

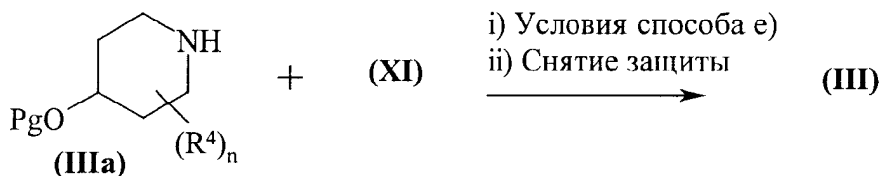
где Pg представляет собой гидрокси защитную группу, как определено в настоящем изобретении ниже; и D представляет собой вытесняемую группу, как определено в настоящем изобретении выше.

Снятие защиты для гидрокси защитных групп хорошо известно в данной области техники. Примеры такого снятия защиты приведены в настоящем изобретении ниже.

5 FGI обозначает взаимопревращение функциональных групп. В вышеприведенной схеме такие превращения между гидрокси группой и группой D хорошо известны в данной области и находятся в компетенции среднего
10 специалиста в данной области.

Соединения формулы (IIa) и (IId) известны из литературы, или их получают с помощью стандартных способов, известных в данной области.
15 *Способ б)* Соединения формулы (III) и (IV) можно подвергать совместной реакции можно подвергать совместной реакции в присутствии связующего вещества, например дициклогексилкарбодиимида или EDC, в подходящем растворителе, например дихлорметане, ТГФ или простом диэтиловом эфире.

20 Соединения формулы (III) могут быть получены согласно *Схеме 2*:



30 *Схема 2*

где Pg представляет собой гидрокси защитную группу, как определено в настоящем изобретении ниже.

Снятие защиты для гидрокси защитных групп хорошо известно в данной области техники. Примеры такого снятия защиты приведены в настоящем
35 изобретении ниже.

Соединения формулы (IIIa) и (IV) являются коммерчески доступными соединениями, или они известны из литературы, или их получают с помощью
40 стандартных способов, известных в данной области.

Способ в) Соединения формулы (V) и (IV) вместе могут подвергаться сочетанию в присутствии подходящего связующего вещества. В качестве подходящих
45 связующих реагентов могут применяться стандартные пептидные связующие реагенты, известные в данной области, или например карбонилдиимидазол и дициклогексил-карбодиимид, необязательно в присутствии катализатора, такого как диметиламинопиридин или 4-пирролидинопиридин, необязательно в
50 присутствии основания, например, триэтиламина, пиридина, или

2,6-ди-*алкил*-пиридинов, таких как 2,6-лутидин или 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин. Подходящими растворителями являются диметилацетамид, дихлорметан, бензол, тетрагидрофуран и диметилформамид. Реакцию сочетания подходяще можно
5 осуществлять при температуре в интервале от -40 до 40°C.

Подходящими активированными производными кислот являются галогенангидриды кислот, например, хлорангидриды, и активированные
10 сложные эфиры, например, пентафторфениловые сложные эфиры. Реакция соединений этих типов с аминами хорошо известна в данной области техники, например, они могут взаимодействовать в присутствии основания, такого как
15 указанные выше, и в подходящем растворителе, таком как указанные выше. Реакцию обычно можно осуществлять при температуре в интервале от -40 до 40°C.

Соединения формулы (V) могут быть получены согласно *Схеме 3*:

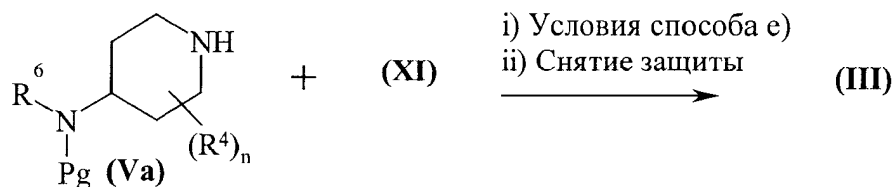


Схема 3

где Pg представляет собой амино защитную группу, как определено в настоящем
30 изобретении ниже. Специалист в данной области техники примет во внимание, что когда R⁶ представляет собой водород, то этот водород также нужно защитить с помощью подходящей защитной группы.

35 Снятие защиты для аминозащитных групп хорошо известно в данной области техники. Примеры такого снятия защиты приведены в настоящем изобретении ниже.

40 Соединения формулы (Va) являются коммерчески доступными соединениями, или они известны из литературы, или их получают с помощью стандартных способов, известных в данной области.

45 *Способ г)* Соединения формулы (VI) и (VII) можно подвергать реакции в подходящем растворителе, таком как ДХМ или 1,2-дихлорэтан, необязательно в присутствии кислоты Льюиса, например AlCl₃, от 0 °C до комнатной температуры.

50 Соединения формулы (VI) могут быть получены согласно *Схеме 4*:

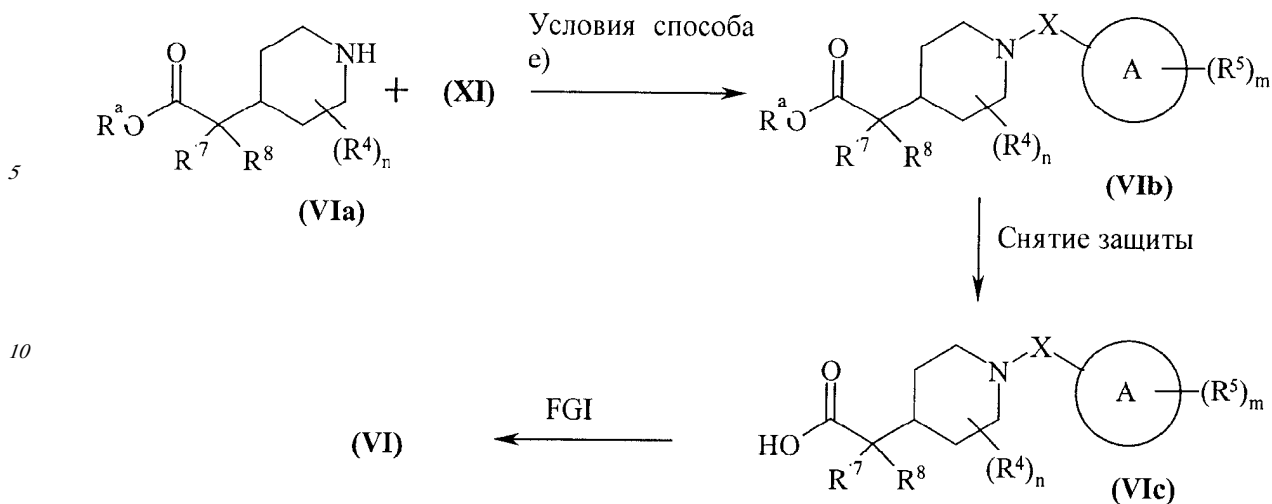


Схема 4

где R^aOC(O) представляет собой сложноэфирную группу.

20 Подходящими значениями для R^a является C₁₋₆алкил. Снятие защиты R^a карбокси защитной группы можно осуществлять в стандартных условиях, например, кислотного или щелочного гидролиза, таких как условия, приведенные в настоящем изобретении ниже.

25 FGI обозначает взаимопревращение функциональных групп. В вышеприведенной схеме такие превращения между кислотной группой и группой -C(O)L хорошо известны в данной области и находятся в компетенции среднего специалиста в данной области.

30 Соединения формулы (VIa) и (VII) являются коммерчески доступными соединениями, или они известны из литературы, или их получают с помощью стандартных способов, известных в данной области.

35 *Способ д)* Соединения формулы (VIII) и (IX) можно подвергать реакции в подходящем апротонном растворителе, таком как ТГФ или простой эфир, при температурах в интервале от -78 °С до 0 °С.

40 Соединения формулы (VIII) можно получать из соединений формулы (IIc) в стандартных условиях, известных в данной области техники. Например, если М представляет собой медноорганический реагент, такие соединения могут быть получены согласно *Схеме 5*:

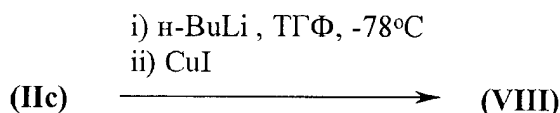


Схема 5

50

Соединения формулы (IX) являются коммерчески доступными соединениями, или они известны из литературы, или их получают с помощью стандартных способов, известных в данной области.

Способ е) Соединения формулы (X) и (XI) можно подвергать реакции в подходящем растворителе, таком как ДМФА, *N*-метилпирролидинон или диметилацетамид в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в тепловом режиме или в микроволновом реакторе.

Соединения формулы (X) могут быть получены согласно Схеме 6:

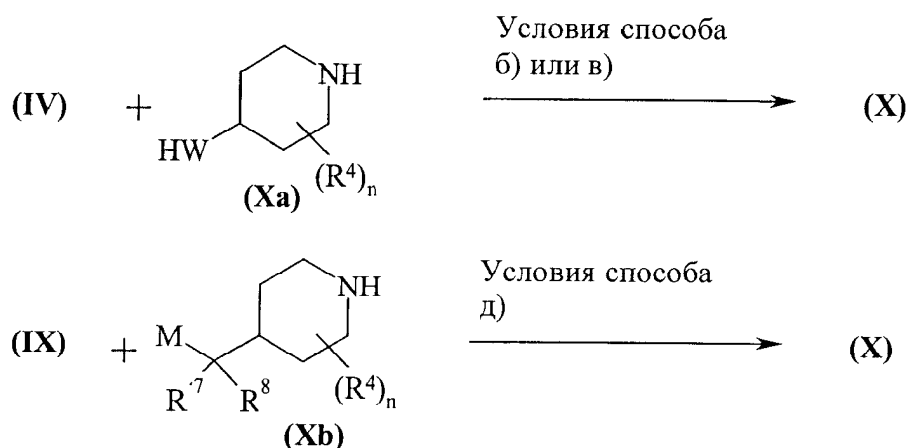


Схема 6

где М представляет собой металлоорганическую группу, как определено в настоящем изобретении выше.

Соединения формулы (Xa), (Xb) и (XI) являются коммерчески доступными соединениями, или они известны из литературы, или их получают с помощью стандартных способов, известных в данной области.

Способ ж) Соединения формулы (X) и (XII) можно подвергать сочетанию в условиях, приведенных в Способе в).

Соединения формулы (XII) являются коммерчески доступными соединениями, или они известны из литературы, или их получают с помощью стандартных способов, известных в данной области.

Приготовление фармацевтически приемлемой соли находится в компетенции среднего специалиста в области органической химии с помощью стандартных методик.

Также следует принять во внимание, что определенные разные кольцевые заместители в соединениях согласно настоящему изобретению могут быть введены при помощи стандартных реакций ароматического замещения или

получены путем модификации обычных функциональных групп как перед, так и непосредственно после способов, описанных выше, и по существу включены в вариант осуществления способа согласно изобретению. Реагенты, используемые для введения таких кольцевых заместителей, являются или коммерчески доступными или могут быть получены способами, хорошо известными в данной области.

Введением заместителей в кольцо можно превращать одно соединение формулы (I) в другое соединение формулы (I). Такие реакции и модификации включают, например, введение заместителя при помощи реакции ароматического замещения, восстановления заместителей, алкилирования заместителей, окисления заместителей, эстерификации заместителей, амидирования заместителей, образования гетероарильных колец. Реагенты и условия реакций для таких методик хорошо известны в области химии. Предпочтительными примерами реакций ароматического замещения является введение алкоксидов, реакции diazотирования с последующим введением тиольной группы, спиртовой группы, галогеновой группы. Примерами модификаций являются; окисление алкилтиогруппы до алкилсульфинила или алкилсульфонила.

Специалист в области органической химии может применять и модифицировать сведения, приведенные в вышеуказанных ссылках, а также сведения, на которые ссылаются в этих заявках, и в сопутствующих примерах в этих заявках, и также в примерах, приведенных в настоящем изобретении, для получения необходимых исходных материалов и продуктов. Необходимые исходные вещества для методик, такие как описаны выше, если они не являются коммерчески доступными, могут быть получены при помощи методик, выбранных из стандартных технологий органической химии, технологий, аналогичных синтезу известных структурно сходных соединений, или технологий, аналогичных вышеописанным методикам, или методик, описанных в примерах. Следует отметить, что многие исходные вещества для способов синтеза, как описано выше, являются коммерчески доступными и/или хорошо описанными в научной литературе, или могут быть получены из коммерчески доступных соединений при помощи модификаций способов, описанных в научной литературе. В качестве основного руководства для условий осуществления реакции и реагентов авторы ссылаются на Advanced Organic

Chemistry, 4-ое издание, под ред. Jerry March, опубликованную John Wiley & Sons 1992.

Также следует принять во внимание, что для некоторых реакций,
описанных в настоящем изобретении, может являться
необходимым/желательным защищать любые чувствительные группы
соединений. Случаи, когда такая защита необходима или желательная, известны
специалисту в данной области техники, так же как и подходящие способы для
такой защиты. Обычные защитные группы могут применяться в соответствии с
общепринятой практикой (например, см. T.W. Greene, Protective Groups in
Organic Synthesis, John Wiley и Sons, 1991).

Примерами подходящей защитной группы для гидроксильной группы
являются, например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как
ацетил, ароильная группа, например бензоил, силильная группа, такая как
триметилсилил, или арилметильная группа, например бензил. Условия снятия
защиты для вышеупомянутых защитных групп главным образом будут зависеть
от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как
алканоильная или ароильная группа, могут быть отщеплены, например, при
помощи гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного
металла, например гидроксид лития или натрия. Альтернативно, силильная
группа, такая как триметилсилил, может быть отщеплена, например, при помощи
фторида или аквокислоты; или арилметильная группа, такая как бензильная
группа, может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии
катализатора, такого как палладий на угле.

Подходящими защитными группами для аминогруппы являются,
например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как ацетил,
алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная,
этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа,
арилметоксикарбонильная группа, например бензилоксикарбонил, или
ароильная группа, например бензоил. Условия снятия защиты для
вышеупомянутых защитных групп главным образом будут зависеть от выбора
защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или
алкоксикарбонильная группа или ароильная группа могут быть отщеплены,
например, путем гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид
щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. Альтернативно,

ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа может быть отщеплена, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как соляная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле или путем обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть отщеплена путем обработки с алкиламином, например, диметиламинопропиламином или 2-гидроксиэтиламином, или с гидразином.

Подходящей защитной группой для карбоксильной группы является, например, эстерифицированная группа, например, метильная или этильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем гидролиза с основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, *трет*-бутильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

Защитные группы могут быть отщеплены на любой подходящей стадии синтеза при помощи обычных методик, хорошо известных в области химии, или они могут быть отщеплены на поздней стадии реакции или обработки.

Если необходима оптически активная форма соединения по изобретению, то она может быть получена при осуществлении любой из вышеописанных методик с использованием оптически активного исходного вещества (образуется, например, путем асимметрической индукции подходящей стадии реакции), или путем разделения рацемической формы соединения или промежуточного продукта при помощи обычной методики, или путем хроматографического разделения диастереомеров (если они образуются). Ферментативные методики также могут быть пригодными для получения оптически активных соединений и/или промежуточных продуктов.

Подобным образом, если требуется чистый региоизомер соединения по изобретению, то он может быть получен при осуществлении любой из вышеописанных методик с использованием чистого региоизомера в качестве

исходного вещества, или путем разделения смеси региоизомеров или промежуточных продуктов при помощи обычной методики.

Способы исследования активности фермента

5

Соединения тестировали для определения ингибирования АТФ-азной активности GyrB с помощью фосфатного метода выявления на основе молибдата аммония/малахитового зеленого (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, и O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Исследования осуществляли в многолуночных планшетах в 100 мкл реакционной среды, содержащей: 50 mM трис-буфер pH 7,5, 75 mM ацетат аммония, 5,5 mM хлорида магния, 0,5 mM этилендиаминтетрауксусная кислота, 5% глицерин, 1 mM 1,4-дителио-DL-треит, 200 нМ бычий сывороточный альбумин, 16 мкг/мл деградированной ДНК спермы лосося, 4 нМ *E. coli* GyrA, 4 нМ *E. coli* GyrB, 250 мкМ АТФ и соединение в диметилсульфоксиде. Реакции останавливали с помощью 150 мкл обнаруживающего реагента молибдат аммония/малахитовый зеленый, содержащего 1,2 mM гидрохлорида малахитового зеленого, 8,5 mM тетрагидрата молибдата аммония и 1 M соляную кислоту. Абсорбцию планшета анализировали в планшет-ридере при 625 нм и рассчитывали значения ингибирования в процентах, используя контрольные диметилсульфоксид (2%-)содержащие реакционные среды в качестве 0% ингибирования и новобиоцин-содержащие (2 мкМ) реакционные среды в качестве 100% ингибирования. Соединения тестировали для определения ингибирования АТФазной активности топоизомеразы IV, как описано выше для GyrB, за исключением того, что 100 мкл реакционной смеси содержали следующие компоненты: 20 mM TRIS буфер pH 8, 50 mM ацетат аммония, 8 mM хлорид магния, 5% глицерин, 5 mM 1,4-дителио-DL-треит, 0,005% Brij-35, 5 мкг/мл деградированной ДНК спермы лосося, 10 нМ *E. coli* GyrA, 10 нМ *E. coli* GyrB, 160 мкМ АТФ, и соединение в диметилсульфоксиде. Эффективность соединения рассчитывали на основе измерений значений IC₅₀, определенных из реакций, проведенных в присутствии 10 различных концентрации соединения.

45

Соединения из примеров в целом проявляли <20 мкг/мл.

Способы тестирования чувствительности бактерий

50

Соединения исследовали относительно антибактериального действия с помощью определения чувствительности в жидкой питательной среде.

Соединения разводили в диметилсульфоксиде и тестировали в 10 дублируемых

разведениях в исследованиях чувствительности. Микроорганизмы, используемые в исследовании, выращивали в течение ночи в подходящей среде на основе агара и затем суспендировали в жидкой питательной среде, 5 подходящей для роста микроорганизма. Суспензия представляла собой 0,5 McFarland, и дополнительное разведение 1 к 10 осуществляли в такой же жидкой питательной среде для получения конечной суспензии микроорганизма в 100 10 мкл. Планшеты инкубировали в подходящих условиях при 37 °С в течение 24 часов перед определением. Определяли минимальную ингибирующую концентрацию как наименьшую концентрацию лекарственного средства, 15 способную уменьшать рост на 80% или больше.

Пример 48 проявляет МИК 0,13 мкг/мл по отношению к *Streptococcus pneumoniae*. Результаты для других примеров приведены в таблице ниже.

№ примера	МИК HIN446	МИК MCA445	МИК SPN548	МИК SAU516	МИК EFM073
333	4	0,13	0,063	2	0,5
60	4	0,25	2	2	8
315	2	0,13	0,5	4	4
345	0,25	0,031	0,03	0,5	0,13
25 294	0,031	0,001	0,0039	0,031	0,016

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, 30 обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе терапевтического лечения человека или животного.

Нами было обнаружено, что соединения согласно настоящему 35 изобретению ингибируют бактериальную ДНК-гиразу и топоизомеразу IV и поэтому они представляют интерес относительно их антибактериальных действий.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления настоящего 40 изобретения, обеспечивается способ получения антибактериального действия у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного 45 количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, 50 обеспечивается способ ингибирования бактериальной ДНК-гиразы и/или

топоизомеразы IV у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем изобретении выше.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается способ лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем изобретении выше.

Дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве лекарственного средства. Подходящее лекарственное средство представляет собой антибактериальное средство.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения для получения антибактериального действия у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения для ингибирования бактериальной ДНК-гиразы и/или топоизомеразы IV у теплокровного животного, такого как человек.

Таким образом, в соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения антибактериального действия у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования бактериальной ДНК-гиразы и/или топоизомеразы IV у теплокровного животного, такого как человек.

Таким образом, в соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

Для применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, (в дальнейшем в этом разделе по отношению к фармацевтической композиции "соединения по данному изобретению") для терапевтического (включая профилактическое) лечения млекопитающих, включая людей, в частности, для лечения инфекций, его обычно приготавливают в соответствии со стандартной фармацевтической технологией приготовления лекарственных форм в виде фармацевтической композиции.

Следовательно, в другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), как определено в настоящем изобретении выше, или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем для применения для получения антибактериального действия у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), как определено в настоящем изобретении выше, или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем для применения для ингибирования бактериальной ДНК-гиразы и/или топоизомеразы IV у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дальнейшим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение

формулы (I), как определено в настоящем изобретении выше, или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем для применения для лечения

5 бактериальной инфекции у теплокровного животного, такого как человек.

Композиции по изобретению могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, лепешек, твердых или

10 мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергированных порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного введения (например, в виде паст, мазей, гелей, водных или масляных растворов или

15 суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем вдувания (например, в виде тонкоизмельченного порошка), или для

20 парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения, или в виде суппозитория для ректального введения).

Композиции по изобретению могут быть получены обычными способами при использовании обычных фармацевтических наполнителей, хорошо

25 известных в данной области. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального введения, могут содержать, например, один или несколько

30 красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители для таблетки включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия,

35 фосфат кальция или карбонат кальция, гранулирующие и дезинтегрирующие средства, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как крахмал; замасливатели, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил или пропил п-

40 гидроксibenзоат, и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Лекарственные препараты в виде таблеток могут быть без покрытия или могут иметь покрытие или для модификации их распада и последующего всасывания

45 активного вещества в желудочно-кишечном тракте, или для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, для этого используются обычные средства для покрытия и методики, которые хорошо известны в данной области.

50 Композиции для перорального применения могут находиться в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный компонент смешан с

инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный компонент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии, как правило, содержат активный компонент в форме тонкоизмельченного порошка совместно с одним или более суспендирующими средствами, такими как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинил-пирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующими или смачивающими средствами, такими как лецитин или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с производными неполных сложных эфиров жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с производными неполных сложных эфиров жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с производными неполных сложных эфиров жирных кислот с ангидридами гексита, например полиэтиленсорбитмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов (таких как этил или пропил п-гидроксibenзоат, антиоксидантов (таких как аскорбиновая кислота), красителей, ароматизаторов и/или подсластителей (таких как сахароза, сахарин или аспартам).

Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активного компонента в растительном масле (таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло) или в минеральном масле (таком как жидкий парафин). Масляные суспензии также могут содержать загустители, такие как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Также могут добавляться подсластители, такие как перечисленные выше, и ароматизаторы для получения вкусного препарата для перорального введения. Эти композиции также могут быть защищены от разложения путем прибавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, как правило, содержат активный компонент совместно с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств являются средства, упомянутые выше. Также могут включаться дополнительные наполнители, такие как посласлителители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции по изобретению также могут находиться в виде эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин или смесь любых перечисленных средств. Подходящими эмульгирующими средствами могут быть, например, природные смолы, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соя, лецитин, сложные эфиры или производные неполных сложных эфиров жирных кислот с ангидридами гексита (например сорбитмоноолеат) и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

Сиропы и эликсиры также могут быть приготовлены с подсластителями, такими как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, а также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Фармацевтические композиции также могут находиться в форме стерильного раствора для инъекций или масляной суспензии, которые могут быть приготовлены в соответствии с известными методиками, используя одно или более подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, описанных выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекции или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, который является приемлемым для парентерального введения, например, раствор в 1,3-бутандиоле.

Композиции для введения путем ингаляции могут находиться в виде обычного аэрозоля под повышенным давлением, приспособленного для распределения активного компонента, или в виде аэрозоля, содержащего

тонкоизмельченное твердое вещество или жидкие капли. Могут применяться
обычные пропелленты для аэрозоля, такие как летучие фторированные
углеводороды или углеводороды, и аэрозольное устройство представляет собой
5 обычное устройство для распределения дозированного количества активного
компонента.

Дополнительная информация относительно приготовления лекарственных
10 препаратов содержится в главе 25.2, том 5 «Общей медицинской химии»
(Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch; председатель
редакционной коллегии), Pergamon Press 1990.

Количество активного компонента, которое необходимо для получения
15 единичной лекарственной формы в сочетании с одним или несколькими
наполнителями, непременно изменяется в зависимости от организма, который
подвергается лечению, и конкретного пути введения. Например, препарат,
20 предназначенный для перорального введения людям, как правило, содержит,
например, от 0,5 мг до 2 г активного компонента в сочетании с подходящим и
приемлемым количеством наполнителей, которое может изменяться от
25 приблизительно 5 до приблизительно 98 % от общей массы композиции.
Стандартные дозированные формы обычно содержат приблизительно от 1 мг до
500 мг активного компонента. Дополнительная информация относительно путей
30 введения и режимов введения содержится в главе 25.3 том 5 «Общей
медицинской химии» (Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch;
председатель редакционной коллегии), Pergamon Press 1990.

Дополнительно к соединениям по настоящему изобретению
35 фармацевтическая композиция согласно данному изобретению также может
включать или совместно вводиться (одновременно, последовательно или
раздельно) с одним или несколькими известными лекарственными средствами,
40 выбранными из других применимых в клинике антибактериальных средств
(например, макролидами, хинолонами, β -лактамами или аминогликозидами)
и/или другими противомикробными средствами (например,
45 противогрибковым триазолом или амфотерицином). Они могут включать
карбапенемы, например, меропенем или имипенем, для расширения
терапевтической эффективности. Соединения согласно данному изобретению
50 также могут включать или совместно вводиться с
бактерицидным/увеличивающим проницаемость белковым (BPI) продуктами или

ингибиторами выводящих насосов для усиления активности по отношению к грамотрицательным бактериям и бактериям, резистентным к антимикробным средствам.

5 Как указывалось выше, величина дозы, необходимой для терапевтического или профилактического лечения конкретного болезного состояния, обычно изменяется в зависимости от организма, который
10 подвергается лечению, пути введения и тяжести заболевания, которое поддается лечению. Предпочтительно применяемая суточная доза находится в диапазоне 1-50 мг/кг. Однако суточная доза обычно изменяется в зависимости от организма, который подвергается лечению, предпочтительного пути введения и тяжести
15 заболевания, которое поддается лечению. Следовательно, оптимальная доза может быть определена лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

20 Дополнительно к их применению в терапевтической медицине, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также полезны в качестве фармацевтических средств для развития и стандартизации тестируемых систем в условиях *in vitro* и *in vivo* для оценки действий
25 ингибиторов ДНК-гиразы у лабораторных животных, таких как коты, собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, для поиска новых терапевтических средств.

30 В других вышеуказанных вариантах фармацевтической композиции, способа, метода, применения и приготовления лекарственного средства также применяются альтернативные и предпочтительные варианты осуществления соединений, описанные в настоящем изобретении.

35 Примеры

Далее изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые не ограничивают его объем, в которых, если специально не указано иначе:

40 (i) испарение осуществляют на роторном испарителе в вакууме и процедуру обработки осуществляют после удаления остатков твердых веществ путем фильтрации;

45 (ii) реакции осуществляют при температуре окружающей среды, которая обычно находится в диапазоне 18-26°C, и при наличии воздуха, если специально не указано иначе, или если специалист в данной области не считает нужным работать в инертной атмосфере;

50

(iii) колоночную хроматографию (при помощи флэш-методики) применяют для очистки соединений и осуществляют на силикагелевой колонке Merck Kieselgel (арт. 9385), если специально не указано иначе;

5 (iv) выходы представлены только с целью иллюстрации, и необязательно, что могут быть достигнуты максимальные значения;

10 (v) структуру конечных продуктов по изобретению, как правило, подтверждали при помощи ЯМР и масс-спектральных методов [спектры протонного магнитного резонанса указывали в скобках и обычно измеряли в ДМСО-d₆, если специально не указано иначе, используя спектрометр Bruker DRX-300, работая при напряженности поля 300 МГц. Значения химических сдвигов измеряли в част. на млн, относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта (δ шкала) и пики мультиплетности представляли следующим образом:
20 s, синглет; d, дублет; АВ или dd, дублет дублетов; dt, дублет триплетов; dm, дублет мультиплетов; t, триплет; m, мультиплет; br, широкий; масс-спектральные данные обычно получали при бомбардировке быстрыми атомами (FAB), используя спектрометр Platform (который поставляется Micromass) при
25 электрораспылительной ионизации и, если было целесообразно, данные положительных ионов или данные отрицательных ионов собирали]; или используя Agilent, серии 1100, ЖХ/МСД, оборудованное Sedex 75ELSD, работая в APCI-режиме, и, если было целесообразно, данные положительных ионов или
30 данные отрицательных ионов собирали; вращение плоскости поляризованного света определяли при 589 нм при температуре 20 °С, используя поляриметр Perkin Elmer 341; ВДЖХ с обращенной фазой с помощью YMC Pack ODS-AQ (внутренние размеры 100x20 мм, размер частичек S-5 μ , размер пор 12 нм)

35 (vi) каждый промежуточный продукт очищали до обычного уровня, необходимого для последующей стадии, и характеризовали достаточно для того, чтобы подтвердить правильность заданной структуры; очистку оценивали с помощью ВДЖХ, ТСХ или ЯМР и идентификацию осуществляли путем инфракрасной спектроскопии (ИК), масс спектроскопии или ЯМР
45 спектроскопии, которые являются подходящими;

(vii) в которых могут использоваться следующие сокращения:

50 ДМФА представляет собой N,N-диметилформамид; DMA представляет собой N,N-диметилацетамид; ТСХ обозначает тонкослойную хроматографию; ВДЖХ обозначает жидкостную хроматографию высокого давления; ДМСО

представляет собой диметилсульфоксид; CDCl_3 обозначает дейтерированный хлороформ; МС обозначает масс-спектрометрию; АРСІ обозначает химическую ионизацию при атмосферном давлении; EtOAc обозначает этилацетат; MeOH обозначает метанол; DIEA обозначает диизопропилетламин; ТФК обозначает трифторуксусную кислоту; НАТУ представляет собой N-[(диметиламино)-1H,2,3-триазоло[4,5-b-]пиридин-1-илметиле]N-метилметанаминий гексафторфосфат N-оксид; НОАТ обозначает 1-гидрокси-7-азабензотриазол; NMP обозначает N-метилпирролидинон; ТГФ обозначает тетрагидрофуран; EtOH обозначает этанол; ЖХМС обозначает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию; ДХМ обозначает дихлорметан;

(viii) температура приведена в градусах Цельсия °C;

(ix) микроволновой синтезатор Смита (Smith) относится к оборудованию, в котором используется энергия микроволн для нагревания органических реакций за короткий промежуток времени; его использовали согласно инструкциям производителя и получали от Personal Chemistry Uppsala AB; и

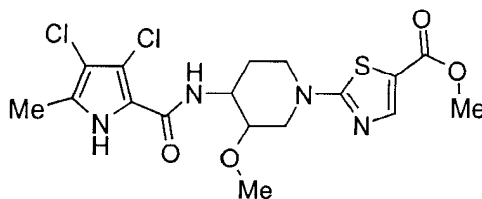
(x) перегонка Kugelrohr относится к типу оборудования, которое перегоняет жидкости и нагревает чувствительные соединения с помощью температуры воздушного термостата; его использовали согласно инструкциям производителя и получали от Buchi, Швейцария или Aldrich, Милуоки, США;

(xi) если используется обозначение *цис*(±) или *транс*(±), то необходимо принимать во внимание, что оно относится к рацемической смеси *цис* или *транс* изомеров, (-) или (+) относится к отдельному энантиомеру, как в случае R,R или S,S когда приведено в скобках. Вращения измеряли для первого хирального соединения в схеме синтеза (см., например, промежуточные соединения 57 и 58) путем определения вращения потока, вытекающего с хиральной колонки, с помощью поляриметра Perkin Elmer 341, в точке, в которой элюируется энантиомер, затем номенклатура *цис*(-) или *цис*(+) продолжается для всех соединений в синтезе (например, Пример 42 представляет собой конечное соединение в синтезе, для которого в качестве исходного вещества использовали промежуточное соединение 57); и

(xii) ГХМС представляет собой хроматографию в газовой фазе (модель 6890N) с масс-спектрометром (модель 5973), который изготовлен Agilent и используется согласно указаниям производителя.

Пример 1

Цис(±)метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Метод 1

Цис(±)3,4-дихлор-N-(3-метоксипиперидин-4-ил)-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 50; 380 мг), метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат (276 мг), растворяли в безводном DMA (5 мл). Добавляли DIEA (216 мкл) и смесь нагревали при 120 °С в течение 7 часов (ч). Смесь разводили EtOAc, тщательно промывали цитратным буфером, водой, соляным раствором, и высушивали над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединения в виде коричневого твердого вещества (337 мг).

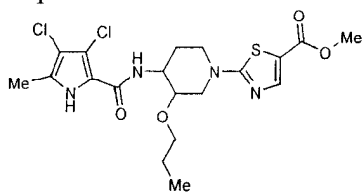
Метод 2

Альтернативно указанные в заглавии соединения получали с помощью микроволнового синтезатора, подвергая реакционную смесь однорежимному воздействию микроволн при 150 °С в течение 30 минут (мин.) или до завершения реакции, что оценивали с помощью ЖХМС, используя полярный апротонный растворитель, такой как DMA, NMP или 1-бутил-3-метил имидазолий-тетрафторборат в качестве растворителей реакции. МС (ES) МН⁺: 447 для C₁₇H₂₀Cl₂N₄O₄S; ЯМР: 1,65 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 3,07 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 11,19 (s, 1H).

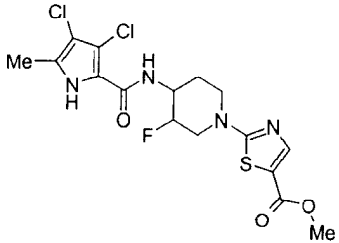
Примеры 2-33

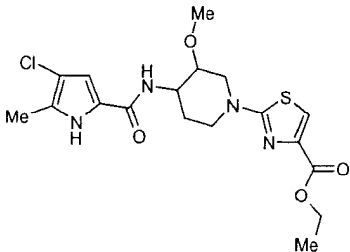
Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 1, из указанных исходных веществ (ИВ).

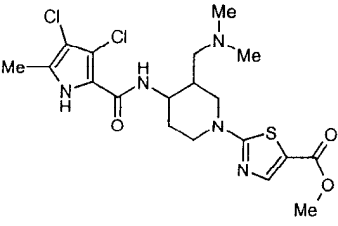
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
2	метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил- 1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1- ил)-1,3-тиазол-5- карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :447 для C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,87 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 12,38 (s, 1H)	Промежуточное соединение 51 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат
3	метил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил- 1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1- ил)-1,3-тиазол-5- карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :447 для C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР:1,89 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 12,30 (s, 1H)	Промежуточное соединение 52 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат
4	<i>Цис</i> (±)метил 2-(4- {[(3,4- дифтор-5-метил-1 <i>H</i> - пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1- ил)-1,3-тиазол-5- карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :414 для C ₁₇ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,72 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 11,5 (brs, 1H)	Промежуточное соединение 56 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат
5	<i>Цис</i> (±)метил 2-(4- {[(3,4- дихлор-5-метил-1 <i>H</i> - пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- пропоксипиперидин-1- ил)-1,3-тиазол-5- карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :475 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 0,89 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,29 (s, 1H)	Промежуточное соединение 53 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат



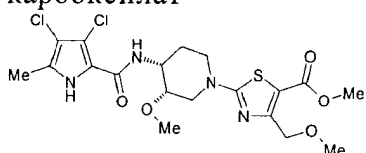
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
6	<i>Цис</i> (±)метил 2-(3-(аллилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ :473 для $C_{19}H_{22}Cl_2N_4O_4S$; ЯМР: 1,94 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,37 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 12,32 (s, 1H)	Промежуточное соединение 54 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
7	<i>Цис</i> (±)этил 4-(3-(аллилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат	МС (ES) MH^+ :531 для $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$	Промежуточное соединение 54 и Промежуточное соединение 10
8	<i>Цис</i> (±)этил 4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-пропоксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат	МС (ES) MH^+ :533 для $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_4$	Промежуточное соединение 53 и Промежуточное соединение 10
9	<i>Цис</i> (±)метил-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ :435, 437 для $C_{16}H_{17}Cl_2FN_4O_3S$; ЯМР: 1,77-1,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,25-3,27 (m, 2H), 3,49-3,62 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,00-4,24 (m, 1H), 4,82-4,99 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,05 (brs, 1H)	Промежуточное соединение 32 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
10	<p><i>Транс</i>(±)метил-2-(4- {(3,4-дихлор-5-метил- 1H-пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- фторпиперидин-1-ил)- 1,3-тиазол-5- карбоксилат</p> 	<p>МС (ES) МН⁺:435, 437 для C₁₆H₁₇Cl₂FN₄O₃S</p>	<p>Промежуточное соединение 34 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат</p>
11	<p>метил 2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- {(3,4-дихлор-5-метил- 1H-пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- фторпиперидин-1-ил)- 1,3-тиазол-5- карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН⁺:435, 437 для C₁₆H₁₇Cl₂FN₄O₃S; ЯМР: 1,77-1,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,25-3,27 (m, 2H), 3,49-3,62 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,00- 4,24 (m, 1H), 4,82-4,99 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,05 (brs, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 33 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат</p>
12	<p><i>Цис</i>(±)этил 2-(4- {(3,4- дихлор-5-метил-1H- пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- фторпиперидин-1-ил)- 1,3-бензотиазол-7- карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН⁺:499, 501 для C₁₆H₁₇Cl₂FN₄O₃S</p>	<p>Промежуточное соединение 32 и этил 2-бром-1,3- бензотиазол-7- карбоксилат (патент US 5770758)</p>
13	<p><i>Цис</i>(±)Этил 2-(4- {(3,4- дихлор-5-метил-1H- пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1- ил)-1,3-бензотиазол-7- карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН⁺:511, 513 для C₂₂H₂₄Cl₂N₄O₄S; ЯМР: 1,45 (t, 3H), 1,87 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,47 (q, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,77 (t, 1H), 12,26 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 50 и этил 2-бром-1,3- бензотиазол-7- карбоксилат (патент US 5770758)</p>

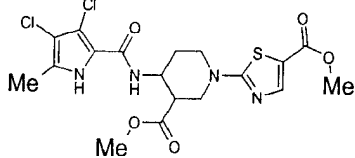
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	14 <i>Цис</i> (±)Метил 2-хлор-6-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :477, 479 для C ₁₈ H ₂₀ Cl ₃ N ₅ O ₄ ; ЯМР: 1,62 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 1H), 12,16 (m, 1H)	Промежуточное соединение 50 и метил 2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилат
15 20 25	15 <i>Цис</i> (±)Этил 2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ :427, 429 для C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ ; ЯМР: 1,27 (t, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 6,89 (s, 1H)	Промежуточное соединение 55 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
30 35	16 <i>Цис</i> (±)этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) (M + H): 461, 463 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	Промежуточное соединение 50 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
40	17 <i>Цис</i> (±)этил 4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 455 для C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄	Промежуточное соединение 50 и этил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат (WO 2004007657)
45 50	18 <i>Цис</i> (±)метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :461 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	Промежуточное соединение 74 и метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	19	<i>Цис</i> (±)метил-2- $\{4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино\}$ -3- $[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил\}$ -1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 460 для $C_{18}H_{23}Cl_2N_5O_3S$	Промежуточное соединение 75 и метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат
10	20	<i>Цис</i> (±)метил 2- $\{4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино\}$ -3- $[(диметиламино)метил]пиперидин-1-ил\}$ -1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 474 для $C_{19}H_{25}Cl_2N_5O_3S$	Промежуточное соединение 76 и метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат
25	21	<i>Цис</i> (±)метил-2-(4- $\{[(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино\}$ -3-метоксипиперидин-1-ил)-4- $\{[(1-метил-1-фенилэтил)амино]карбонил\}$ -1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 574 для $C_{27}H_{32}ClN_5O_5S$	Промежуточное соединение 16 и Промежуточное соединение 55
30	22	<i>Цис</i> (±)метил-2-(4- $\{[(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино\}$ -3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 413 для $C_{17}H_{21}ClN_4O_4S$; ЯМР: 1,63 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 6,89 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)	Промежуточное соединение 55 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
23	<i>Цис</i> (±)метил-2-хлор-6-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 442 для $C_{18}H_{21}Cl_2N_5O_4$; ЯМР: 1,63 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 3H), 3,08 (s, 1H), 3,17 (d, $J=5,27$ Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,30 - 3,81 - 3,89 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 6,87 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,67 (d, $J=7,72$ Гц, 1H), 11,62 (s, 1H)	Промежуточное соединение 55 и метил 2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилат
24	<i>Цис</i> (±)метил-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 457 для $C_{19}H_{25}ClN_4O_5S$; ЯМР: 1,63 (s, 1H), 1,84 - 1,99 (m, 1H), 2,12 - 2,19 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,35 - 3,38 (m, 1H), 3,52 - 3,57 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 4,15 - 4,29 (m, 3H), 4,52 - 4,61 (m, 2H), 6,89 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 11,63 (s, 1H)	Промежуточное соединение 55 и Промежуточное соединение 17
25	<i>Цис</i> (±)метил-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 491 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_5S$; ЯМР: 1,66 - 1,81 (m, 2H), 2,14 - 2,22 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 2H), 4,57 (d, $J=1,32$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=8,29$ Гц, 1H), 12,15 (s, 1H)	Промежуточное соединение 50 и Промежуточное соединение 17



Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15	26 Цис(±)этил 4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 471 для C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ ; ЯМР: 1,38 (t, J=7,06 Гц, 3H), 1,80 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,36 - 3,42 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 4,41 (q, J=7,10 Гц, 2H), 6,95 (d, J=2,64 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,16 Гц, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 8,11 (dd, J=17,14, 8,29 Гц, 2H), 11,65 (s, 1H)	Промежуточное соединение 55 и Промежуточное соединение 10
20 25	27 Цис(±)этил-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотинат	МС (ES) МН ⁺ : 455 для C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ ; ЯМР: 1,32 (t, J=7,06 Гц, 3H), 1,72 (d, J=0,75 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,13 (d, J=13,38 Гц, 2H), 3,29 - 3,31 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,32 (q, J=7,03 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 6,97 (dd, J=5,09, 0,94 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,10 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,24 (d, J=5,09 Гц, 1H), 12,15 (s, 1H)	Промежуточное соединение 50 и этил 2-фторизоникотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140)
30 35 40	28 Цис(±)этил-4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 421 для C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ ; ЯМР: 1,31 (t, J=7,06 Гц, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 2,12 - 2,18 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,30 (q, J=7,16 Гц, 2H), 6,89 (d, J=2,83 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=6,03, 2,64 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,64 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,10 Гц, 1H), 8,20 (d, J=5,84 Гц, 1H), 11,63 (s, 1H)	Промежуточное соединение 55 и этил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат (WO 2004007657)
45 50	29 Цис(±)3,4-дихлор-N-[3-метокси-1-(2-метилхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 447 для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	Промежуточное соединение 50 и 4-хлор-2-метилхинолин

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
30	<p><i>Цис</i>(±)Метил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-1-[5-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-3-карбоксилат</p> 	<p>МС (ES) МН⁺: 474 C₁₈H₂₂Cl₂N₅O₅S; ЯМР: 1,98 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,01 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 35 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>
31	<p><i>Цис</i>(±)этил 2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат</p>	<p>МС(ES) МН⁺ : 477, 479 для C₂₂H₂₅ClN₄O₄S; ЯМР:1,33 (t, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 3H), 4,36 (q, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,62-7,69 (m, 3H), 11,60 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 55 и этил 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат (патент US 5770758)</p>
32	<p><i>Цис</i>(±)этил 4-(4-{{(3,4-дифтор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН: 472 для C₂₄H₂₆F₂N₄O₄</p>	<p>Промежуточное соединение 56 и Промежуточное соединение 10</p>
33	<p>метил 2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН⁺:435,437 для C₁₆H₁₇Cl₂FN₄O₃S; ЯМР:1,77-1,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,25-3,27 (m, 2H), 3,49-3,62 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,00-4,24 (m, 1H), 4,82-4,99 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,05 (br s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 36 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>

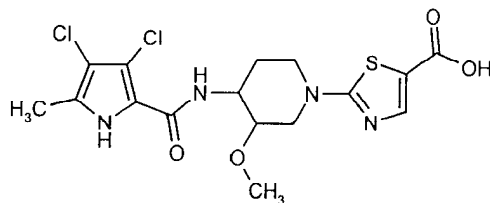
Пример 34

Цис(±)метил 4-(аминокарбонил)-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Цис(±)метил-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат (Пример 21; 0,058 г, 0,1 ммоль) растворяли в равных объемах ТФК и ДХМ. Реакционную смесь нагревали в запечатанной трубке до наружной температуры 85 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления ДХМ и избытка ТФК. Остаток распределяли с EtOAc и NaHCO₃ и органические экстракты высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая желтое твердое вещество (0,050 г, 100%). МС (ES) МН⁺: 456 для C₁₈H₂₂ClN₅O₅S.

Пример 35

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота

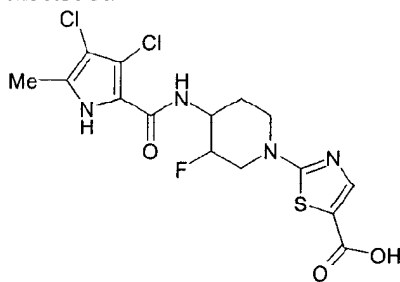


Цис(±)метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (Пример 1; 200 мг) растворяли в ТГФ (50 мл). Добавляли 2 н. LiOH (100 мл) и смесь нагревали при 50 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли с помощью 20 % водной лимонной кислоты. Водную фазу экстрагировали EtOAc и органическую фазу промывали водой, соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме и растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества. (164 мг). МС (ES) МН⁺: 433, 431 для C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₄S; ЯМР: 1,87 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,32 (m, 6H), 3,63 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

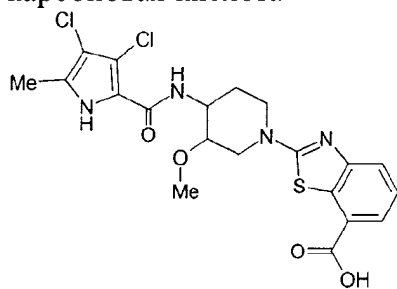
Примеры 36-71

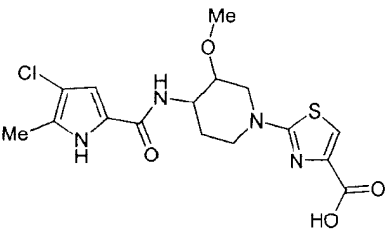
Следующие Примеры синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному в примере 35, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
36	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-пропоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	0,87 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 12,34 (s, 1H)	461	Пример 5
37	<i>Цис</i> (±)2-(3-(аллилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,26 (m, 2H), 5,91 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 12,19 (s, 1H)	459	Пример 6
38	<i>Цис</i> (±)4-(3-(аллилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}пиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота	2,06 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,1-4,0 (m, 4H), 4,51 (m, 3H), 5,18 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,36 (m, 2H), 12,23 (s, 1H)	503	Пример 7
39	<i>Цис</i> (±)4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-пропоксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота	0,62 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 5,36 (m, 2H), 3,5-4,0 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,22 (m, 2H), 12,24 (s, 1H)	505	Пример 8
40	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,75-1,79 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,39-3,57 (m, 2H), 3,93-3,96 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,81-4,97 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 12,12 (s, 1H)	421, 423	Пример 9

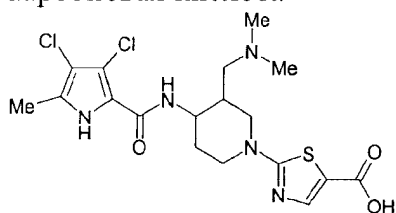


Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
5 41	<i>Транс</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,74-1,79 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,86-3,92 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,84-4,97 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 12,11 (s, 1H)	421, 423	Пример 10
10 42	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,62-1,90 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,83-4,03 (m, 1H), 4,12-4,43 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 12,61 (brs, 1H)	421, 423	Пример 33
15 43	2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,63-1,92 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,87-4,02 (m, 1H), 4,14-4,42 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 12,61 (brs, 1H)	421, 423	Пример 11
20 44	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,82 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,48-3,67 (m, 2H), 4,12-4,41 (m, 3H), 4,92 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,62 (m, 1H), 12,06 (s, 1H), 13,45 (brs, 1H)	471, 473	Пример 12
25 45	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,86 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 12,26 (s, 1H)	483, 485	Пример 13

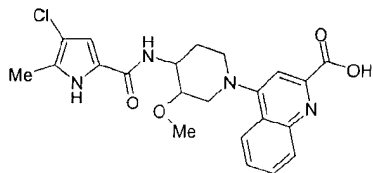


Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ	
5	46	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,60 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,58-7,67 (m, 3H), 11,58 (s, 1H)	449, 451	Пример 31
10	47	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,74 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 12,61 (brs, 1H)	433, 435	Пример 16
15	48	<i>Цис</i> (±)2-Хлор-6-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота	1,59 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 12,10 (m, 1H)	463, 465	Пример 14
20	49	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 12,69 (s, 1H)	433	Пример 2
25	50	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,61 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 11,64 (s, 1H)	399, 401	Пример 15
30					
35					
40					
45					

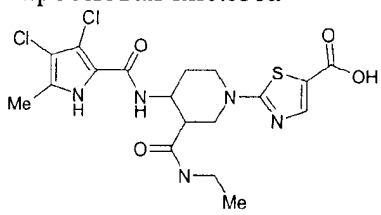
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
51	2-((3S,4S)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,64 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 3,13-3,20 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 12,63 (brs, 1H)	433, 435	Пример 86
52	2-((3R,4R)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,63 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 3,16-3,27 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 12,03 (s, 1H)	433, 435	Пример 85
53	<i>Цис</i> (±)2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,62 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 3,41 (dd, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (s, 1H)	447	Пример 18
54	<i>Цис</i> (±)2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,63 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 8,14 (d, 1H)	446	Пример 19
55	<i>Цис</i> (±)2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-[(диметиламино)метил]пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,66 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,94 (t, 1H), 3,18 (t, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 12,3 (brs, 1H)	460	Пример 20

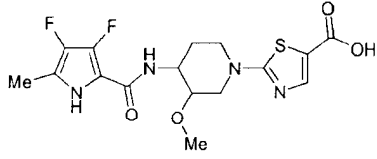


Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
56	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,63 (d, J=3,39 Гц, 1H), 1,84 - 1,99 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 4,15 - 4,29 (m, 1H), 6,90 (d, J=2,83 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,10 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 11,64 (d, J=1,70 Гц, 1H), 12,62 (s, 1H)	399	Пример 22
57	<i>Цис</i> (±)2-хлор-6-{4-{{(4-хлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил}пиримидин-4-карбоновая кислота	1,64 (s, 1H), 1,78 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,87 (d, J=2,45 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 13,69 (s, 1H)	428	Пример 23
58	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,62 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,28 (d, J=2,26 Гц, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)	443	Пример 24
59	<i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,75 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 12,15 (s, 1H)	477	Пример 25
60	<i>Цис</i> (±)4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота	1,80 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 6,93 (d, J=2,45 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 8,19 (s, 2H), 11,65 (s, 1H)	443	Пример 26



Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
5 10	61 <i>Цис</i> (±)4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоновая кислота	1,67 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,55 (d, J=12,43 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,29 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=7,06, 2,92 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,64 Гц, 1H), 7,97 (d, J=6,97 Гц, 1H), 12,18 (s, 1H)	393	Пример 17
15 20	62 <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота	1,72 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,04 - 3,18 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 6,97 (d, J=4,71 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,22 (d, J=4,90 Гц, 1H), 12,16 (s, 1H), 13,39 (s, 1H)	427	Пример 27
25 30	63 <i>Цис</i> (±)2-[4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES ⁺): 516, 518 для C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; ЯМР: 1,82 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,32 (m, 6H), 3,61 (m, 5H), 3,99 (t, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 12,8 (brs, 1H)		Пример 78
35 40	64 <i>Цис</i> (±)2-{4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-[(диметиламино)карбонил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,75 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,36 (m [под пиком воды], 3H), 4,00 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 12,71 (brs, 1H)	474, 476	Пример 79

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
5 10	<p>65 <i>Цис(±)2</i>-{4-[[<i>(3,4</i>-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[[<i>(этиламино)карбонил</i>]пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p> 	0,92 (t, 3H), 1,58 (m 1H), 1,99 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,62 (dd, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,30 (q, 2H), 3,92 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 12,01 (s, 1H), 12,71 (brs, 1H)	474, 476	Пример 80
15 20	<p>66 <i>Цис(±)2</i>-(4-[[<i>(3,4</i>-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[[<i>(2</i>-гидроксиэтил)амино]карбонил]пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,50 (m, 1H), 1,96 (d, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,26 (q, 2H), 3,32 (под пиком воды, 2H), 3,89 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,72 (brs, 1H), 7,39 (brs, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 12,32 (brs, 1H)	490, 492	Пример 81
25 30	<p>67 <i>Цис(±)2</i>-(4-[[<i>(3,4</i>-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[[<i>метокси(метил)амино</i>]карбонил]пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,66 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,33 (под пиком воды, 1H), 3,74 (brs, 3H), 3,83 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,81 (brs, 1H), 12,98 (brs, 1H)	490, 492	Пример 82
35 40	<p>68 <i>Цис(±)4</i>-(аминокарбонил)-2-(4-[[<i>(4</i>-хлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,63 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 4,14 - 4,28 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 11,63 (s, 1H)	442	Пример 34
45	<p>69 2-((<i>3R,4S</i>)-4-[[<i>(3,4</i>-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,89 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 12,67 (brs, 1H)	433	Пример 3

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
70	<p><i>Цис</i>(±)2-(4-{{(3,4-дифтор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p> 	1,75 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 11,40 (s, 1H)	441	Пример 4
71	<p><i>Цис</i>(±)4-(4-{{(3,4-дифтор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	1,69 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,8-4,02 (m, 2H), 4,18-4,38 (m, 2H), 6,57-6,84 (d, 1H), 7,44-7,56 (s, 1H), 7,56-7,72 (m, 1H), 7,78-7,94 (m, 1H), 8,04-8,27 (m, 2H), 11,23 (br, 1H)	444	Пример 32

Пример 72

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-N-метокси-1,3-тиазол-5-карбоксамид

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (Пример 35; 100 мг) растворяли в безводном DMA (2 мл). Добавляли НАТУ (97 мг), НОАТ (31 мг), DIEA (41 мкл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли *N*-метоксиамин гидрохлорид (19,3 мг), затем добавляли DIEA (41 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали H₂O, 20% раствором лимонной кислоты, H₂O, насыщ. NaHCO₃, H₂O, соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде не совсем белого твердого вещества (82 мг). МС (ES)(MH⁺): 462, 460 для C₁₇H₂₁Cl₂N₅O₄S; ЯМР: 1,64 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,33 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

Пример 73

Следующий Пример готовили с помощью методики, описанной в примере 72, из указанного исходного вещества (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15	73 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4- Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> - пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)- 10 <i>N</i> -метокси-1,3-тиазол-5- карбоксамид	МС (ES) (M +H): 462, 464 (M +H), для C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₄ S; ЯМР: 1,61 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 11,31 (brs, 1H), 11,95 (s, 1H)	Пример 52

Пример 74

20 Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-
гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота

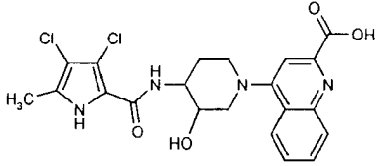
Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-
метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (Пример 35; 100 мг)
25 суспендировали в безводном ДХМ. Добавляли ВВ_{г3}/ ДХМ (15 мл) и смесь
нагревали при 40 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до -50
°С и добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc и органическую фазу
30 промывали водой, высушивали над Na₂SO₄. Органическую фазу
концентрировали в вакууме, получая светло-коричневое твердое вещество,
которое растворяли в смеси ацетонитрил/вода и лиофилизировали (46 мг). МС
(ES) MH⁺: 419 для C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₄S; ЯМР: 1,87 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3-4 (brm, 6H),
35 6,9 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).

Пример 75

40 Следующий Пример готовили с помощью методики, описанной в примере
74, из указанного исходного вещества (ИВ).

45

50

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
75	<p><i>Цис(±)4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота</i></p> 	<p>МС (ЕС) МН⁺: 463 для C₂₁H₂₀Cl₂N₄O₄; ЯМР: 1,24 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,52 (m, 2H), 12,06 (s, 1H)</p>	Пример 76

Пример 76

Цис(±)4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

Цис(±)3,4-дихлор-N-[3-метокси-1-(2-метилхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (Пример 29; 170 мг) растворяли в пиридине (5 мл). Добавляли диоксид селена (211 мг) и смесь нагревали при 130 °С в течение 3 часов. Коричневый раствор охлаждали до комнатной температуры, разводили водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc, промывали водой и высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Коричневое твердое вещество, которое отделяли, растирали в порошок с Et₂O, фильтровали, тщательно промывали *n*-гексанами и высушивали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде коричневого твердого вещества (176 мг). МС (ЕС) МН⁺: 477 для C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₄; ЯМР: 1,34 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,42 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 12,30 (brs, 1H).

Пример 77

Цис(±)4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-1-[5-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота

Гидрохлорид *Цис(±)4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты* (Промежуточное соединение 79; 1,84 г) растворяли в безводном ДМФА (20 мл) в атмосфере аргона в круглодонной колбе объемом 100 мл. Добавляли метил 2-бромтиазол-5-карбоксилат (1,43 г), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,6 мл) при

комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 55 °С в течение 14 часов охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили EtOAc (250 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (125 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). EtOAc раствор высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 0-10% CH₃OH в ДХМ. Восстановленный продукт перекристаллизовывали из EtOAc для дальнейшего уяснения диастереомерного избытка, повышая его от 90:10 *цис:транс* смеси до 96:4 *цис:транс* смеси (согласно ВДЖХ анализу). Перекристаллизованный продукт использовали в следующей реакции (2 г). МС (ES – (M+H)⁺): 461, 463 для C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₅S; ЯМР: 1,71 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,81 (dt, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,50 (brs, 1H), 12,06 (s, 1H).

Пример 78

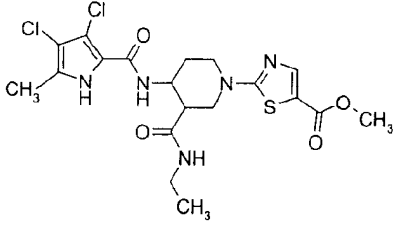
Цис(±)метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Указанное в заглавии соединение готовили способом, аналогичным (Промежуточное соединение 37), используя в качестве исходного вещества *цис(±)4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-1-[5-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-3-карбоновую кислоту* (Пример 77) и морфолин. МС (ES⁺): 530, 532 для C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₅S.

Примеры 79-82

Синтезировали следующие соединения с помощью метода, аналогичного описанному в примере 78 из примере 77 и исходных веществ, приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	m/z	ИВ
79	<i>Цис(±)метил 2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-[(диметиламино)карбонил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат</i>	M/z 488, 490	Диметиламин (2 М в ТГФ)

Пр.	Соединение	m/z	ИВ
80	<p><i>Цис(±)</i>метил 2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[(этиламино)карбонил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p> 	M/z 488, 490	Этиламин (2 М в ТГФ)
81	<p><i>Цис(±)</i>метил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[[2-гидроксиэтил)амино]карбонил]пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	M/z 504, 506	Этаноламин
82	<p><i>Цис(±)</i>метил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[[метокси(метил)амино]карбонил]пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	M/z 504, 506; ЯМР: 1,78 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,06 (brs, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,72 (brs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 11,99 (s, 1H)	N,O-Диметил-гидроксиламин гидрохлорид

Пример 83

*Цис(±)*6-(4-[[4-хлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-2-метоксипиримидин-4-карбоновая кислота

*Цис(±)*метил 2-хлор-6-(4-[[4-хлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-карбоксилат (Пример 23; 0,12 г, 0,27 ммоль) растворяли в 0,5 М метаноляте натрия в MeOH (5,4 мл, 2,7 ммоль) и нагревали под воздействием микроволн в течение 1,5 часа при 85 °С. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl и продукт экстрагировали EtOAc, высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая твердое вещество, которое очищали путем хроматографии с обращенной фазой (элюирование градиентом от 20-50% CH₃CN в воде с 0,5%ТФК). При

сушке вымораживанием получали продукт в виде белого твердого вещества. МС (ES) MH^+ : 424 для $C_{18}H_{22}ClN_5O_5$; ЯМР: 1,62 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,53 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,88 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 11,63 (s, 1H).

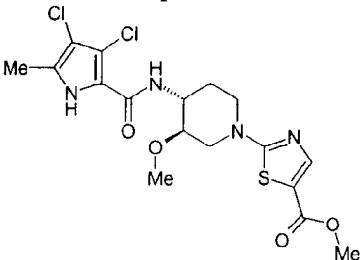
Пример 84

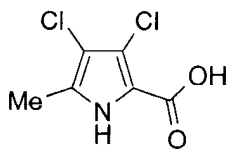
Следующее соединение готовили с помощью методики из примера 83, из указанного исходного вещества (ИВ).

Пр.	Соединение	ЯМР	M/z	ИВ
84	Цис(±)6-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-2-метоксипиримидин-4-карбоновая кислота	1,61 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 12,15 (m, 1H)	458, 460	Пример 14

Примеры 85-86

Следующие соединения получали с помощью методики для промежуточного соединения 37, используя указанные исходные вещества (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
85	Метил 2-((3R,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 447 для $C_{17}H_{20}ClN_4O_4S$; ЯМР: 1,71 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 12,00 (s, 1H)	Промежуточное соединение 30 и Промежуточное соединение 1
86	Метил 2-((3S,4S)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 447 для $C_{17}H_{20}ClN_4O_4S$; ЯМР: 1,71 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 12,00 (s, 1H)	Промежуточное соединение 31 и Промежуточное соединение 1

Синтез исходных веществ для примеров 1-86Промежуточное соединение 13,4-Дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота

Этил 3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 2; 7,765 г, 0,03496 моль) растворяли в MeOH (80 мл) и ДХМ (10 мл) и медленно добавляли к 70 °С раствору 2 н. LiOH (105 мл, 0,21 моль). Через 2 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем на ледяной бане, после этого подкисляли с помощью 2 н. HCl. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, и пурпурное твердое вещество фильтровали, промывали водой и лиофилизировали в течение ночи, получая 4,314 г (0,0222 моль, выход 64%) требуемого продукта. МС (ES⁻): 192,13, 194,13 для C₆H₅Cl₂NO₂; ЯМР: 2,17 (s, 3H).

Промежуточное соединение 2Этил 3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилатМетод 1

Раствор этил 5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 3; 7,00 г, 0,0457 моль) в тетрахлорметане (30 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. Резиновую мембрану, используемую в аппарате, прокалывали иглой, и после этого по каплям добавляли SO₂Cl₂ (7,8 мл, 0,096 моль) в течение 25 мин. В течение 1 часа, реакционная смесь образовывала взвесь. Твердое вещество собирали путем фильтрации с отсасыванием, промывали холодным тетрахлорметаном, и высушивали в вакууме в течение ночи, получая указанный в заглавии продукт в виде твердого вещества персикового цвета (7,84 г, 0,0353 моль, 77% выход). МС (ES⁻): 222,00, 224,00 для C₈H₉Cl₂NO₂; ЯМР: 1,34-1,40 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,32-4,38 (m, 2H).

Метод 2

В 4-х горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оборудованную верхней мешалкой, дефлегматором, входным отверстием для азота и датчиком

внутренней температуры, вносили (Промежуточное соединение 253, 1000 г, 3,9 моль), 1-метил-2-пирролидинон (10 л) и цианоборогидрид натрия (382 г, 6,1 моль, 1,56 экв). Полученный раствор нагревали при 75–80 °С в течение 6 часов и позволяли охладиться до температуры окружающей среды в течение ночи.

Реакционный раствор вливали в воду (20 л), получая светло-коричневую суспензию и продукт экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (2 x 10 л). Органический слой высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении в густую взвесь, которую фильтровали и твердое вещество высушивали в конвекционной печи, получая 4 (518 г, 60 %) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 3

Этил 5-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Натрий (2,79 г, 0,121 ммоль) растворяли в безводном EtOH (100 мл), затем добавляли 2,2,2-трихлор-1-(5-метил-1Н-пиррол-2-ил)этанон (Промежуточное соединение 4; 22,5 г, 0,099 ммоль) небольшими порциями. Темно-коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после этого концентрировали в вакууме до небольшого объема. Смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли 3 н. HCl добавляли, затем экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3 x 100 мл). Эфирные экстракты промывали 10% NaHCO₃, водой и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде коричневого твердого вещества. (15,04 г). ЯМР: 1,32 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 4,371 (q, 2H), 5,96 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 11,67 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4

2,2,2-Трихлор-1-(5-метил-1Н-пиррол-2-ил)этанон

2-Метил-1Н-пиррол (Промежуточное соединение 5; 10 г, 0,123 ммоль) в безводном простом диэтиловом эфире (30 мл) по каплям добавляли в течение 1 часа к перемешиваемому раствору триацетилхлорида (29 г, 0,16 ммоль) в безводном Et₂O (100 мл). Смесь перемешивали дополнительно в течение 1 часа, затем медленно добавляли K₂CO₃ (10 г/30 мл) через капельную воронку. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и обрабатывали обесцвечивающим древесным углем (3 г) в течение 30 минут при комнатной температуре.

Полученный пурпурный раствор концентрировали и растирали в порошок с *n*-гексанами, получая указанное в заглавии соединение в виде пурпурного твердого вещества. (16,72 г). ЯМР (CDCl₃): 2,36 (s, 3H), 6,04 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 10,344 (s, 1H).

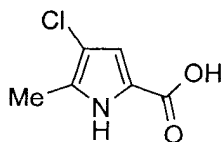
Промежуточное соединение 5

2-Метил-1H-пиррол

Гидроксид калия (50 г, 0,89 ммоль) добавляли к раствору этиленгликоля (750 мл) и 1H-пиррол-2-карбальдегида (50 г, 0,53 ммоль). Гидрат гидразина (37 мл, 0,745 ммоль) медленно добавляли в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при 90 °С в течение 90 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли холодную воду (250 мл). Водную смесь экстрагировали ДХМ (250 мл). Органическую фазу промывали водой (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. При перегонке Kugelrohr получали указанное в заглавии соединение в виде прозрачной бесцветной жидкости (29,75 г). ЯМР: 2,1 (s, 3H), 5,77 (s, 1H), 5,9 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 10,54 (s, 1H).

Промежуточное соединение 6

4-Хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота



Гидроксид лития (2 M, 4 мл) нагревали до 50 °С и к нему добавляли раствор этил 4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 7; 0,30 г, 1,60 ммоль) в MeOH. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение двух часов. MeOH удаляли и водный раствор охлаждали до 0 °С и подкисляли с помощью 30% HCl. Осажденный продукт (0,23 г, 92%) фильтровали и высушивали. МС (ES): 160 (M+1) для C₆H₆ClNO₂; ЯМР (CDCl₃): 2,25 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 8,98 (brs, 1H).

Промежуточное соединение 7

Этил 4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат

N-Хлорсукцинимид (0,67 г, 5,08 ммоль) добавляли к раствору этил 5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 3; 0,65 г, 4,23 ммоль) в хлороформе (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 4 часов, затем вливали в химический стакан, содержащий 2 н. NaOH (20 мл) при 0 °С. Слои разделяли и водный слой экстрагировали хлороформом (x3). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Полученное не совсем белое твердое вещество очищали путем флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc, 16:1), получая указанный в заглавии продукт в виде белого твердого вещества (0,3 г, 38%). МС (ES): 188 (M+1) для C₈H₁₀ClNO₂; ЯМР (CDCl₃): 1,34 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,76 (s, 1H), 9,07 (brs, 1H)

Промежуточное соединение 8

3,4-Дифтор-2-метил-1*H*-пиррол

ВН₃ТНФ (400 мл, 1М в ТГФ) по каплям добавляли к раствору 3,4-дифтор-1*H*-пиррол-2-карбальдегида (Промежуточное соединение 19; 3,82 г) в ТГФ (50 мл), охлажденному на водяно-ледяной бане в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Медленно добавляли MeOH для подавления избытка NH₃ и затем растворитель удаляли в вакууме при 0 °С. Полученное желтое масло растирали в порошок с гексанами/ДХМ и желтый осадок удаляли путем фильтрации. Фильтрат промывали NaHCO₃, H₂O и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 0 °С в вакууме, получая светло-желтое масло (3,8 г). МС (ES) MH⁺: 116 для C₅H₅F₂N; ЯМР (CDCl₃): 2,15 (s, 3H), 6,22 (m, 1H).

Промежуточное соединение 9

1-трет-Бутил-3-метил-4-гидрокси-5,6-дигидропиридин-1,3-(2*H*)-дикарбоксилат

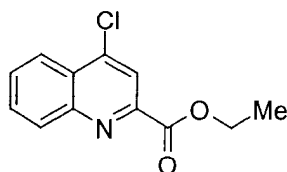
Метил-4-гидрокси-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат-гидрохлорид (25 г) суспендировали в ДХМ (250 мл). DIEA (41,6 г) добавляли одной порцией и полученный гомогенный раствор охлаждали до 0 °С. ДХМ раствор ди-трет-бутил дикарбоната (29,5 г, 1,05 молей) по каплям добавляли в течение 1 часа. После добавления, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до

половины объема и промывали водой, соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая масло.

Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии, элюируя с помощью (20% EtOAc / 80% гексаны), и получали указанный в заглавии продукт (33 г). ЯМР (CDCl_3): 1,48 (s, 9H), 2,37 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,06 (brs, 2H), 11,9 (s, 1H).

Промежуточное соединение 10

Этил 4-хлорхинолин-2-карбоксилат



Фосфористый оксихлорид (5 мл) добавляли к этил 4-гидроксихинолин-2-карбоксилату (1,01 г). Реакционную смесь подвергали однорежимному воздействию микроволн при 100 °С в течение 30 минут с помощью микроволнового синтезатора Смита. Растворитель удаляли в вакууме и перекристаллизовывали из ацетона, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (1,90 г). МС (ES) MH^+ : 235, 237 для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$; ЯМР (CDCl_3): 1,44 (t, 3H, J = 7,16), 4,51 (q, 2H, J = 7,16), 7,19 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 8,29).

Промежуточное соединение 11

2-(Метилтио)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

Этил 2-(метилтио)-1,3-тиазол-4-карбоксилат (5,0 г) (Sinha, Subhash C и др. *Tet. Lett.* 2000, 41 (43), 8243-8246) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли 2 н. LiOH (74 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение пяти минут реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH и остаток суспендировали в воде и подкисляли с помощью конц. HCl до pH 3. Белый осадок фильтровали и высушивали, получая указанное в заглавии соединение (3,42 г). ЯМР: 2,72 (s, 3H), 8,35 (s, 1H).

Промежуточное соединение 12

2-(Метилтио)-4-тиазолкарбонил хлорид

2-(Метилтио)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту (Промежуточное
соединение 11; 1,0 г) в тионилхлориде (10 мл) нагревали в колбе с обратным
холодильником в течение 30 минут. Раствор охлаждали до комнатной
5 температуры и концентрировали в вакууме. Остаток промывали безводный ТГФ
и концентрировали, получая черное твердое вещество, которое высушивали и
хранили охлажденным в атмосфере азота (1,2 г). ЯМР (CDCl₃): 2,76 (s, 3H), 8,32
10 (s, 1H).

Промежуточное соединение 13

N-(1-Метил-1-фенилэтил)-2-(метилтио)-1,3-тиазол-4-карбоксамид

Триэтиламин (2,24 мл) добавляли к раствору кумиламина (3,2 мл) в
безводном ТГФ (30 мл). После перемешивания в течение 15 мин, добавляли
20 раствор 2-(метилтио)-4-тиазолкарбонил хлорида (Промежуточное соединение
12; 3,1 г) в безводном ТГФ и реакционную смесь концентрировали в вакууме
через 15 мин. Остаток распределяли с EtOAc и водой, высушивали с помощью
25 MgSO₄, и концентрировали, получая оранжевое масло. При флэш-очистке на
силикагеле при изократическом элюировании ДХМ получали продукт в виде
желтого масла (3,7 г). МС (ES) МН⁺: 293 для C₁₄H₁₆N₂OS₂; ЯМР: 1,68 (s, 6H),
2,76 (s, 3H), 7,20 (d, *J*=7,16 Гц, 1H), 7,29 (t, *J*=7,54 Гц, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 2H),
30 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

Промежуточное соединение 14

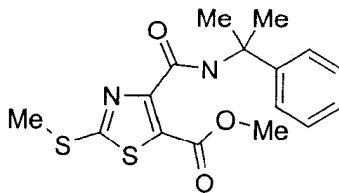
4-[[*N*-(1-Метил-1-фенилэтил)амино]карбонил]-2-(метилтио)-1,3-тиазол-5- карбоновая кислота

Диизопропиламин (4,2 мл) растворяли в безводном ТГФ (100 мл)
охлаждали до -78°C и к нему добавляли *n*-бутил литий (12 мл) медленно.
40 Раствор медленно нагревали до 0 °C и после этого снова охлаждали до -78°C.
Медленно добавляли раствор *N*-(1-метил-1-фенилэтил)-2-(метилтио)-1,3-тиазол-
4-карбоксамид (Промежуточное соединение 13; 2,8 г) в безводном ТГФ,
45 поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания в течение 30
минут, добавляли одной порцией раствор метилцианоформата (1,6 мл) в
безводном ТГФ и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30
50 минут, после этого медленно нагревали до комнатной температуры.

Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали простым эфиром. Водную порцию подкисляли с помощью конц. HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая оранжевое твердое вещество (0,9 г). МС (ES) МН⁺: 337 для C₁₅H₁₆N₂O₃S₂; ЯМР: 1,66 - 1,74 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 7,23 (d, J=7,16 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,54 Гц, 2H), 7,45 (s, 2H), 9,07 (s, 1H).

Промежуточное соединение 15

Метил 4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-2-(метилтио)-1,3-тиазол-5-карбоксилат



Карбонат калия (0,37 г) и йодметан (0,17 мл) добавляли к раствору 4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-2-(метилтио)-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 14; 0,9 г) в ДМФА (20 мл) и нагревали в запечатанной трубке при наружной температуре 85°C в течение 30 минут.

Реакционную смесь концентрировали для удаления ДМФА и распределяли с EtOAc и водой. Объединенные органические экстракты промывали водой, высушивали с помощью MgSO₄, и концентрировали, получая оранжевое твердое вещество (0,63 г). ЯМР: 1,60 - 1,65 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,78 - 3,83 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,16 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,63 Гц, 2H), 7,46 (d, J=7,35 Гц, 2H), 8,75 (s, 1H).

Промежуточное соединение 16

Метил 4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-2-(метилсульфонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

3-Хлорпербензойную кислоту (0,89 г) добавляли к раствору метил 4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-2-(метилтио)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Промежуточное соединение 15; 0,63 г) в ДХМ (25 мл). После перемешивания в течение ночи реакция завершалась. Водный раствор бисульфита добавляли для удаления любых непрореагировавших пероксидов и раствор промывали насыщ. NaHCO₃. Органическую порцию высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая желтое твердое вещество (0,6 г). ЯМР: 1,63 - 1,68 (m,

6H), 3,58 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,23 (d, $J=7,16$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J=7,63$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J=7,54$ Гц, 2H), 8,91 (s, 1H).

5 Промежуточное соединение 17

Метил-2-хлор-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

tert-Бутил нитрит (2,2 мл, 18,6 ммоль) и хлорид меди (1,5 г)
10 суспендировали в безводном CH_3CN (100 мл). Метил 2-амино-4-(метоксиметил)-
1,3-тиазол-5-карбоксилат (2,5 г) полученный, как описано в (Kennedy, Alan R. и
др. *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications* (1999, C55
15 (7) 2) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 2 часов и температуру повышали до 70 °C в течение 1
часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат
20 вливали в 6 н. HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали с помощью MgSO_4 и
концентрировали, получая черное масло. При флэш-очистке на силикагеле с
элюированием градиентом (гексан до EtOAc) получали продукт в виде желтой
жидкости (0,82 г). ЯМР: 3,31 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,71 (s, 2H).

25 Промежуточное соединение 18
3,4-Дифтор-1H-пиррол

3,4-Дифтор-1H-пиррол готовили, как описано в Eric K. Woller и др., *J.*
30 *Org. Chem.*, 1998 63(16), 5706-5707) и ссылках, приведенных в этом источнике.
Таким образом, к раствору 3,3,4,4-тетрафтор-пирролидин гидрохлорида (30,2 г)
35 в безводном ДМСО (250 мл), охлажденном на ледяно-водяной бане, добавляли
tert-BuOK (100 г) в атмосфере N_2 . После завершения добавления (~0,5 ч),
реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в
течение 0,5 ч. Ее охлаждали до 0 °C и закачивали с помощью смесь воды со
40 льдом (300 мл). После растворения твердого вещества, смесь разводили до ~1,5 л
водой, нейтрализовали до pH 7 с помощью HCl, и экстрагировали ДХМ.
Объединенные ДХМ экстракты промывали водой, соляным раствором,
45 высушивали над MgSO_4 и фильтровали. ДХМ удаляли в вакууме при 0 °C, и
полученное оранжевое масло растворяли в пентане при комнатной температуре,
охлаждали до -20 °C в течение ночи и фильтровали в атмосфере N_2 , получая

50

указанное в заглавии соединение в виде золотистых кристаллов (4,6 г). ЯМР (CDCl₃): 6,38 (d, 1H), 6,41 (d, 1H).

5 Промежуточное соединение 19

3,4-Дифтор-1H-пиррол-2-карбальдегид

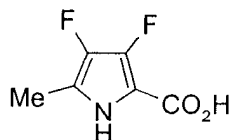
ДМФА (4,3 мл) охлаждали на ледяно-водяной бане в атмосфере N₂ и по
 10 каплям добавляли POCl₃ (5,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 10 мин. Ледяно-водяную баню заменяли, и смесь
 разводили ДХМ (45 мл). По каплям добавляли раствор 3,4-дифтор-1H-пиррола
 15 (Промежуточное соединение 18; 4,57 г) в ДХМ (45 мл). Смесь нагревали в колбе
 с обратным холодильником в течение 30 минут, охлаждали до комнатной
 температуры и медленно добавляли раствор NaOAc (23 г) в воде (60 мл).
 Полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 30
 20 минут, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ.
 Объединенную органическую фазу промывали NaHCO₃, высушивали над
 Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество
 25 растирали в порошок с ДХМ (20 мл)/пентаном (100 мл), и затем охлаждали до -
 20 °С, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-коричневых
 игольчатых кристаллов (4,73 г). ЯМР (CDCl₃): 6,87 (m, 1H), 9,6 (m, 1H).

30

Промежуточное соединение 20

3,4-Дифтор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

35



40

45

50

2,2,2-Трихлор-1-(3,4-дифтор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)этанон
 (Промежуточное соединение 80; 1,03 г) добавляли к водному раствору NaOH (18
 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре
 дополнительно в течение 2 часов, охлаждали до 0 °С и подкисляли с помощью
 45 HCl до ~pH 2. Коричневый осадок продукта собирали путем фильтрации.
 Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на
 силикагеле, элюируя с помощью EtOAc/гексанов (1:1). При растирании в
 порошок с ДХМ (1 мл)/пентанами (6 мл) получали указанное в заглавии

соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (306 мг). $t_{пл}$. 140 °C (разл.). МС (ES) MH^+ : 160, 161 для $C_6H_5F_2NO_2$; ЯМР ($CDCl_3$): 2,15 (s, 3H), 11,5 (s, 1H), 12,8 (brs, 1H).

5

Промежуточное соединение 21

Цис(±)этил 4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид

10

Указанное в заглавии соединение может быть получено, как описано в Lee, С. и др. *Synth. Comm.* 2001, 31(7), 10881-10890 и / или WO 94/12494 или из Промежуточного соединения 157 с помощью следующей методики;

15

К перемешиваемому раствору бензиламина (36,45 г, 125 ммоль) и 10% палладия на активированном угле (50 мас.%; приблизительно 4 г) в метаноле (250 мл), при комнатной температуре и в атмосфере N_2 , добавляли формиат аммония (31,50 г, 500 ммоль) в виде твердого вещества. Температуру повышали до 70 °C; реакцию смесь перемешивали в течение ночи при этой температуре, в атмосфере N_2 . Полное превращение подтверждали с помощью ТСХ (6% метанол в этилацетате; $R_f \sim 0,06$ в растворе 15 % метанола и 30% ацетона в метиленхлориде) утром. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли приблизительно 50 мл воды; из этой смеси экстрагировали неочищенный продукт с помощью раствора ~3% метанол в хлороформе (4 X 300 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, и концентрировали. Получали 24,18 г (96%) не совсем белого твердого вещества.

20

25

30

35

МС (ES) MH^+ : 202 для $C_9H_{18}N_2O_3$.

Промежуточное соединение 22

40

Цис(±)этил 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат

45

Бензил хлороформиат (3,3 мл) по каплям добавляли к охлажденному раствору Цис(±)этил 4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат гидрохлорида (Промежуточное соединение 21; 5 г) в насыщенном $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Белый осадок фильтровали, тщательно промывали водой, высушивали в вакууме, получая

указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (6,66 г). МС (ES) MH^+ : 336 для $C_{17}H_{24}N_2O_5$; ЯМР: 1,21 (t, 3H), 1,52-1,67 (m, 2H), 3,08 (m, 2H),

50

3,28 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,74-3,92 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,44 (m, 5H).

5

Промежуточное соединение 23 и Промежуточное соединение 24

этил (3*R*,4*S*)-4-[[бензилокси]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-

карбоксилат и этил (3*S*,4*R*)-4-[[бензилокси]карбонил]амино}-3-

10

метоксипиперидин-1-карбоксилат

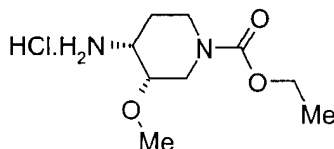
Цис(±)этил 4-[[бензилокси]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 22; 6,2 г) разделяли на его энантиомеры с помощью хиральной хроматографии на колонке Chiralcel OJ (элюант: гексаны/MeOH/EtOH; 70/15/15; 0,1% диэтиламин). Фракции, соответствующие первому хроматографическому пику (*Цис*(-)изомер), собирали и упаривали, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (2,62 г). Фракции, соответствующие второму хроматографическому пику (*Цис*(+)изомер), собирали и упаривали, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (2,71 г). МС (ES) (M+Na)⁺: 360 для C₁₇H₂₄N₂O₅; ЯМР: 1,21 (t, 3H), 1,52-1,67 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,74-3,92 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,44 (m, 5H).

30

Промежуточное соединение 25

этил (3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат

35



Этил (3*S*,4*R*)-4-[[бензилокси]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 24; 3,98 г) растворяли в MeOH (100 мл) и 1 н. HCl (50 мл). Добавляли 10% Pd на угле (600 мг), дегазировали и подвергали гидрогенолизу в атмосфере H₂ газа при комнатной температуре в течение 3 часов. Катализатор фильтровали через слой целита, концентрировали в вакууме и лиофилизировали, получая указанное в заглавии соединение (2,8 г). МС (ES) MH⁺: 202 для C₉H₁₈N₂O₃.

45

Промежуточное соединение 26

50

Следующее соединение готовили с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 25, из указанного исходного вещества.

5

Пром.	Соединение	МС	ИВ
26	этил (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 202 для C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	Промежуточное соединение 23

10

Промежуточное соединение 27

15

Цис(±)этил-3-(аллилокси)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

20

50% водный раствор гидроксида натрия (3 мл) добавляли к суспензии аллилбромид (693 мг, 5,70 ммоль), *цис*(±)этил 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (ссылка: С. Н. Lee и др. *Sup. Comm.*, 2001, 31, 1081.), (750 мг, 2,6 ммоль), хлорида бензилтриэтиламмония (4 мг, кат.) и толуола (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили EtOAc (150 мл) и водой (35 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу снова экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc, 3:2), получая 734 мг указанного в заголовке соединения. МС (ES)(М+Н): 329. для C₁₆H₂₈N₂O₅; ЯМР: 1,28 (t, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,88 (brt, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,00-4,45 (m, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,92 (brs, 1H), 5,20 (m, 2H), 5,86 (m, 1H).

25

30

35

40

Промежуточное соединение 28

Цис(±)этил-3-(аллилокси)-4-амино]пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид

45

4 н. HCl/диоксан (20 мл) добавляли к *цис*(±)этил-3-(аллилокси)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилату (Промежуточное соединение 27; 572 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Растворитель удаляли в вакууме, высушивали в вакууме, получая указанное в

50

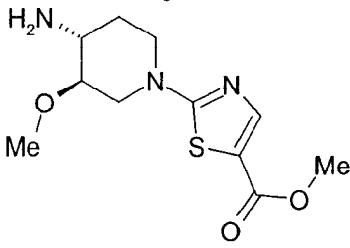
заглавии соединение в виде маслянистой пены, которое использовали без дополнительной очистки (449 мг). МС (ES)(M+H): 228. для $C_{11}H_{20}N_2O_3$.

5

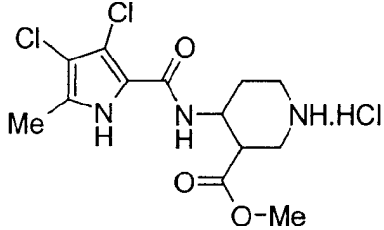
Промежуточные соединения 29-36

Следующие соединения получали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 28, из указанного исходного вещества (ИВ).

10

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
29	<i>Цис</i> (±)этил-4-амино-3-пропиоксиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид	МС (ES)(M+H): 220 для $C_{11}H_{22}N_2O_3$	Промежуточное соединение 81
30	Метил 2-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-амино-3-метоксиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат гидрохлорид 	ЯМР: 1,63 (m, 1H), 2,08 (d, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,88 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (brs, 3H)	Промежуточное соединение 68
31	Метил 2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-амино-3-метоксиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат гидрохлорид	ЯМР: 1,63 (m, 1H), 2,08 (d, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,88 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (brs, 3H)	Промежуточное соединение 69
32	<i>Цис</i> (±)3,4-дихлор-N-[3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	ЯМР: 1,92-1,96 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,75 (brs, 1H), 9,43 (brs, 1H), 12,32 (s, 1H)	Промежуточное соединение 49

50

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	33	3,4-дихлор-N-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) (M+H): 294, 296 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O	Промежуточное соединение 45
10	34	<i>Транс</i> (±)3,4-дихлор-N-[3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES)(M +H): 294, 296 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O	Промежуточное соединение 44
15	35	<i>Цис</i> (±)метил 4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-3-карбоксилат гидрохлорид	МС (ES)(M +H): 332 для C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	Промежуточное соединение 46
20				
25	36	3,4-дихлор-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС(ES)M+H): 294,296 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O	Промежуточное соединение 48

Промежуточное соединение 37

Цис(±)этил 4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат

3,4-Дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 1; 304 мг) растворяли в безводном ДМФА. Добавляли НАТУ (596 мг), НОАТ (213 мг) и DIEA (274 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Добавляли *цис*(±)этил 4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 21; 317 мг) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Смесь разводили EtOAc и промывали водой, 1 н. HCl, бикарбонатным буфером, водой, соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄. Раствор концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде коричневого твердого вещества (503 мг). МС (ES) MН⁺: 378, 380 для C₁₅H₂₁Cl₂N₃O₄; ЯМР:

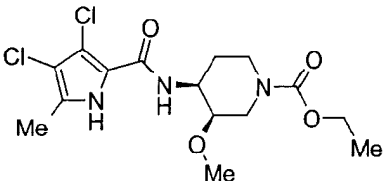
1,29 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,37 (m, 1H),
3,83-4,16 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 12,23 (s, 1H).

5

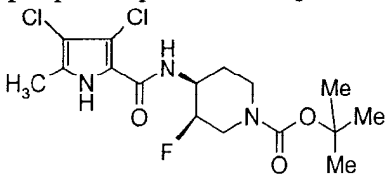
Промежуточные соединения 38-49

Следующие соединения получали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 37, из указанного исходного вещества (ИВ).

10

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
15 20	38 <i>Цис</i> (±)этил-4-{{(3,4-дифтор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 344 для C ₁₅ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,3 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,85 (q, 2H), 4,41 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 11,54 (s, 1H)	Промежуточное соединение 20 и Промежуточное соединение 21
25 30	39 этил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 377 для C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,32 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,18-3,52 (s, 3H), 3,75-4,44 (m, 5H), 7,30 (d, 1H), 12,39 (s, 1H)	Промежуточное соединение 25 и Промежуточное соединение 1
35 40 45	40 этил (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 377 для C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,32 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,18-3,52 (s, 3H), 3,75-4,44 (m, 5H), 7,30 (d, 1H), 12,39 (s, 1H)	Промежуточное соединение 26 и Промежуточное соединение 1

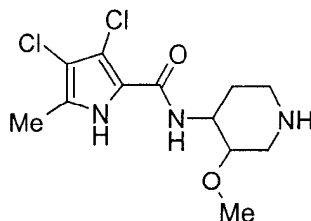
50

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15 20	41 Этил 4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : для C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,18 (t, <i>J</i> =7,06 Гц, 3H), 1,48 (d, <i>J</i> =3,58 Гц, 1H), 1,75 (td, <i>J</i> =12,29, 7,82 Гц, 1H), 2,10 - 2,18 (m, 3H), 2,95 (d, <i>J</i> =13,38 Гц, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,97 - 4,09 (m, <i>J</i> =10,53, 7,08, 7,08, 3,39 Гц, 2H), 4,19 (s, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> =2,64 Гц, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> =7,91 Гц, 1H), 11,60 (s, 1H)	Промежуточное соединение 21 и Промежуточное соединение 6
25	42 <i>Цис</i> (±)этил 3-(аллилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино} пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 402, 404 для C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄	Промежуточное соединение 1 и Промежуточное соединение 28
30	43 <i>Цис</i> (±)этил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-пропоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 404, 406 для C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄	Промежуточное соединение 1 и Промежуточное соединение 29
35	44 <i>Транс</i> (±) <i>трет</i> -бутил-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) (М + Na): 416, 418 для C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃	Промежуточное соединение 60 и Промежуточное соединение 1
40 45	45 <i>трет</i> -бутил (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат 	МС (ES) (М + Na): 416, 418 для C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃	Промежуточное соединение 61 и Промежуточное соединение 1

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
46, 47	1- <i>трет</i> -Бутил 3-метил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоксилат Примечание для примеров 46 и 47: Полученную неочищенную смесь растворяли в ДХМ, добавляли к силикагелевой колонке, и очищали, используя градиент 10-50% EtOAc в гексанах. Восстановленную смесь диастереомеров ресуспендировали в EtOAc (200 мл), нагревали до 50°C, и фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc и высушивали, получая 90:10 <i>цис:транс</i> смесь диастереомеров (2,3 г, 30,6% выход) (Промежуточное соединение 46). После этого фильтрат подвергали перекристаллизации, используя EtOAc и <i>n</i> -гептан, и 90:10 <i>транс:цис</i> смесь (2,65 г, 35,3% выход) (Промежуточное соединение 47) восстанавливали.	46: МС (ES – (M+H) ⁺): 434, 436 для C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ ; ЯМР 1,45 (s, 9H), 2,16 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,55 (dt, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 9,66 (s, 1H) 47: МС (ES) (M+H) ⁺ : 434, 436 для C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ ; ЯМР: 1,44 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 9,53 (s, 1H)	Промежуточное соединение 70 и Промежуточное соединение 1
48	<i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) (M + Na): 416, 418 для C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃	Промежуточное соединение 64 и Промежуточное соединение 1
49	<i>Цис</i> (±) <i>трет</i> -бутил-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 1,47 (s, 9H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,76-3,02 (m, 2H), 4,11-4,26 (m, 2H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,77 (d, 1H)	Промежуточное соединение 59 и Промежуточное соединение 1

Промежуточное соединение 50

Цис(±)3,4-дихлор-N-(3-метоксипиперидин-4-ил)-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксамид



5

Указанное в заглавии соединение готовили с помощью методов,
описанных ниже:

10

Метод А

15

Цис(±)этил 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 37; 503 мг) растворяли в MeOH (30 мл). 1 М NaOH добавляли и смесь нагревали при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и экстрагировали EtOAc, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде коричневой маслянистой смолы, которое использовали без дополнительной очистки (336 мг).

25

Метод В

30

Цис(±)этил-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 37; 3,85 г) суспендировали в безводном CH₃CN. Медленно добавляли йодтриметилсилан (2,2 мл). Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение нескольких часов до завершения с помощью ЖХМС. Неочищенную реакционную смесь разводили водой и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 3. Раствор экстрагировали EtOAc. Водный слой подщелачивали с помощью 50% NaOH до pH 10. Водный слой насыщали хлоридом натрия и экстрагировали ТГФ, высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая желто-коричневое твердое вещество (2,1 г). МН⁺: 306 для C₁₂H₁₇Cl₂N₃O₂; ЯМР: 1,61 (d, J=3,77 Гц, 2H), 1,76 (dt, J=6,50, 3,16 Гц, 1H), 2,16 - 2,20 (m, 3H), 2,56 - 2,69 (m, 2H), 2,90 (d, J=13,19 Гц, 1H), 3,18 (dd, J=13,75, 3,01 Гц, 1H), 3,30 - 3,35 (m, 3H), 3,56 - 3,64 (m, 1H), 4,04 - 4,15 (m, J=8,10, 7,72, 7,72, 3,01 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,29 Гц, 1H).

45

Промежуточные соединения 51-56

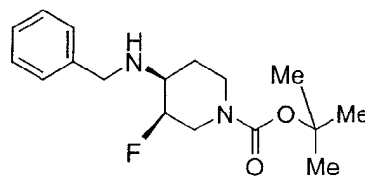
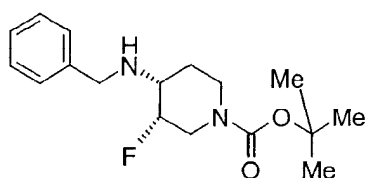
50

Следующие Промежуточные соединения получали, как описано в общих методах, приведенных для промежуточного соединения 50, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
51	3,4-дихлор-N-[(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-3-метоксипиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	M/z 306; 1,73 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,31 (d, 1H).	Промежуточное соединение 39
52	3,4-дихлор-N-(3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)[3-метоксипиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	M/z 306; 1,73 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,31 (d, 1H).	Промежуточное соединение 40
53	<i>Цис</i> (±)3,4-дихлор-5-метил-N-(3-пропоксипиперидин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	M/z 334	Промежуточное соединение 43
54	<i>Цис</i> (±)3,4-дихлор-5-метил-N-(3-аллиоксипиперидин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	M/z 332	Промежуточное соединение 42
55	<i>Цис</i> (±)4-хлор-N-(3-метоксипиперидин-4-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	M/z 272; 1,41 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 3,08 (d, J=13,19 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 6,89 (d, J=2,45 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 11,59 (s, 1H)	Промежуточное соединение 41
56	<i>Цис</i> (±)3,4-дифтор-N-(3-метоксипиперидин-4-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	M/z 273; 1,74 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 4,20 (brm, 1H), 6,74 (brm, 1H), 11,60 (brs, 1H).	Промежуточное соединение 38

Промежуточное соединение 57 и Промежуточное соединение 58

трет-Бутил-(3*S*,4*R*)-4-(бензиламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат и *трет*-Бутил-(3*R*,4*S*)-4-(бензиламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Цис(±)трет-бутил-4-(бензиламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат
 (Промежуточное соединение 82; 2,2 г) разделяли на указанные в заглавии соединения с помощью хиральной ВДЖХ, способом, аналогичным описанному для Промежуточного соединения 23 и Промежуточного соединения 24 на колонке Chiralpak AD (элюент: гексаны / MeOH / EtOH; 90 / 2,5 / 2,5; 0,1% диэтиламин). Фракции, соответствующие первому хроматографическому пику (*Цис(+)* изомер; Промежуточное соединение 57) собирали и упаривали, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (942 мг). Фракции, соответствующие второму хроматографическому пику (*Цис(-)* изомер; Промежуточное соединение 58) собирали и упаривали, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (980 мг). ЯМР (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H).

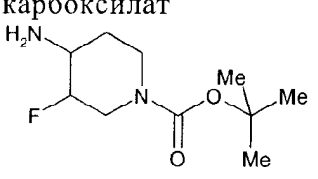
Промежуточное соединение 59

Цис(±)трет-бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

Цис(±)трет-бутил-4-(бензиламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат
 (Промежуточное соединение 82; 711 мг), формиат аммония (582 мг), и 10% Pd/C (200 мг) в MeOH (10 мл) нагревали до 50 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через диатомовую землю и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (503 мг, количественный). ЯМР (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H).

Промежуточные соединения 60-64

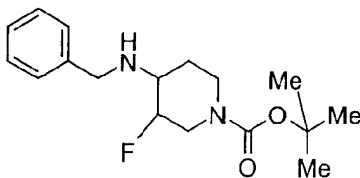
Следующие Промежуточные соединения получали с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 59, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
60	<i>Транс(±)трет-бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилат</i> 	ЯМР (CDCl ₃): 1,38 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H)	Промежуточное соединение 65

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5	61 <i>трет</i> -бутил (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H)	Промежуточное соединение 58
10	62 <i>трет</i> -Бутил [(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-метоксипиперидин-4-ил]карбамат	ЯМР (CDCl ₃): 1,45 (s, 9H), 2,43 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 4,71 (m, 1H)	Промежуточное соединение 66
15	63 <i>трет</i> -Бутил [(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-метоксипиперидин-4-ил]карбамат	ЯМР (CDCl ₃): 1,45 (s, 9H), 2,43 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 4,71 (m, 1H)	Промежуточное соединение 67
20	64 <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H)	Промежуточное соединение 57
25			

Промежуточное соединение 65

Транс(±)*трет*-бутил 4-(бензиламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заглавии соединение готовили, как описано в Monique B. van Neil и др. *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2087-2104 и ссылках, приведенных в этом источнике. ЯМР (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H).

Промежуточное соединение 66

трет-Бутил [(3*R*,4*R*)-1-бензил-3-метоксипиперидин-4-ил]карбамат

Указанное в заглавии соединение (150 мг) готовили из *трет*-бутил [(3*R*,4*R*)-1-бензил-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата с помощью методики, описанной (для сходных соединений) в *Synth. Commun.*, 2001, 31, 1081-1089.

ЯМР (CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 1,97-2,11 (m, 3H), 2,68 (d, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H).

5 Промежуточное соединение 67

трет-Бутил [(3S,4S)-1-бензил-3-метоксипиперидин-4-ил]карбамат

10 Указанное в заглавии соединение (426 мг) готовили из трет-бутил [(3S,4S)-1-бензил-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата с помощью методики, описанной (для сходных соединений) в *Synth. Commun.*, 2001, 31, 1081-1089.

15 ЯМР (CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 1,97-2,11 (m, 3H), 2,68 (d, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H).

Промежуточные соединения 68-69

20 Следующие Промежуточные соединения получали с помощью методики, описанной в Примере 1, из указанных исходных веществ (ИВ).

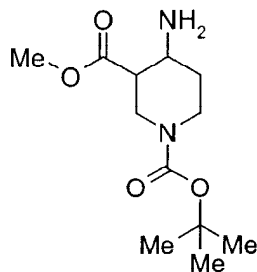
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
25	2-{{(3R,4R)-4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) (M + Na): 394 для C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₅ S; ЯМР (CDCl ₃): 1,46 (s, 9H), 1,66 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 3,13-3,20 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 7,85 (s, 1H)	Промежуточное соединение 62 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
35	2-{{(3S,4S)-4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) (M + Na): 394 для C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₅ S; ЯМР (CDCl ₃): 1,46 (s, 9H), 1,66 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 3,13-3,20 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 7,85 (s, 1H)	Промежуточное соединение 63 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат

40 Промежуточное соединение 70

1-трет-Бутил-3-метил-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоксилат

45

50



Указанное в заглавии соединение готовили согласно (Cordero, F.M и др. *Gazz. Chim. Ital.* 1997, 127, 25-29). Таким образом, 1-*трет*-бутил-3-метил-4-гидрокси-5,6-дигидропиридин-1,3-(2*H*)-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 9; 33 г) и NH₄OAc (100 г) растворяли в безводном MeOH (250 мл). Добавляли NaCNBH₃ (8,1 г) тремя равными порциями с интервалами 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. За реакционной смесью наблюдали с помощью GC/МС и дополнительно добавляли NH₄OAc (2,5 эквив.) и NaCNBH₃ (0,25 эквив.) до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до -10 °С и подкисляли до pH = 2 с помощью концентрированной HCl и растворитель удаляли в вакууме. Оставшееся твердое вещество растворяли в воде, и экстрагировали Et₂O. pH водной фазы доводили до 8-9 с помощью твердого KOH, раствор насыщали с помощью NaCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над K₂CO₃, фильтровали и концентрировали, получая масло (25 г). GC/МС: 258 для C₁₂H₂₂N₂O₄.

Промежуточное соединение 71

Цис(±)*трет*-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

Цис(±)1-*трет*-бутил-3-метил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-пиперидин-1,3-дикарбоксилат (Промежуточное соединение 46; 4,26 г) и LiBH₄ (321 мг) объединяли в безводном ТГФ (20 мл). Добавляли MeOH (600 мкл) одной порцией. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и промывали 0,5% HCl. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая твердое вещество, которое очищали путем колоночной флэш-хроматографии, элюируя с помощью (60% EtOAc / 40% гексаны), получая указанное в заглавии соединение (3,11 г). МС (ES) (MH⁺): 406 для C₁₇H₂₅Cl₂N₃O₄; ЯМР (CDCl₃): 1,47 (s, 9H), 1,56

(m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,16 (m, 5H), 6,58 (d, 1H), 10,1 (brs, 1H).

5

Промежуточное соединение 72

Цис(±)трет-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-((4-метилфенил)сульфонил)окси}метил)пиперидин-1-карбоксилат.

10

Цис(±)трет-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

15

(Промежуточное соединение 71; 1,46 г) растворяли в безводном пиридине (20 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли тозилхлорид (822 мг) одной порцией.

20

Реакционной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Пену очищали путем колоночной флэш-хроматографии, элюируя с помощью (40% EtOAc / 60% гексаны), получая указанное в заглавии соединение (1,58 г). МС (ES) (МН⁺): 560 для C₂₄H₃₁Cl₂N₃O₆S; ЯМР (CDCl₃): 1,46 (brs, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,96-4,23 (m, 4H), 6,4 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 10,3 (brs, 1H).

30

Промежуточное соединение 73

трет-бутиловый эфир цис(±)4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбонил)-амино]-3-метоксиметил-пиперидин-1-карбоновой кислоты.

35

Цис-трет-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-((4-метилфенил)сульфонил)окси}метил)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 72; 325 мг) растворяли в 5 мл 30 мас.% раствора MeOH, содержащего NaOMe и дополнительно 5 мл безводного MeOH.

40

Гомогенную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. При осуществлении реакции твердые вещества начинали осаждаться из раствора. Реакционную смесь концентрировали до твердого

45

остатка, повторно растворяли в EtOAc и промывали насыщенным NH₄Cl (2x10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Оставшееся вещество очищали путем колоночной флэш-

50

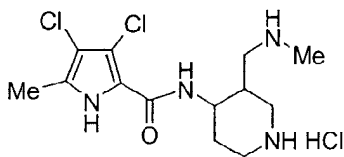
хроматографии, элюируя с помощью (1:1 EtOAc / гексаны), получая указанное в заглавии соединение (192 мг). МС (ES) (МН⁺): 420 для C₁₉H₂₇Cl₂N₃O₄.

Промежуточное соединение 74Цис(±)3,4-дихлор-N-[3-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид

5 *Цис(±)трет-бутил*4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат
 (Промежуточное соединение 73; 192 мг, 0,45 ммоль) растворяли в 4 н. HCl в
 10 диоксане (10 мл) и 10 мл MeOH. Смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 3 часов, концентрировали насухо и азеотропировали с
 MeOH для удаления избытка HCl (5 x 20 мл), получая указанное в заглавии
 15 соединение, которое использовали без очистки. (неочищенная смесь 195 мг).
 MS (ES) (M⁺): 320 для C₁₃H₁₉Cl₂N₃O₂.

Промежуточные соединения 75-76

20 Следующие Промежуточные соединения получали с помощью методики,
 описанной для Промежуточного соединения 74, из указанных исходных веществ
 (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
25 30 35	(3-метиламинометил-пиперидин-4-ил)-амид гидрохлорид <i>цис(±)3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты</i> 	MS (ES) M ⁺ : 319 для C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O	Промежуточное соединение 77
40	(3-диметиламинометил-пиперидин-4-ил)-амид гидрохлорид <i>цис-3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты</i>	MS (ES) M ⁺ : 333 для C ₁₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O	Промежуточное соединение 78

45 Промежуточное соединение 77

50

трет-бутиловый эфир цис(±)4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбонил)-амино]-3-метиламинометил-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Цис(±)трет-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-[[[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)-пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 72; 500 мг, 0,89 ммоль) растворяли в 5 мл 2,0 М раствора ТГФ, содержащего MeNH₂. Реакционный сосуд запечатывали и нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc, затем промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до неочищенной твердой пены, которую использовали без дополнительной очистки. МС (ES)MН⁺: 419 для C₁₈H₂₈Cl₂N₄O₃.

Промежуточное соединение 78

Указанное в заглавии соединение готовили с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 77 из указанного исходного вещества.

Пр.	Соединение	МС	ИБ
78	Цис(±)4-[(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбонил)-амино]-3-диметиламинометил-пиперидин-1-карбоновая кислота трет-бутиловый эфир	МС (ES) MН ⁺ : 433 для C ₁₉ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₃	Промежуточное соединение 72 и диметиламин

Промежуточное соединение 79

гидрохлорид цис(±)4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты

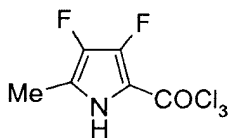
ТГФ (10 мл) и MeOH (8 мл) добавляли к цис(±)1-трет-бутил 3-метил 4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоксилату (Промежуточное соединение 46; 2,24 г). Полученную смесь охлаждали до 0 °С, и по каплям добавляли раствор гидроксида лития (0,37 г) в воде (5 мл) при 0 °С с помощью пипетки, получая прозрачный, слегка желтый раствор. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, хранили в течение ночи в морозилке без перемешивания, затем снова перемешивали при

0°C в течение шести часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью 2 н. HCl (9~7 мл), и концентрировали в вакууме. Полученную смесь растворяли в EtOAc (125 мл) и насыщенном водном растворе хлорида натрия (40 мл), затем добавляли 2 н. HCl (~ 1 мл) для подкисления водного слоя до pH 1. Фазы разделяли и водный слой промывали EtOAc (2 x 60 мл). Объединенные EtOAc слои высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Полученное белое твердое вещество суспендировали в безводном ТГФ (35 мл) в атмосфере аргона, охлаждали до 0°C, затем добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, получая прозрачный оранжево-красный раствор. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли 5 мл 4 М HCl в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре, затем нагревали до 50°C в течение двух часов, и позволяли медленно охладиться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и использовали в следующей реакции без дополнительной очистки (5,16 ммоль). МС (ES)(M+H)⁺: 320, 322 для C₁₂H₁₅Cl₂N₃O₃.

Промежуточное соединение 80

2,2,2-Трихлор-1-(3,4-дифтор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)этанон



3,4-Дифтор-2-метил-1H-пиррол (Промежуточное соединение 8; 3,8 г) растворяли в безводном простом диэтиловом эфире (100 мл). Добавляли безводный K₂CO₃ (12,5 г), затем добавляли трихлорацетилхлорид (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 2 часов, вливали в холодный насыщенный раствор NaHCO₃, перемешивали в течение 10 минут, и экстрагировали простым эфиром. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая красно-коричневое масло. При растирании в порошок с пентаном (50 мл)/ДХМ (2 мл), при -20 °C в течение ночи, получали указанное в заглавии соединение в виде коричневого порошка (1,3 г). МС (ES) MН⁺: 262 для C₇H₄Cl₃ F₂NO; ЯМР (CDCl₃): 2,35 (d, 3H), 9,0 (brs, 1H).

Промежуточное соединение 81Цис(±)этил-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(пропиоксипиперидин-1-карбоксилат

5 Цис(±)этил-3-(аллилокси)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 27; 528 мг) растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли 10% Pd-C (100 мг) и смесь откачивали и два раза заменяли H₂ газом. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ газа в течение 12 часов. Катализатор удаляли через слой целита и растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде масла (445 мг). ЯМР: 0,94 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,53 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,5 (d, 1H).

Промежуточное соединение 82Цис(±)трет-бутил 4-(бензиламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

20 Указанное в заглавии соединение готовили, как описано в Monique V. van Neil и др. *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2087-2104 и ссылках, приведенных в этом источнике. ЯМР (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H).

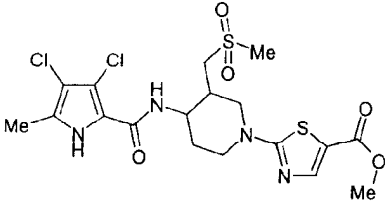
Примеры 87-193

30 Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 1, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
35	Цис(±)-метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат.	МС (ES) МН ⁺ : 447, 449 для C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S.	Промежуточное соединение 115 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
40			

45

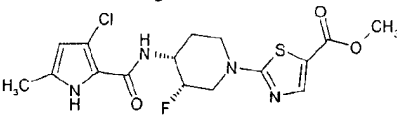
50

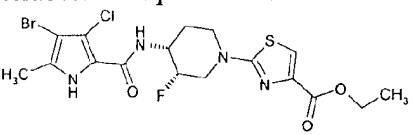
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	88 <i>Цис</i> (±)-метил 2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[(метилтио)метил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат.	МС (ES) MH^+ : 477, 479 для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_3S_2$.	Промежуточное соединение 116 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
15	89 <i>Цис</i> (±)-метил 2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[(метилсульфинил)метил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 493, 495 для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_4S_2$.	Пример 88 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
20 25	90 <i>Цис</i> (±)-метил 2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[(метилсульфонил)метил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 509, 511 для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_5S_2$.	Пример 88 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
30 35	91 Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат.	МС (ES) MH^+ : 463, 465 для $C_{18}H_{21}Cl_2FN_4O_3S$.	Промежуточное соединение 36 и Промежуточное соединение 179
40	92 Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 475, 477 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_4S$.	Промежуточное соединение 51 и Промежуточное соединение 179

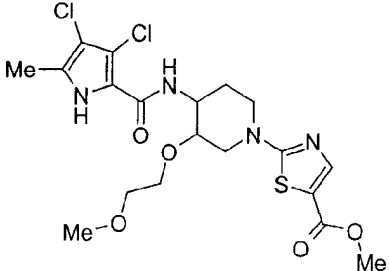
45

50

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	93	Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-5-формил-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 477, 479 для C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₄ S.	Промежуточное соединение 36 и Промежуточное соединение 181
10	94	Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-5-[(метоксиимино)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 506, 508 для C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 1,41 (m, 6H), 2,0 (m, 4H), 2,3 (s, 6H), 3,2 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,4 (m, 10H), 4,8 (s, 1H), 4,9 (s, 1H), 7,0 (s, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,6 (s, 2H)	Промежуточное соединение 93 и метоксиамин гидрохлорид
15	95	Цис(±)-метил 2-[-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(метилтио)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 463,1 для C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂ ; ЯМР: 1,90 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,28-3,45 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,77 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,44 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 12,14 (s, 1H)	Промежуточное соединение 117 и Промежуточное соединение 1
20	96	Цис(±)-метил 2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 495 для C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₅ S ₂ ; ЯМР: 1,88 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 3,45 (t, 1H); 3,61 (t, 1H); 3,60-3,85 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,48 (m, 1H); 4,68 (m, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 12,07 (s, 1H)	Промежуточное соединение 95
25				
30				
35				
40				

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	97 <i>Цис</i> (±)метил 2-(3-(бензилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 523 для C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,73 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,71 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,65 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,19 (s, 5H); 7,79 (s, 1H); 12,06 (s, 1H)	Промежуточное соединение 118 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
15 20	98 <i>Цис</i> (±)-метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 471 для C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,76 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,44 (t, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,87 (s, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,22-4,36 (m, 4H); 7,15 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 12,15 (s, 1H)	Промежуточное соединение 119 и метил-2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
25 30	99 <i>Транс</i> -(±)метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 433 для C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,62 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 11,99 (s, 1H)	Промежуточное соединение 120 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
35 40	100 метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	1,87 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,34 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,96 (d, br, 1H); 5,95 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 11,63 (s, 1H)	Промежуточное соединение 121 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
45 50	101 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат	1,37 (t, 3H); 2,00 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,31 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 4,34 (q, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,90 (d, br, 1H); 5,93 (s, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,46 (s, 1H); 8,98 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 121 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	102 этил 2-((3S,4R)-4-{{(3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат	MC (ES) MH ⁺ : 465 для C ₂₁ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ S ЯМР \square : 1,44 (t, 3H); 2,03 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 4,36 (m, 2H); 4,44 (q, 2H); 4,67 (m, 1H); 4,90 (d, br, 1H); 5,93 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,37 (t, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 9,89 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 121 и этил 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат
15 20	103 метил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	MC (ES) MH ⁺ : 446 для C ₁₆ H ₁₈ BrFN ₄ O ₃ S; ЯМР: 1,97 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 3,34 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,86 (d, br, 1H); 6,0 (d, 1H); 6,53 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 9,83 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 122 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
25 30	104 метил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	MC (ES) MH ⁺ : 480 для C ₁₆ H ₁₇ BrClFN ₄ O ₃ S; ЯМР \square : 1,86 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,44 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,96 (d, br, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 12,18 (s, 1H)	Промежуточное соединение 123 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
35 40	105 этил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат 	MC (ES) MH ⁺ : 494 для C ₁₇ H ₁₉ BrClFN ₄ O ₃ S; ЯМР \square : 1,22 (t, 3H); 1,81 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,41 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 4,20 (q, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,92 (d, br, 1H); 5,72 (s, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 12,13 (s, 1H)	Промежуточное соединение 123 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
45 50	106 изопропил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотинат	1,32 (d, 6H); 1,80 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,07 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 4,37 (m, 2H); 4,71 (m, 1H); 4,97 (d, br, 1H); 5,15 (m, 1H); 6,70 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 8,17 (d, 1H); 12,11 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 123 и изопропил 2-бром-изоникотинат

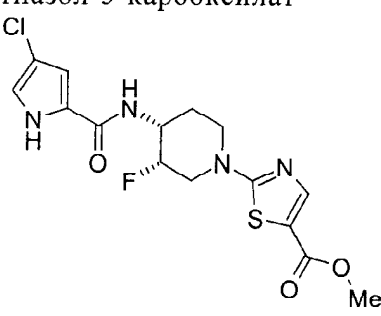
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	107 метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 524 для $C_{18}H_{21}BrClFN_4O_4S$; ЯМР \square : 1,86 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,57 (s, 3H); 4,90 (d, br, 1H); 7,27 (d, 1H); 12,17 (s, 1H)	Промежуточное соединение 123 и Промежуточное соединение 17
15 20	108 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотинат	МС (ES) MH^+ : 409 для $C_{19}H_{22}ClFN_4O_3$; ЯМР: 1,40 (t, 3H); 1,98 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,09 (m, 2H); 4,38 (q, 2H); 4,47 (m, 2H); 4,84 (m, 1H); 4,90 (d, br, 1H); 5,92 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 8,27 (d, 1H); 9,88 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 121 и этил 2-бром-изоникотинат
25 30	109 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-бром-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотинат	МС (ES) MH^+ : 409 для $C_{19}H_{22}BrFN_4O_3$; ЯМР: 1,40 (t, 3H); 1,98 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,09 (m, 2H); 4,38 (q, 2H); 4,43 (m, 2H); 4,84 (m, 1H); 4,90 (d, br, 1H); 6,16 (d, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,27 (d, 1H); 9,76 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 122 и этил 2-бром-изоникотинат
35 40 45	110 <i>Цис</i> (±)-Метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 491 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_5S$; ЯМР: 1,72-1,80 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,25-3,42 (m, 4H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,73 (s, 3H); 3,85-4,05 (m, 1H); 4,20-4,35 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 12,14 (brs, 1H)	Промежуточное соединение 124 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат

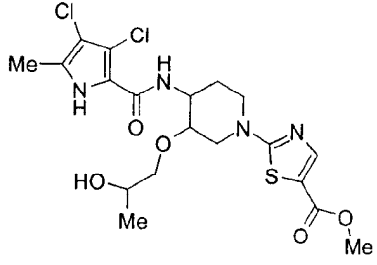
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5	111 <i>Цис</i> (±)-Этил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 505 для C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Промежуточное соединение 124 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
10	112 <i>Цис</i> (±)-Этил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 519 для C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; ЯМР: 1,22 (t, 3H), 1,70-1,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, скрытый под пиком воды), 3,45-3,62 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,19-4,30 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 12,14 (s, 1H)	Промежуточное соединение 124 и этил 2-хлор-1,3-тиазол-5-карбоксилат
15	113 <i>Цис</i> (±)-Этил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]изоникотинат	МС (ES) МН ⁺ : 499 для C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₅	Промежуточное соединение 124 и этил 2-фторизоникотинат (Коппо, Akinogi <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140)
20	114 <i>Цис</i> (±)-Этил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 555 для C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Промежуточное соединение 124 и этил 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат
25			
30			
35			

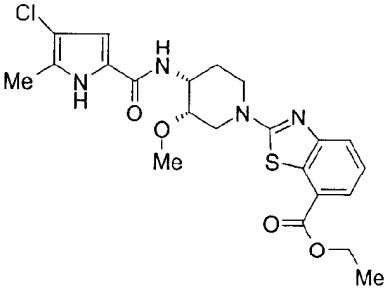
40

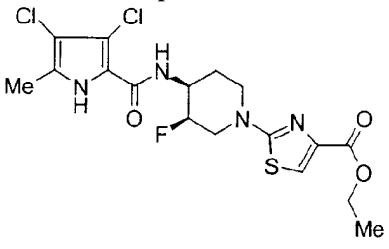
45

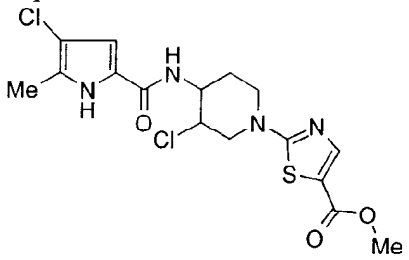
50

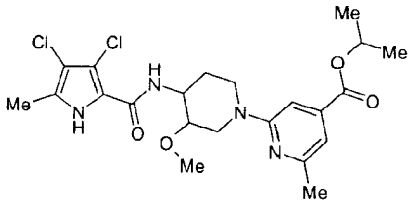
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15	<p>115 Метил 2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-хлор-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p> 	<p>МС (ES) МН⁺: 387 для C₁₅H₁₆ClFN₄O₃S; ЯМР: 1,55-1,76 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,15-4,36 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 11,82 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 95 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>
20 25	<p>116 Этил 2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-хлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН⁺: 429 для C₁₈H₂₂ClFN₄O₃S; ЯМР: 1,23 (t, 3H), 1,62-1,77 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,23-4,35 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 11,65 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 260 и этил 2-хлор-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>
30 35	<p>117 Этил 2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-хлор-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН⁺: 415 для C₁₇H₂₀ClFN₄O₃S; ЯМР: 1,23 (t, 3H), 1,69-1,74 (m, 1H), 1,86-2,03 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,88 (d, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 8,85 (d, 1H), 11,81 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 95 этил 2-хлор-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>
40 45 50	<p>118 Этил 2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-[[4,5-дихлор-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) МН⁺: 449 для C₁₇H₁₉Cl₂FN₄O₃S; ЯМР: 1,23 (t, 3H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,21-4,35 (m, 2H), 4,88 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 12,78 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 128 и этил 2-хлор-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>

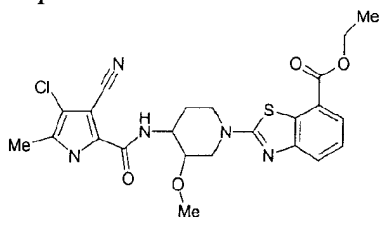
Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	119	Метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-фторпиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 421 для C ₁₅ H ₁₅ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S	Промежуточное соединение 128 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
10	120	<i>Цис</i> (±)-Метил 2-[4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-(2-гидроксипропокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 491 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; ЯМР: 0,95 (d, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,15-3,47 (пики перекрываются с сигналом H ₂ O), 3,55-3,68 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 12,11 (s, 1H)	Промежуточное соединение 126 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
15				
20	121	<i>Цис</i> (±)-Метил 2-[4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-(2-метоксипропокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 505 для C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Промежуточное соединение 125 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
25	122	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 511 для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,36 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,32-3,59 (m, 4H), 4,21 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,37 (q, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 12,17 (s, 1H)	Промежуточное соединение 51 и 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат (патент US 5770758)
30	123	этил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 511 для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,36 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,32-3,59 (m, 4H), 4,21 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,37 (q, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 12,17 (s, 1H)	Промежуточное соединение 52 и 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат (патент US 5770758)
35				
40				
45				

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5	124 <i>Цис</i> (±)этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 448 для $C_{17}H_{19}Cl_2FN_4O_3S$	Промежуточное соединение 32 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
10	125 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 475 для $C_{22}H_{24}ClN_4O_4S$	Промежуточное соединение 129 и 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат (патент US 5770758)
15			
20	126 <i>Цис</i> (±)метил 2-(4-{{(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 427 для $C_{18}H_{23}ClN_4O_4S$	Промежуточное соединение 130 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
25	127 <i>Цис</i> (±)этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 513 для $C_{21}H_{23}Cl_2N_5O_4S$	Промежуточное соединение 51 и Промежуточное соединение 204
30	128 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 448 для $C_{17}H_{19}Cl_2FN_4O_3S$	Промежуточное соединение 31 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
35	129 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 448 для $C_{18}H_{22}ClFN_4O_3S$	Промежуточное соединение 130 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
40			
45			

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	130 этил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат 	MC (ES) MH^+ : 448 для $C_{17}H_{19}Cl_2FN_4O_3S$	Промежуточное соединение 33 и этил 2-бром-1,3- тиазол-4- карбоксилат
15 20	131 <i>Цис</i> (±)метил 2-(3-хлор-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	MC (ES) MH^+ : 451 для $C_{16}H_{17}Cl_3N_4O_3S$; ЯМР: 1,17 (t, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 12,12 (s, 1H)	Промежуточное соединение 131 и 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат
25 30	132 метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-3-[(<i>E</i>)-(метоксиимино)метил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]карбонил]амино]-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	MC (ES) MH^+ : 456 для $C_{18}H_{21}ClFN_5O_4S$;	Промежуточное соединение 132 и метил-2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат
35	133 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(3-хлор-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат	MC (ES) MH^+ : 515 для $C_{21}H_{21}Cl_3N_4O_3S$	Промежуточное соединение 131 и 2-бром-1,3- бензотиазол-7- карбоксилат (патент US 5770758)
40 45	134 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(3-хлор-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	MC (ES) MH^+ : 495 для $C_{18}H_{21}Cl_3N_4O_4S$	Промежуточное соединение 131 и Промежуточное соединение 215

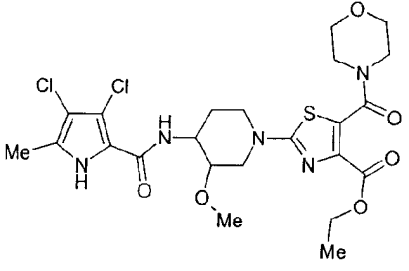
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15	<p>135 <i>Цис</i>(±)-метил 2-(3-хлор-4- {(4-хлор-5-метил-1<i>H</i>- пиррол-2- ил)карбонил]амино} пиперид ин-1-ил)-1,3-тиазол-5- карбоксилат</p> 	<p>МС (ES) MH^+: 417 для $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_3S$</p>	<p>Промежуточное соединение 133 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат</p>
20	<p>136 <i>Цис</i>(±)-метил 2-(3-хлор-4- {(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>- пиррол-2- ил)карбонил]амино} пиперид ин-1-ил)-4-(метоксиметил)- 1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 495 для $C_{18}H_{21}Cl_3N_4O_4S$</p>	<p>Промежуточное соединение 131 и Промежуточное соединение 17</p>
25 30	<p>137 <i>Цис</i>(±)-этил 2-(4- {(3,4- дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол- 2-ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)-5- нитроизоникотинат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 500 для $C_{20}H_{23}Cl_2N_5O_6$; ЯМР: 1,3 (t, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,2- 3,3 (m 6H), 3,6 (m 1H), 4,3 (m, 3H), 7,1 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 12,1 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 226 и Промежуточное соединение 50</p>
35 40	<p>138 <i>Цис</i>(±)-метил 2-(4- {(3,4- дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол- 2-ил)карбонил]амино}-3- метилпиперидин-1-ил)-1,3- тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 431 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_3S$; ЯМР: 0,9 (d, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 3,2 (m 3H), 3,4- 3,7 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 12,0 (s, 1H)</p>	<p>метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат и Промежуточное соединение 134</p>
45 50	<p>139 <i>Цис</i>(±)-метил 2-(4- {(3,4- дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол- 2-ил)карбонил]амино}-2- метилпиперидин-1-ил)-1,3- тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 431 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_3S$; ЯМР: 1,3 (d, 1H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 12,0 (s, 1H)</p>	<p>метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат и Промежуточное соединение 135</p>

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	<p>140 <i>Цис</i>(±)-изопропил 2-(4- {(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>- пиррол-2- ил)карбонил}амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)-6- метилизоникотинат</p> 	<p>МС (ES) MH^+: 483 для $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_4$; ЯМР: 0,9 (m, 1H), 1,3 (d, 6H), 1,7, (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 12,1 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 227 и Промежуточное соединение 50</p>
15 20	<p>141 <i>Цис</i>(±)-изопропил 5-хлор-4- (4- {(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>- пиррол-2- ил)карбонил}амино}-3- метоксипиперидин-1- ил)пиридин-2-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 503 для $C_{21}H_{25}Cl_3N_4O_4$</p>	<p>Промежуточное соединение 226 и Промежуточное соединение 50</p>
25 30	<p>142 этил 2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4- {(3,4- дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол- 2-ил)карбонил}амино}-3- фторпиперидин-1-ил)-4- (гидроксиметил)-1,3-тиазол- 5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 479 для $C_{18}H_{21}Cl_2FN_4O_4S$; ЯМР: 1,2 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,6 (dd, 1H), 4,0-4,2 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 4,25-4,45 (m, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,9 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 12,1 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 215 и Промежуточное соединение 36</p>
35	<p>143 <i>Цис</i>(±)-этил 2-(4- {(3,4- дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол- 2-ил)карбонил}амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)-4- (гидроксиметил)-1,3-тиазол- 5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 491 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_5S$; ЯМР: 1,2 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1-4,4 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 12,1 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 215 и Промежуточное соединение 50</p>
40 45	<p>144 <i>Цис</i>(±)-этил 2-(4- {(4-хлор-3- циано-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2- ил)карбонил}амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)- 1,3-тиазол-5-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 438 для $C_{18}H_{20}ClN_5O_4S$; ЯМР: 1,6- 1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,3 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 12,7 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 136 и метил 2-бром-1,3- тиазол-5- карбоксилат</p>

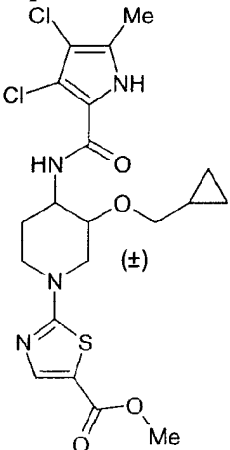
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	145 <i>Цис(±)</i> -этил 2-(4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 502 для $C_{23}H_{24}ClN_5O_4S$; ЯМР: 1,35 (t, 3H), 1,6-2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (t, 1H), 12,7 (s, 1H)	Промежуточное соединение 136 и этил 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат (патент US 5770758)
15 20	146 <i>Цис(±)</i> -этил 2-(4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 460 для $C_{22}H_{26}ClN_5O_4$ ЯМР: 1,3 (d, 6H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,1 (s, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 12,7 (s, 1H)	Промежуточное соединение 136 и Промежуточное соединение 230
25 30	147 метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 426 для $C_{17}H_{17}ClFN_5O_3S$; ЯМР: 1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 12,6 (s, 1H)	Промежуточное соединение 137 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
35 40	148 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 490 для $C_{22}H_{21}ClFN_5O_3S$; ЯМР: 1,35 (t, 3H), 1,6-2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (m), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (t, 1H), 12,7 (s, 1H)	Промежуточное соединение 137 и этил 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат (патент US 5770758)

45

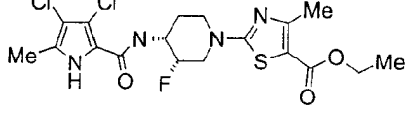
50

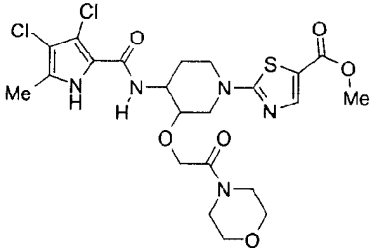
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	149 изопропил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотинат	МС (ES) МН ⁺ : 460 для C ₂₁ H ₂₃ ClFN ₅ O ₃ ЯМР: 1,3 (d, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (m), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 12,6 (s, 1H)	Промежуточное соединение 137 и Промежуточное соединение 230
15 20 25	150 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 579 для C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,2 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 4H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 12,1 (s, 1H)	Промежуточное соединение 231 и Промежуточное соединение 50
30 35	151 <i>Цис</i> (±)-изопропил 6-циано-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 494 для C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₄ ; ЯМР: 1,3 (s, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 12,2 (s, 1H)	Промежуточное соединение 231 и Промежуточное соединение 50.
40 45	152 <i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 475 для C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₄ S; ЯМР: 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,1 (s, 1H)	2-хлор-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксамид (Robba, M.; Le Guen, Y. <i>Bulletin de la Societe Chimique de France</i> (1969), (6), 2152-7) и Промежуточное соединение 50.

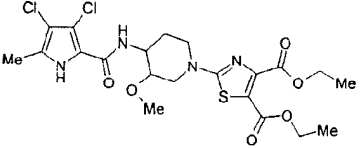
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	153 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 463 для C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₆ O ₃ S; ЯМР: 1,8-1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (dd, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,1 (s, 1H)	2-хлор-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксамид (Robba, M.; Le Guen, Y. <i>Bulletin de la Societe Chimique de France</i> (1969), (6), 2152-7) и Промежуточное соединение 36.
15	154 Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксиперидин-1-ил)-5-формилизоникотинат	МС (ES) МН ⁺ : 483 для C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅	Промежуточное соединение 202 и Промежуточное соединение 50
20 25	155 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 449 для C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; ЯМР: 1,25 (m, 5H), 1,9 (s, 3H), 3,6 (dd, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 7,3(d, 1H), 7,8 (s, 1H), 12,6 (s, 1H)	Промежуточное соединение 138 и этил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
30	156 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 465 для C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₅ S; ЯМР: 1,25 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 3,5-3,8 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 4,3 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 7,4(d, 1H), 12,6 (s, 1H), 13,6 (s, 1H)	Промежуточное соединение 138 и Промежуточное соединение 252
35 40	157 метил 4-ацетил-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 489 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; ЯМР: 1,75 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,2-3,4 (m), 3,9 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 12,15 (s, 1H)	Промежуточное соединение 212 и Промежуточное соединение 51

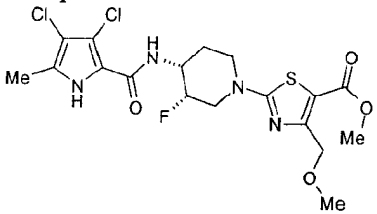
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	158 метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 505 для C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; ЯМР: 1,5 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 12,2 (s, 1H)	Промежуточное соединение 214 и Промежуточное соединение 51
15	159 метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)тиено[2,3- <i>d</i>][1,3]тиазол-6-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 503 для C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂ ; ЯМР: 1,8 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (m), 3,6 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 12,2 (s, 1H)	Промежуточное соединение 213 и Промежуточное соединение 51.
20 25 30 35 40	160 <i>Цис</i> (±)-метил 2-(3-(циклопропилметокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ESI) М: 487 для C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР 0,11 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,24-3,45 (m, 4H), 3,68 (bs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 12,16 (s, 1H)	Промежуточное соединение 139 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат

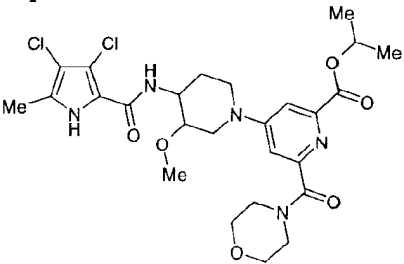
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	161 <i>Цис</i> (±)-метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(1,3-тиазол-2-илметокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ESI) М: 530 для C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₄ S ₂ ; ЯМР 1,66 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,10 (qd, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,20-3,37 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,96 (dd, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 9,67 (bs, 1H)	Промежуточное соединение 140 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
15 20	162 <i>Цис</i> (±)-Метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-этоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 461, 463 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ¹ H-ЯМР: 1,04 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,35-3,45 (m, 3H); 3,63 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 12,12 (s, 1H)	Промежуточное соединение 141 и метил-2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат
25 30	163 <i>Цис</i> (±)-Метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-этоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 505, 507 для C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; ¹ H-ЯМР: 1,05 (t, 3H); 1,74 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,39-3,47 (m, 3H); 3,63 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,55 (s, 2H); 7,12 (d, 1H); 12,16 (br s, 1H)	Промежуточное соединение 141 и Промежуточное соединение 17
35 40	164 <i>Цис</i> (±)-Этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 475, 477 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ¹ H-ЯМР: 1,22 (t, 3H); 1,72 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,31(m, 5H); 3,52 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,16 (q, 2H); 4,26 (m, 2H); 7,14 (d, 1H); 12,14 (br s, 1H)	Промежуточное соединение 50 и Промежуточное соединение 236

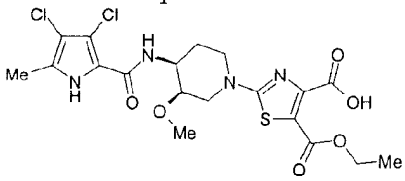
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	165 Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 463, 465 для C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; ЯМР: 1,23 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 3,35 (m, 1H) (перекрывание водой); 3,53 (dd, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,16 (q, 2H); 4,30 (m, 2H); 4,94 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 12,09 (s, 1H)	Промежуточное соединение 36 и Промежуточное соединение 236
15 20	166 Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 475, 477 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР: 1,22 (t, 3H); 1,72 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,31 (m, 5H); 3,52 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,16 (q, 2H); 4,26 (m, 2H); 7,14 (d, 1H); 12,14 (br s, 1H)	Промежуточное соединение 51 и Промежуточное соединение 236
25 30	167 <i>Транс</i> (±)метил 2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 530, 532 для C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,89 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,23-3,79 (m, 12H), 3,93 (dd, 1H), 4,51 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 12,08 (s, 1H)	Промежуточное соединение 142
35 40	168 <i>Цис</i> (±)метил 2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 530, 532 для C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,79 (dq, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 6H), 3,51-3,71 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 12,02 (s, 1H)	Промежуточное соединение 143

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	169 <i>Цис(±)</i> (4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-1-[5-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-3-ил}окси)уксусная кислота	МС (ES) MH^+ : 491, 493 для $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O_6S$; ЯМР: 1,61 (dq, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,23 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 12,76 (s, 1H)	Промежуточное соединение 144
15 20 25	170 <i>Цис(±)</i> метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 560, 562 для $C_{22}H_{27}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 1,59 (dq, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,24 (dd, 1H), 3,27-3,56 (m, 8H), 3,61 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,24 (dd, 2H), 4,35 (q, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 11,95 (s, 1H)	Пример 169
30	171 Метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-гидрокси)пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 433, 435 для $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_4S$	Промежуточное соединение 244
35 40	172 Метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-{{(этиламино)карбонил]окси} пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 504, 506 для $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_5S$	Пример 171
45	173 Метил 2-(3-{{(аллиламино)карбонил]окси}-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 516, 518 для $C_{20}H_{23}Cl_2N_5O_5S$	Пример 171

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	174 этил 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 443 для C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃ ; ЯМР: 1,31 (t, 3 H) 1,81 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,69 (s, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 4,05 (s, 1 H) 4,30 (q, 2 H) 4,40 (s, 1 H) 4,86 (d, 1 H) 7,07 (dd, 2,73 Гц, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,46 (d, 1 H) 8,23 (d, 1 H) 12,09 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 32 и этил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат (WO 2004007657)
15 20	175 Цис(±)-диэтил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 533 для C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ S; ЯМР: 1,22 (t, 3 H) 1,28 (t, 3 H) 1,76 (d, 2 H) 2,15 - 2,21 (m, 3 H) 3,29 - 3,34 (m, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,42 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,95 (s, 1 H) 4,19 (q, 2 H) 4,23 - 4,32 (m, 3 H) 7,19 (d, 1 H) 12,20 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 50 и Промежуточное соединение 244
25 30	176 диэтил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 521 для C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ FN ₄ O ₅ S; ЯМР: 1,22 (t, 3 H) 1,28 (t, 3 H) 1,86 (d, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,31 (s, 1 H) 3,41 (s, 2 H) 3,68-3,71 (dd, 1 H) 3,99 (s, 1 H) 4,20 (q, 2 H) 4,29 (q, 2 H) 4,89-5,05 (d, 1 H) 7,27 (d, 1 H) 12,09 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 247
35 40 45	177 Цис(±)-этил 4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 521 для C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ ; ЯМР: 1,31 (t, 3 H) 1,62 (s, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,10 - 2,19 (m, 3 H) 3,07 - 3,19 (m, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 3,45 - 3,54 (m, 1 H) 3,89 (s, 1 H) 4,18 (s, 1 H) 4,22 (d, 1 H) 4,30 (q, 2 H) 6,89 (d, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 11,63 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 55 и этил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат (WO 2004007657)

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	178	<i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 622 для C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Промежуточное соединение 50 и Промежуточное соединение 55
10	179	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотинат	МС (ES) МН ⁺ : 443 для C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃	Промежуточное соединение 32 и этил 2-фторизоникотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140)
15	180	метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 479 для C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₄ S ЯМР: 1,86 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,25 - 3,31 (s, 3 H) 3,53-3,67 (dd, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 4,89-5,05 (d, 1 H) 7,27 (d, 1 H) 12,10 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 17
20	181	этил 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 493 для C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ FN ₄ O ₃	Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 10
25	182	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотинат	МС (ES) МН ⁺ : 421 для C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ ЯМР: 1,32 (t, 3 H) 1,60 (d, 1 H) 1,84 (s, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 3,13 (d, 2 H) 3,20 - 3,24 (m, 3 H) 3,49 (s, 1 H) 4,20 (d, 2 H) 4,33 (q, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 11,62 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 55 и этил 2-фторизоникотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140)
30				
35				
40				
45				

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	183 метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :491 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S ЯМР: 1,86 - 1,95 (m, 1 H) 1,97 - 2,04 (m, 1 H) 2,26 - 2,31 (m, 3 H) 3,16 - 3,31 (m, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 3,48 (s, 2 H) 3,50 - 3,55 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,05 (d, 1 H) 4,25 - 4,37 (m, 1 H) 4,54 (s, 1 H) 4,69 - 4,81 (m, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 9,54 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 51 и Промежуточное соединение 17
15 20	184 метил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ :491 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Промежуточное соединение 52 и Промежуточное соединение 17
25 30 35	185 <i>Цис</i> (±)-изопропил 4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-6-(морфолин-4-илкарбонил)пиридин-2-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 582 для C ₂₆ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₆	Промежуточное соединение 50 и Промежуточное соединение 249
40 45	186 изопропил 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-6-(морфолин-4-илкарбонил)пиридин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 570 для C ₂₅ H ₃₀ Cl ₂ FN ₅ O ₅ ЯМР: 1,32 (d, 6 H) 1,78 - 1,93 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,27 - 3,33 (m, 4 H) 3,39 (d, 2 H) 3,53 - 3,60 (m, 2 H) 3,65 (d, 4 H) 4,12 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 5,07 - 5,19 (m, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 2 H) 7,47 (d, 1 H) 12,08 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 249

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	187	изопропил 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> - пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- фторпиперидин-1-ил)-6- [(диметиламино)карбонил]п ридин-2-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 528 для C ₂₃ H ₂₈ Cl ₂ FN ₅ O ₄	Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 250
10	188	<i>Цис</i> (±)-2-(4- {[(3,4-дихлор-5- метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)-5- (этоксикарбонил)-1,3- тиазол-4-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 505 для C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ S ЯМР: 1,24 (t, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,36 (s, 4 H) 3,56 (s, 1 H) 3,93 (s, 1 H) 4,19 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H) 13,51 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 50 и Промежуточное соединение 252
15	189	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- {[(3,4-дихлор-5- метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- фторпиперидин-1-ил)-5- (этоксикарбонил)-1,3- тиазол-4-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 493 для C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₅ S ЯМР: 1,19 - 1,27 (m, 3 H) 1,85 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 3,53 (d, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,18 (q, 1 H) 4,31 (s, 2 H) 4,88 - 5,04 (s, 1 H) 7,26 (d, 1 H) 12,08 (s, 1 H) 13,55 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 252
20	190	2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4- {[(3,4-дихлор-5- метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)-5- (этоксикарбонил)-1,3- тиазол-4-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 505 для C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ S ЯМР: 1,16 (t, 3 H) 1,69 (s, 2 H) 2,12 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,50 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,13 (q, 2 H) 4,17 - 4,29 (m, 2 H) 7,10 (d, 1 H) 12,10 (s, 1 H) 13,50 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 52 и Промежуточное соединение 252
25				
30	191	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- {[(3,4- дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол- 2-ил)карбонил]амино}-3- метоксипиперидин-1-ил)-4- карбокси-1,3-тиазол-5- карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 505 для C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ S ЯМР: 1,22 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,31 (d, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,42 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,95 (s, 1 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,29 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 12,16 (s, 2 H) 13,56 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 51 и Промежуточное соединение 252
35				
40				
45				

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
192	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 461 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	Промежуточное соединение 51 и этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат
193	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотинат	МС (ES) МН ⁺ : 455 для C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ ЯМР: 1,32 (s, 3 H) 1,84 (s, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,45 (s, 1 H) 4,16 (s, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 4,31 (s, 2 H) 4,81 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 51 и этил 2-фторизоникотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140)

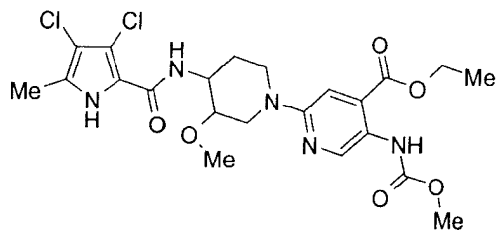
Пример 194

Цис(±)-этил 5-амино-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотинат

Раствор дигидрата SnCl₂ (870 мг, 3,8 ммоль) в 5 мл концентрированной HCl добавляли к раствору 436 мг (0,87 ммоль) Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-нитроизоникотината (Пример 308) в 30 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток распределяли между водой и EtOAc. EtOAc отделяли и промывали соляным раствором. При осуществлении высушивания (MgSO₄), удалении растворителя и хроматографии на силикагеле (100% CH₂Cl₂ с последующим элюированием градиентом до 100% EtOAc и затем до 10% MeOH в EtOAc) получали 230 мг продукта. МС (ES) (МН⁺): 470 для C₂₀H₂₅Cl₂N₅O₄; ЯМР (CDCl₃): 1,5 (t, 3H), 2,1 (m, 2H) 2,4 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,5 (q, 2H), 7,3 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 9,5 (s, 1H).

Пример 195

Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-[(метоксикарбонил)амино]изоникотинат



5

10

15

20

25

Метилхлорформат (15 мкл, 0,19 ммоль) добавляли к раствору 60 мг (0,13 ммоль) *Цис(±)*-этил 5-амино-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил]карбонил]амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотината (Пример 194) в 3 мл пиридина. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, добавляли еще 7 мкл метилхлороформиата. Растворитель удаляли и остаток распределяли между EtOAc и NaHCO₃ (водный). EtOAc отделяли и промывали водой и соляным раствором. При осуществлении высушивания (MgSO₄) и удалении растворителя получали 43 мг продукта. ЯМР (d₆-DMCO): 1,3 (t, 3H), 1,7 (m, 2H) 2,2 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,0-4,3 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

Пример 196

Цис(±)-этил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил]карбонил]амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-[(метилсульфонил)амино]изоникотинат

30

35

40

45

Метансульфонилхлорид (16 мкл, 21 ммоль) добавляли к 66 мг (0,14 ммоль) *Цис(±)*-этил 5-амино-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил]карбонил]амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотината (Пример 194) в 3 мл пиридина. После перемешивания в течение 1 часа, добавляли еще 5 мкл метансульфонилхлорида. Перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли, и остаток распределяли между EtOAc и Na₂CO₃ (водный). EtOAc отделяли и промывали водой и соляным раствором. При осуществлении высушивания (MgSO₄) и удалении растворителя получали 63 мг продукта. MS (ES) (MH⁺): 534 для C₂₁H₂₇Cl₂N₅O₆S. ЯМР (d₆-DMCO): 1,4 (t, 3H), 1,8 (m, 2H) 2,2 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,3-3,5 (m), 3,6 (m, 1H), 4,2-4,3 (m, 2H), 4,4 (q, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

50

Пример 197

Цис(±)-6-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(этоксикарбонил)никотиновая кислота

5 Раствор 133 мг (0,84 ммоль) KMnO_4 в 5 мл воды добавляли к раствору
 Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-формилизоникотината (Пример 154) в 20 мл ацетона,
 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После
 10 закаливания с помощью водного NaHSO_3 , смесь подкисляли приблизительно до
 рН = 4 с помощью 1 н. HCl и два раза экстрагировали EtOAc . EtOAc экстракты
 промывали соляным раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали,
 15 получая твердое вещество, которое растирали в порошок с MeOH , получая 175
 мг продукта. МС (ES) MH^+ : 499 для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$; ЯМР: 1,25 (t, 3H), 1,5-1,8, (m,
 3H), 2,1 (s, 3H), 3,1 (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,9
 20 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

Пример 198

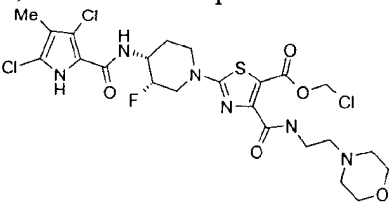
25 Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}изоникотинат

30 NaTU (87 мг, 24 ммоль) добавляли к раствору 118 мг (0,24 ммоль) Цис(±)-6-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(этоксикарбонил)никотиновой кислоты (Пример 197), 0,040 мл (28 ммоль) Et_3N и 33 мг (0,24 ммоль) кумиламина в 3 мл ДМФА.
 35 После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc . EtOAc 2 раза промывали водой и один раз соляным раствором, затем высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая
 40 103 мг твердого вещества. МС (ES) MH^+ : 616 для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$.

Примеры 199-200

45 Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 198, из указанных исходных веществ (ИВ).

50

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
199	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 610 для C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; ЯМР: 1,2 (t, 3H), 1,5 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 4H), 4,3 (dd, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,0-7,5 (m, 5H), 8,6 (s, 1H), 12,6 (s, 1H)	Пример 156 и кумиламин
200	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-{{(2-морфолин-4-илэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 605 для C ₂₄ H ₃₁ Cl ₂ FN ₆ O ₆ S; ЯМР: 1,2 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,3 (m, 4H), 3,6 (m, 5H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,4 (t, 1H), 12,6 (s, 1H)	Пример 156 и (2-морфолин-4-илэтил)амин

Пример 201

Цис(±)-этил 5-(аминокарбонил)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотинат

Раствор 103 мг (0,17 ммоль) Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}изоникотината (Пример 198) в 10 мл ТФК нагревали при 40 °С в течение ночи и при 50 °С в течение 6 часов. Растворитель удаляли и остаток растирали в порошок с MeOH, получая 62 мг белого твердого вещества. МС (ES) МН⁺: 498 для C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₅.

Пример 202

Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 201, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
202	5-тиазолкарбоновая кислота, 4-(аминокарбонил)-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-фтор-1-пиперидинил]-, этиловый эфир	МС (ES) МН ⁺ :492 для C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ SE	Пример 199

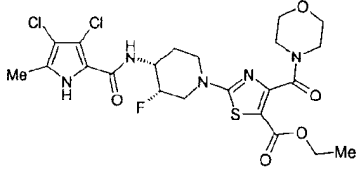
Пример 203

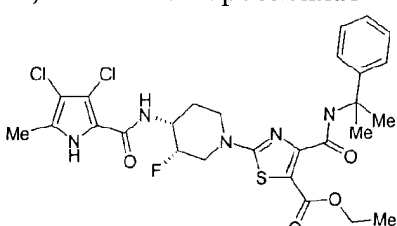
Цис(±)-этил 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат

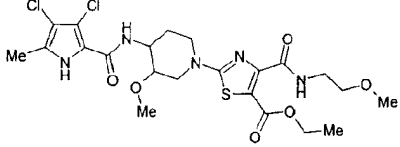
Раствор Цис(±)-2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-5-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (0,062 г, 0,12 ммоль, Пример 188), диметиламина (0,06 мл, 2М раствор в ТГФ, Aldrich), НАТУ (0,05 г, 0,13 ммоль) и триэтиламина (0,018 мл, 0,13 ммоль) перемешивали при комнатной температуре до завершения с помощью ЖХМС (около 30 мин). Неочищенную реакционную смесь медленно вливали в воду и полученный белый осадок фильтровали, промывали водой и высушивали в вакууме, получая чистый продукт (0,028 г). МС (ES) МН⁺: 532 для C₂₁H₂₇Cl₂N₅O₅S; ЯМР: 1,20 (t, 3 H) 1,76 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 3,29 (d, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,39 - 3,43 (m, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,91 (s, 1 H) 4,15 (q, 2 H) 4,29 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 12,14 (s, 1 H)

Примеры 204-241

Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 203, из указанных исходных веществ (ИВ)

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
204	<i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 574 для C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,21 (t, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,11 - 3,17 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,38 (s, 1 H) 3,47 - 3,59 (m, 5 H) 3,62 (s, 2 H) 3,87 (s, 1 H) 4,17 (q, 2 H) 4,29 (s, 2 H) 7,13 (d, 1 H) 12,13 (s, 1 H)	Пример 188 и морфолин
205	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,16 (t, 3 H) 1,80 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,09 (d, 2 H) 3,45 (s, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,92 (s, 1 H) 4,12 (q, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 4,82 (s, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 12,02 (s, 1 H)	Пример 189 и морфолин
206	<i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(метоксиамино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 534 для C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,18 - 1,25 (m, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,28 (s, 2 H) 7,13 (d, 1 H) 11,48 (s, 1 H) 12,13 (s, 1 H)	Пример 188 и метоксиламин гидрохлорид
207	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-[(метоксиамино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 522 для C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,16 (t, 3 H) 1,79 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,29 (s, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,94 (s, 1 H) 4,12 (q, 2 H) 4,25 (s, 2 H) 4,82-4,98 (s, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 11,44 (s, 1 H) 12,03 (s, 1 H)	Пример 189 и метоксиламин гидрохлорид

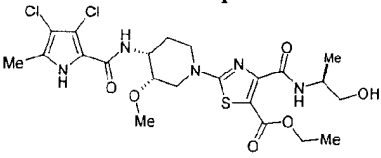
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
208	Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-илкарбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 572 для C ₂₄ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,22 (s, 3 H) 1,43 (s, 2 H) 1,56 (s, 4 H) 1,74 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,12 (s, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 4,16 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 12,18 (s, 1 H)	Пример 188 и пиперидин
209	этил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 622 для C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,18 (t, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 1,71 (s, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,51 (s, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,15 (q, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 7,12 (dd, 2 H) 7,23 (t, 2 H) 7,40 (d, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H)	Пример 190 и кумиламин
210	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 610 для C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; ЯМР: 1,23 (t, 3 H) 1,61 (s, 6 H) 1,86 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 4,04 (s, 1 H) 4,22 (q, 1 H) 4,32 (s, 2 H) 4,90-5,06 (d, 1H) 7,20 (d, 1 H) 7,31 (t, 3 H) 7,47 (d, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 12,12 (s, 1 H)	Пример 189 и кумиламин
211	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 506 для C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; ЯМР: 1,14 (t, 3 H) 1,77 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,62 (d, 3 H) 3,33 (s, 1 H) 3,43-3,63 (s, 1 H) 3,94 (s, 1 H) 4,09 (q, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 4,82-4,98 (s, 1 H) 7,20 (d, 1 H) 8,27 (d, 1 H) 12,03 - 12,12 (m, 1 H)	Пример 189 и метиламин

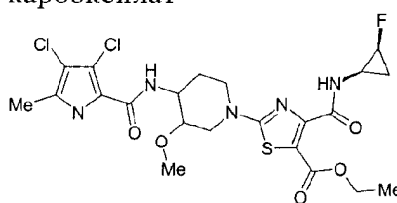
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	212 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидроксиэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 548 для $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_6S$	Пример 188 и 2-аминоэтанол
15 20	213 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 622 для $C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_5S$; ЯМР: 1,23 (t, 3 H) 1,59 (s, 3 H) 1,62 (s, 3 H) 1,77 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,31 (s, 1 H) 3,36 (s, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 3,57 (s, 1 H) 3,96 (s, 1 H) 4,21 (q, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,29 (t, 2 H) 7,46 (d, 2 H) 8,62 (s, 1 H)	Пример 191 и кумиламин
25	214 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 518 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_5S$; ЯМР: 1,20 (s, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,30 (s, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 3,99 (s, 1 H) 4,15 (s, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 12,18 (s, 1 H)	Пример 188 и метиламин
30 35 40	215 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 1,15 - 1,25 (m, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,30 (s, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,41 (d, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 4,00 (s, 1 H) 4,10 - 4,19 (m, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 8,44 - 8,56 (m, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 188 и (2-метоксиэтил)амин

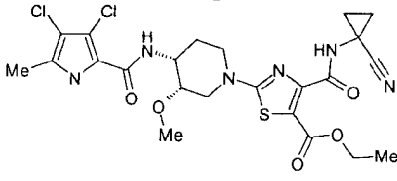
45

50

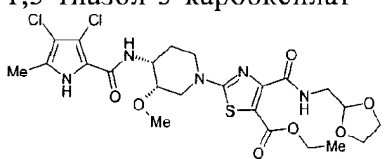
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	216 <i>Цис(±)</i> -этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидрокси-1-метилэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,08 (d, 2H) 1,22 (t, 3H) 1,75 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 3,47 (d, 1H) 3,55 (s, 1H) 3,81 - 3,92 (m, 1H) 3,99 (s, 1H) 4,17 (q, 2H) 4,27 (s, 2H) 4,62 (s, 2H) 7,15 (d, 1H) 8,20 (d, 1H) 12,17 (s, 1H)	Пример 188 и 2-аминопропан-1-ол
15 20	217 <i>Цис(±)</i> -этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидроксипропил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,07 (d, 3H) 1,21 (t, 3H) 1,75 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,03 - 3,18 (m, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,41 (s, 1H) 3,55 (s, 1H) 3,74 (s, 1H) 3,98 (s, 1H) 4,11 - 4,19 (m, 2H) 4,19 (s, 1H) 4,30 (s, 1H) 4,61 (s, 1H) 7,15 (d, 1H) 8,33 - 8,43 (m, 1H) 12,16 (s, 1H)	Пример 188 и 1-аминопропан-2-ол
25 30	218 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 518 для C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,21 (s, 3H) 1,74 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,69 (s, 3H) 3,17 (s, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,55 (s, 1H) 3,98 (s, 1H) 4,14 (s, 2H) 4,27 (s, 2H) 7,13 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 12,17 (s, 1H)	Пример 191 и метиламин гидрохлорид
35 40	219 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Пример 191 и (2-метоксиэтил)амин

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	220 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1 <i>S</i>)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Пример 191 и (2 <i>S</i>)-2-аминопропан-1-ол
15 20	221 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1 <i>R</i>)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Пример 191 и [(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилэтил]амин
25 30	222 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2,2-дифторэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 568 для C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,21 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,44 (s, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 3,98 (s, 1 H) 4,16 (q, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 5,88-6,26 (t, 1H) 7,15 (d, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 188 и дифторэтиламин
35 40	223 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[изоксазол-3-иламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 571 для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; ЯМР: 1,12 (t, 3 H) 1,77 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,14 (q, 2 H) 4,19 - 4,34 (m, 2 H) 6,99 (d, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 8,86 (d, 1 H) 11,59 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 188 и изоксазол-3-амин

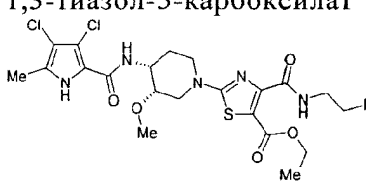
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	224 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(3 <i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-иламино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 574 для C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,21 (t, 3 H) 1,75 (d, 2 H) 1,87 (s, 1 H) 2,09 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,42 (s, 1 H) 3,55 (s, 2 H) 3,69 (s, 1 H) 3,78 (s, 2 H) 4,01 (s, 1 H) 4,17 (d, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 7,15 (d, 1 H) 8,67 (d, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 188 и (3 <i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-амин 4-метилбензолсульфонат
15 20 25	225 <i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,07 (s, 2 H) 1,21 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,73 (s, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,41 (s, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,99 (s, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 4,62-4,84 (d, 1H) 7,16 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 188 и (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропанамин 4-метилбензолсульфонат
30 35	226 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилэтил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 576 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,09 (d, 3 H) 1,22 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,17 (s, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 4,01 (d, 1 H) 4,17 (d, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 8,32 (d, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 191 и [(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилэтил]амин
40 45	227 этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(проп-2-ин-1-иламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 542 для C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,22 (s, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,16 (s, 1 H) 3,40 (m, 5 H) 3,55 (d, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 4,28 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 191 и пропаргиламин

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
228	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 576 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S ЯМР: 1,26 (s, 6 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 4,03 (s, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 4,28 (s, 2 H) 4,67 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и 2-амино-2-метилпропан-1-ол
229	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,08 (s, 3 H) 1,21 (t, 3 H) 1,76 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,41 (s, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,97 (s, 1 H) 4,09 - 4,19 (m, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,61-4,83 (s, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 191 и (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропан амин 4-метилбензолсульфонат
230	этил 4-{{(1-цианоциклопропил)амино}карбонил}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 569 для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; ЯМР: 1,21 (q, 5 H) 1,50 - 1,61 (m, 2 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,40 (s, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 4,01 (s, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, 2 H) 4,28 (s, 2 H) 7,14 (d, 1 H) 9,36 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и 1-аминоциклопропанкарбонитрил
231	этил 4-[(циклопропиламино)карбонил]-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 544 для C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 0,49 (s, 2 H) 0,66 (d, 2 H) 1,22 (s, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,72 (s, 1 H) 3,38 (m, 4 H) 3,55 (s, 1 H) 3,99 (s, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и циклопропиламин

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
232	этил 4-{{(1-циано-1-метилэтил)амино}карбонил}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 571 для C ₂₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; ЯМР: 1,23 (t, 3 H) 1,62 (s, 6 H) 1,76 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 4,04 (s, 1 H) 4,15 - 4,22 (m, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и 2-амино-2-метилпропаннитрил
233	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1-(гидроксиметил)-2-метокси-2-оксоэтил)амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 606 для C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₈ S ЯМР: 1,21 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 3,66 (s, 2 H) 3,69 - 3,75 (m, 1 H) 4,00 (s, 1 H) 4,16 (q, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,42 - 4,54 (m, 1 H) 4,98 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 8,75 (dd, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и метил серинат
234	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-морфолин-4-илэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 617 для C ₂₅ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; ЯМР: 1,22 (d, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,34 (m, 5H) 3,36 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 3,80 (s, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,02 (s, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,94 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 191 и (2-морфолин-4-илэтил)амин
235	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1,3-диоксолан-2-илметил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 590 для C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₇ S ЯМР: 1,22 (d, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,36 (s, 4 H) 3,55 (s, 1 H) 3,80 (s, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,00 (s, 1 H) 4,16 (s, 3 H) 4,28 (s, 2 H) 4,94 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 191 и (1,3-диоксолан-2-илметил)амин



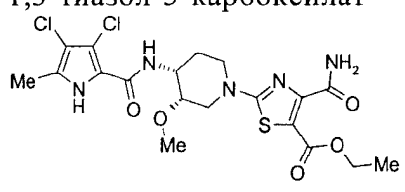
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
236	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 629 для C ₂₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ O ₆ S	Пример 191 и 1-(3-аминопропил)пирролидин-2-он
237	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(пиридин-2-илметил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 595 для C ₂₅ H ₂₈ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; ЯМР: 1,18 (t, 3 H) 1,76 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,46 (s, 2 H) 3,57 (s, 1 H) 3,99 (s, 1 H) 4,16 (q, 2 H) 4,28 (s, 2 H) 4,50 (d, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,81 - 7,93 (m, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,07 (t, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и (пиридин-2-илметил)амин
238	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[2-(метилтио)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 578 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₅ S ₂	Пример 191 и [2-(метилтио
239	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1,3-оксазол-2-илметил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 585 для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; ЯМР: 1,17 (t, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 4,00 (s, 1 H) 4,13 (d, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 4,49 (d, 2 H) 7,11 - 7,25 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 191 и 1-(1,3-оксазол-2-ил)метанамин гидрохлорид

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
240	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[2-фторэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 550 для C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,21 (t, 3 H) 1,74 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,40 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,99 (s, 1 H) 4,17 (d, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,42 (s, 1 H) 4,58 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и 2-фторэтанамин гидрохлорид
241	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[2-гидрокси-2-метилпропил)амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 576 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,11 (s, 6 H) 1,22 (d, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 3,95 (s, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,39 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 191 и 1-амино-2-метилпропан-2-ол

Примеры 242-245

Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 34, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
242	<i>Цис</i> (±)-этил 4-(аминокарбонил)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 504 для C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Пример 178
243	этил 4-(аминокарбонил)-2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 504 для C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Пример 209

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
244	этил 4-(аминокарбонил)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 492 для C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S	Пример 210
245	этил 4-(аминокарбонил)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 504 для C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S ЯМР: 1,22 (t, 3H) 1,74 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,31 (s, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 3,38 - 3,43 (m, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,95 (s, 1 H) 4,17 (q, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 213

Пример 246

Цис(±)-этил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(морфолин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

К раствору этил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-формил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,15 г, 0,31 ммоль, Пример 252) в метиленхлориде (20 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,1 г, 0,47 ммоль) и морфолин (0,03 мл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции, реакционную смесь разводили 1 н. HCl и затем распределяли с EtOAc/насыщ. бикарбонатом натрия. После промывания соляным раствором, высушивания с помощью MgSO₄ и концентрирования получали твердое вещество. При осуществлении очистки на силикагелевой флэш-колонке (элюирование градиентом 70-100% EtOAc/CH₂Cl₂) получали чистый продукт (0,091 г) МС (ES) М+Н⁺: 560 для C₂₃H₃₁Cl₂N₅O₅S; ЯМР: 1,24 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,32 (s, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,52 (s, 2 H) 3,54 (d, 4 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 3,76 - 3,86 (m, 2 H) 3,93 (s, 1 H) 4,18 (q, 2 H) 4,27 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 12,16 (s, 1 H)

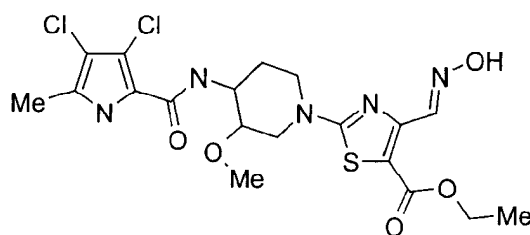
Примеры 247-249

Следующие Примеры готовили с помощью методики, описанной в Примере 246, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
247	<i>Цис</i> (±)-этил 4-[(<i>трет</i> -бутиламино)метил]-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 546 для C ₂₃ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ S; ЯМР: 1,04 (s, 9 H) 1,22 (t, 3 H) 1,72 (d, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,32 (s, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 3,53 (s, 1 H) 3,78 - 3,92 (m, 2 H) 4,17 (q, 2 H) 4,23 (d, 2 H) 7,14 (d, 1 H)	Пример 252 и <i>трет</i> -бутиламин
248	<i>Цис</i> (±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 558 для C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ S	Пример 252 и пиперидин
249	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 560 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Пример 252 и пирролидин-3-ол

Пример 250

Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(*E*)-(гидроксиимино)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат



Раствор *Цис*(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-формил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,10 г, 0,2 ммоль, Пример 252), ацетата натрия (0,041 г, 0,5 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (0,028 г, 0,4 ммоль) нагревали в колбе с

обратным холодильником в абсолютном этаноле в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры этанол удаляли при пониженном давлении, затем распределяли между EtOAc/H₂O, высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая желтое твердое вещество (0,081 г) МС (ES): 504 ЯМР: 1,25 (t, 3H) 1,75 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,31 (s, 3H) 3,36 (s, 3H) 3,55 (s, 1H) 3,95 (s, 1H) 4,18 - 4,26 (m, 2H) 4,26 (d, 2H) 7,16 (d, 1H) 8,61 (s, 1H) 11,72 (s, 1H) 12,16 (s, 1H)

Примеры 251

Следующий Пример готовили с помощью методики, описанной в Примере 250, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
251	этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(<i>E</i>)-(метоксиимино)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 518 для C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,25 (t, 3H) 1,76 (s, 2H) 2,19 (s, 3H) 3,30 - 3,32 (m, 2H) 3,35 - 3,39 (m, 3H) 3,57 (s, 1H) 3,92 (s, 3H) 4,04 (s, 1H) 4,19 - 4,25 (m, 2H) 4,25 - 4,33 (m, 2H) 7,16 (d, 1H) 8,66 (s, 1H) 12,16 (s, 1H)	Пример 252 и метоксиламин гидрохлорид

Пример 252

Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-формил-1,3-тиазол-5-карбоксилат

К раствору Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,63 г, 1,3 ммоль, Пример 143) в метиленхлориде добавляли перйодинан Десс-Мартина (0,61 г, 1,4 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакция завершалась. Неочищенную реакционную смесь промывали водой (x2) и соляным раствором, затем высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали до минимального объема метиленхлорида, затем его сразу наносили на силикагелевую флэш-колонку (элюирование градиентом до 1:1 EtOAc в CH₂Cl₂). Очищенные фракции концентрировали, получая прозрачное, желтое твердое вещество (0,56 г). ЯМР:

1,29 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,38 (s, 4 H) 3,44 (s, 1 H) 3,57 (s, 1 H) 4,03 (d, 1H) 4,22 - 4,35 (m, 4 H) 7,15 (d, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H).

5

Пример 253

этил 2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(дифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

10

Диэтиламинотрифторид серы (0,03 мл, 0,22 ммоль) добавляли к раствору этил 2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-формил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,10 г, 0,2 ммоль, Пример 252) в метиленхлориде. Реакция завершилась после охлаждения в колбе с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь промывали водой (x3) и соляным раствором (x1), высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая желтое твердое вещество, из которого, после растирания в порошок, получали прозрачное белое твердое вещество (0,021 г). МС (ES) M+H: 511 для C₁₉H₂₂Cl₂F₂N₄O₄S; ЯМР: 1,26 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,43 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,96 (s, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H).

15

20

25

30

Пример 254

этил 4-(азидометил)-2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

35

К суспензии этил 2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,10 г, 0,2 ммоль, Пример 143) в безводном толуоле добавляли дифенилфосфорилазид (0,053 мл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 ° и медленно добавляли DBU. После перемешивания при 0 ° в течение 30 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Двухфазную реакционную смесь промывали водой (x3), 1 н. HCl (x1), соляным раствором (x1), высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали (0,048 г). МС (ES) M+H: 516 для C₁₉H₂₃Cl₂N₇O₄S.

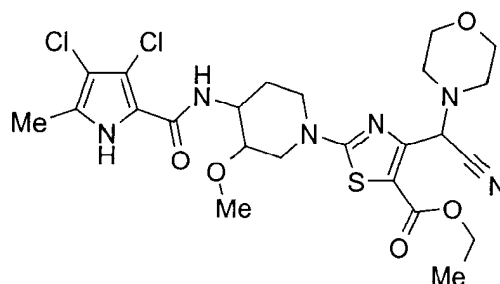
40

45

50

Пример 255

Цис(±)-этил 4-[циано(морфолин-4-ил)метил]-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат



Раствор цианида натрия (0,011 г, 0,22 ммоль) и морфолина (0,018 мл, 0,21 ммоль) в воде (5 мл) охлаждали до 0°. Медленно добавляли 1 н. HCl (0,22 мл, 0,22 ммоль). После нагревания до комнатной температуры, добавляли раствор Цис(±)-этил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-формил-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,10 г, 0,2 ммоль, Пример 252) в метаноле (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение шести недель реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола и остаток разводили водой и экстрагировали EtOAc (x3), промывали соляным раствором (x1), высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая оранжевое твердое вещество (0,055 г). МС (ES) М+Н: 585 для C₂₄H₃₀Cl₂N₆O₅S.

Пример 256

этил 2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[2-(метилсульфонил)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

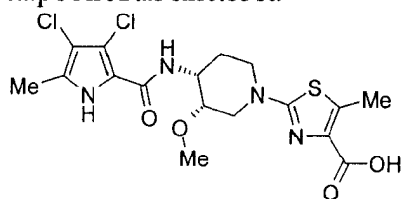
м-CPBA (0,091 г, 0,37 ммоль) добавляли к охлажденному раствору этил 2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[2-(метилтио)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,107 г, 0,18 ммоль, Пример 238) в метиленхлориде. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционную смесь промывали насыщ. бикарбонатом натрия (x3), высушивали с помощью MgSO₄, и концентрировали, получая белое твердое вещество (0,092 г). МС (ES) М+Н: 610 для C₂₂H₂₉Cl₂N₅O₇S₂; ЯМР: 1,21 (q, 3 H) 1,66 - 1,80 (m, 2 H) 2,18 (s, 3

H) 3,04 (s, 3 H) 3,29 (s, 4 H) 3,36 (s, 3 H) 3,51 - 3,62 (m, 3 H) 3,99 (s, 1 H) 4,17 (q, 2 H) 4,28 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 8,72 (t, 1 H) 12,17 (s, 1 H).

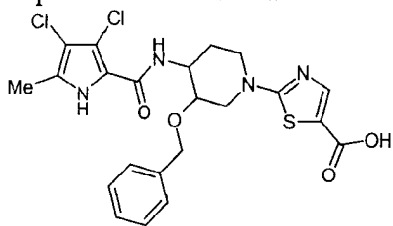
5 Примеры 257-381

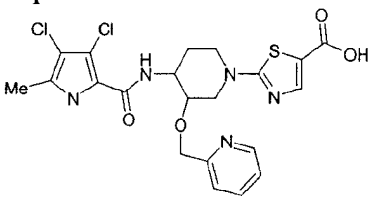
Следующие Примеры синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному в примере 35, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице
10 ниже.

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
25 7	<i>Цис</i> (±)-2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[(метилсульфинил)метил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,85 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,6-2,9 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,9 (широкий s, 1H).	479	Пример 89
25 8	<i>Цис</i> (±)-2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[(метилсульфонил)метил]пиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,71 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 12 (широкий s, 1H), 12,6 (широкий s, 1H).	495	Пример 90
25 9	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,75 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 5,9 (широкий s, 1H), 7,16 (d, 1H), 12 (s, 1H).	435	Пример 91
26 0	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,67 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,7 (d, 2H), 4,0 (dd, 2H), 4,4 (широкий s, 1H), 7,0 (d, 1H), 12,1 (s, 1H).	447	Пример 92

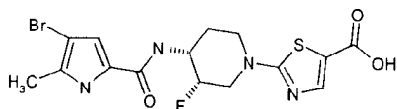


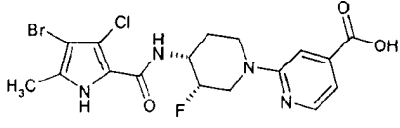
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
26 1	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-5-[(метоксиимино)метил]-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,86 (m, 4H), 2,2 (s, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,3 (m, 4H), 4,9 (s, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 12,1 (s, 2H), 13,2 (s, 2H).	478	Пример 94
26 2	<i>Цис</i> (±)-2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,93 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 11H), 4,0 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 9,8 (широкий s, 1H), 12,0 (s, 1H).	566	Пример 93
26 3	<i>Цис</i> (±)-2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(метилтио)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,65-1,90 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 3,20-3,45 (m, 2H); 3,73 (d, 1H); 3,94 (d, 1H); 4,02 (dd, 1H); 4,43 (m, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 12,13 (s, 1H); 12,66 (s, 1H).	449	Пример 95
26 4	<i>Цис</i> (±)-2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,70 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 3,30-3,45 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); 4,30 (bd, 1H); 7,39 (s, 1H); 8,20 (m, 1H); 12,10 (s, 1H); 12,60 (s, 1H).	481	Пример 96
26 5	<i>Цис</i> (±)2-(3-(бензилокси)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,79 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 3,81 (s, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,46 (m, 2H); 4,71 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,25 (s, 5H); 7,75 (s, 1H); 12,12 (s, 1H); 12,63 (s, 1H).	509	Пример 97

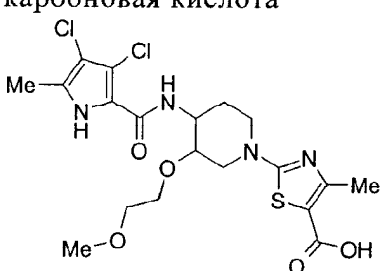


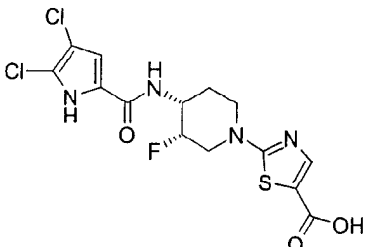
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
26 6	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,76 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 3,44 (t, 1H); 3,87 (s, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,22-4,36 (m, 4H); 7,15 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 12,15 (s, 1H); 12,62 (s, 1H).	457	Пример 98
26 7	<i>Транс</i> (±)2-(3-(бензилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,72 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,63 (dd, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,34 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 12,66 (br s, 1H)	509	Пример 99 и Бензил бромид
26 8	<i>Транс</i> (±)2-(3-(аллилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,67 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,09 (m, 4H), 5,10 (d, 1H), 5,23 (dd, 1H), 5,85 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 11,99 (s, 1H)	459	Пример 99 и аллил бромид
26 9	<i>Транс</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,60 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,90 (m, 1H) 3,99 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,97 (s, 1H)	419	Пример 99
27 0	<i>Транс</i> (±)2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(пиридин-2-илметокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	1,74 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,80 (dd, 2H), 7,41 (brd, 1H), 7,46 (brt, 2H), 7,54 (brd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (brt, 1H), 8,58 (brd, 1H), 11,99 (s, 1H)	510	Пример 99 и 2-хлорметилпиридин

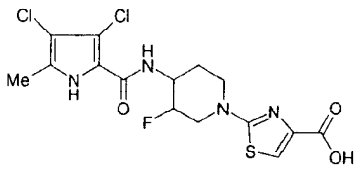
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
27 1	2-((3S,4R)-4-{{(3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,85 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,48 (m 2H); 4,0 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,96 (d, br, 1H); 5,95 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,76 (s, 1H); 11,63 (s, 1H); 12,68 (s, br, 1H)	387	Пример 100
27 2	2-((3S,4R)-4-{{(3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,88 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,31 (m 2H); 3,94 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,90 (d, br, 1H); 5,93 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 11,62 (s, 1H)	387	Пример 101
27 3	2-((3S,4R)-4-{{(3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,88 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,31 (m 2H); 4,19 (m, 1H); 4,46 (m, 2H); 4,97 (d, br, 1H); 5,93 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 11,62 (s, 1H)	437	Пример 102
27 4	2-((3S,4R)-4-{{(3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота	1,80 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,06 (m 2H); 4,40 (m, 2H); 4,71 (m, 1H); 4,90 (d, br, 1H); 5,94 (s, 1H); 7,03 (m, 2H); 7,26 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 11,61 (s, br, 1H)	381	Пример 108
27 5	2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,94 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 3,31 (m 2H); 4,01 (m, 1H); 4,28 (m, 2H); 4,86 (d, br, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 11,73 (s, 1H).	432	Пример 103
27 6	2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота	1,72 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 3,10 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,86 (d, br, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 11,74 (s, br, 1H).	426	Пример 109

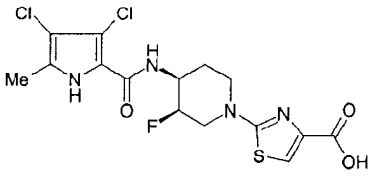


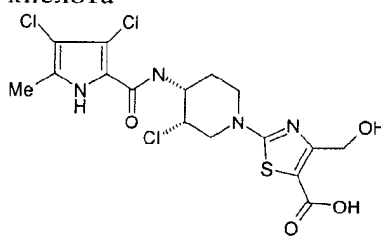
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
27 7	2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,86 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,48 (m 1H); 3,53 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,96 (d, br, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,76 (s, 1H); 12,24 (s, 1H); 12,69 (br, 1H).	466	Пример 104
27 8	2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,85 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,31 (m 2H); 3,95 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,90 (d, br, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 12,39 (s, br, 1H).	466	Пример 105
27 9	2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,86 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,60 (m 2H); 4,04 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,57 (s, 3H); 4,90 (d, br, 1H); 7,32 (d, 1H); 12,25 (s, 1H); 12,78 (br, 1H)	510	Пример 107
28 0	2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота 	1,86 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,07 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,28 (m, 2H); 4,69 (m, 1H); 4,90 (d, br, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,82 (m, 1H); 8,02 (m, 1H); 13,38 (s, br, 1H)	460	Пример 106
28 1	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,74-1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,25-3,42 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,75- 4,00 (m, 2H), 4,20-4,35 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,14 (brs, 1H)	477	Пример 110
28 2	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,74-1,80 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,25-3,42 (пики перекрываются с сигналом H ₂ O), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,86- 3,90 (m, 1H), 4,12-4,35 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 12,13 (brs, 1H), 12,55 (brs, 1H)	477	Пример 111

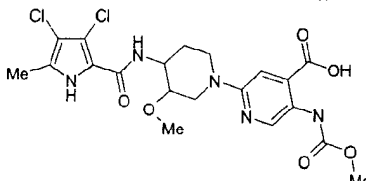
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
28 3	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]изоникотиновая кислота	1,70-1,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,45--3,73 (пики перекрываются с сигналом H ₂ O), 4,20-4,25 (m, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 12,13 (s, 1H)	471	Пример 113
28 4	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,79-1,75 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,27-3,45 (пики перекрываются с сигналом H ₂ O), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 4,24-4,42 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,65 (t, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,48 (brs, 1H)	527	Пример 114
28 5	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,70-1,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,39(s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, скрытый под пиком воды), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 12,14 (s, 1H), 12,38 (brs, 1H)	490	Пример 112
				
28 6	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,62-1,76 (m, 1H), 1,85-2,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,75 (s, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,15-4,36 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 11,82 (s, 1H)	373	Пример 115
28 7	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,62-1,74 (m, 1H), 1,84-2,05 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,96-4,02 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,87(d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 11,65 (s, 1H)	401	Пример 116

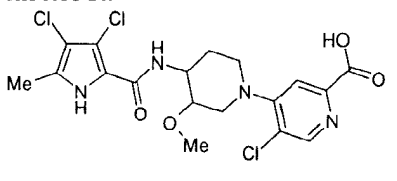
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
28 8	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,68-1,74 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,30-3,54 (пики скрыты под пиком воды), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,10-4,32 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 11,84 (s, 1H)	387	Пример 117
28 9	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,69-1,74 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H, скрытый под пиком воды), 3,51 (dd, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,16-4,31 (m, 2H), 4,87 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 12,48 (brs, 1H), 12,78 (s, 1H)	419	Пример 118
29 0	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4,5-Дихлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	1,64-1,74 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H, скрытый под пиком воды), 3,53 (dd, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,12-4,40 (m, 2H), 4,89 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 12,78 (s, 1H)	405	Пример 119
29 1	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-гидроксипропокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	0,95 (d, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,19-3,36 (m, 6 H, широкие пики), 3,61-3,67 (m, 3 H), 3,94-4,30 (m, сложно интегрировать, так как пики скрыты под пиком воды), 7,16 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 12,11 (s, 1H)	477	Пример 120
29 2	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксипропокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	0,96 (d, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,28-3,67 (сложно интегрировать, так как пики скрыты под пиком воды), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,20-4,45 (m, 2 H), 7,12(d, 1H), 7,72(s, 1H), 12,15 (s, 1H)	491	Пример 121

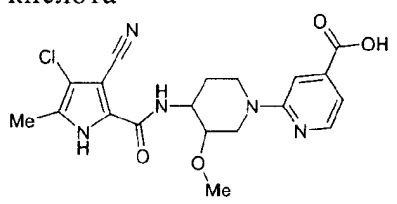
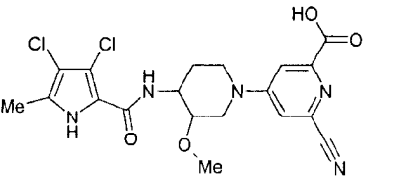
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
29 3	2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,85 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 6H), 4,16 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,72 (t, 2H), 12,23 (s, 1H)	483	Пример 123
29 4	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,85 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 6H), 4,16 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,72 (t, 2H), 12,23 (s, 1H)	483	Пример 122
29 5	<i>Цис</i> (±)2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота 	1,74 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 12,03 (s, 1H)	421	Пример 124
29 6	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,85 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,62-3,81 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 11,84 (s, 1H)	449	Пример 125
29 7	<i>Цис</i> (±) 2-(4-{{(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,47 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 11,22 (s, 1H)	413	Пример 126
29 9	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4- карбоновая кислота	1,74 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 12,03 (s, 1H)	421	Пример 128

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
30 0	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,69 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,83 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 11,29 (s, 1H)	401	Пример 129
30 1	2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота 	1,74 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 12,03 (s, 1H)	421	Пример 130
30 2	<i>Цис</i> (±)2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,87 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 12,15 (s, 1H)	437	Пример 131
30 3	2-{{(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(4-хлор-3-[(<i>E</i>)-(метоксиимино)метил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,86 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,00 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,93 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,14 (s, 1H), 12,66 (s, 1H)	444	Пример 132
30 4	<i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-карбоновая кислота	1,82(m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,43(t, 1H), 7,72 (t, 2H), 12,23 (s, 1H)	489	Пример 133

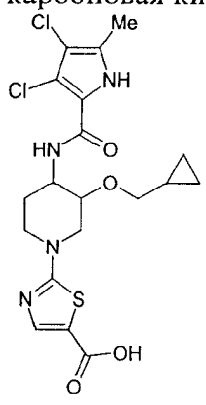
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
30 5	<i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	1,84 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 12,17 (s, 1H)	468	Пример 134
30 6	<i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,72 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,34 (t, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 11,70 (s, 1H)	403	Пример 135
30 7	<i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,83 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 12,15 (s, 1H)	481	Пример 136
30 8	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	1,78 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 5,53 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,64 (t, 2H), 12,15 (s, 1H), 13,47 (s, 1H)	470	Промежуточное соединение 131 и 2-бром-1,3-бензотиазол-7-карбоксилат
30 9	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-нитроизоникотиновая кислота	1,65 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (m), 3,55 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 7,1 (m 2H), 8,9 (s, 1H), 12,2 (s, 1H), 13,9 (s, 1H)	500	Пример 137

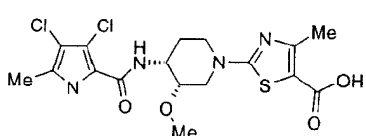
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
31 0	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-[(метоксикарбонил)амино]изоникотиновая кислота</p> 	1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,4-2,5 (m), 3,0-3,2 (m 2H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m 1H), 3,6 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 13,7 (s, 1H)	500	Пример 195
31 1	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-[(метилсульфонил)амино]изоникотиновая кислота</p>	1,7 (m, 2H) 2,2 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,3 –3,5 (m), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).	506	Пример 196
31 2	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метилпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	0,9 (d, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 3,3-3,8 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 12,0 (s, 1H), 12,6 (s, 1H)	431	Пример 138
31 3	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-2-метилпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,3 (d, 1H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m 1H), 4,1 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 12,1 (s, 1H)	417;	Пример 139
31 4	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-6-метилизоникотиновая кислота</p>	0,9 (m, 1H), 1,3 (d, 6H), 1,7, (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).	441	Пример 140

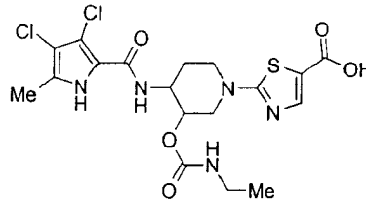
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
31 5	<i>Цис</i> (±)-5-хлор-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоновая кислота 	ЯМР: 1,8, (m, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 12,4 (s, широкий, 1H).	461	Пример 141
31 6	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,85 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3-3,7 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,95 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 12,1 (s, 1H), 12,7 (s, 1H).	451	Пример 142 и Промежуточное соединение 215
31 7	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,2 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1-4,4 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 12,1 (s, 1H).	463	Пример 143
31 8	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,6-1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 12,6 (2s, 2H).	424	Пример 144
31 9	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	ЯМР: 1,6-2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,2-4,4 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 12,6 (s, 1H), 13,5 (s, 1H).	479	Пример 145

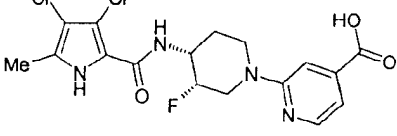
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
32 0	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	ЯМР: 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,0-3,7 (m), 4,2 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 12,6 (s, 1H), 13,5 (s, 1H).	418	Пример 146
32 2	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновая кислота	ЯМР: 1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (t, 1H), 12,7 (s, 1H), 13,5 (s, 1H).	462	Пример 148
32 3	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота	ЯМР: 1,8 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (m), 4,0-4,5 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 12,6 (s, 1H), 13,4 (s, 1H).	406	Пример 149
32 4	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	ЯМР: 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (m), 3,4 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,0-4,2 (m, 4H), 7,3 (s, 1H), 12,3 (s, 1H), 12,9 (s, 1H).	546	Пример 150
32 5	<i>Цис</i> (±)-6-циано-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоновая кислота 	ЯМР: 1,7 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,4 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).	452	Пример 151

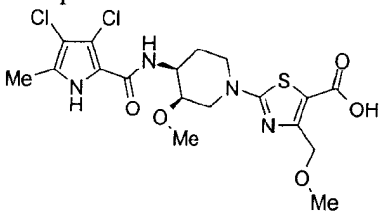
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
32 6	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 7,35(d, 1H), 7,8 (s, 1H), 12,6 (s, 1H) 12,7 (s, 1H).	421	Пример 155
32 7	4-ацетил-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 12,2 (s, 1H), 13,2 (s, 1H).	475	Пример 157
32 8	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,5 (s, 6H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 12,2 (s, 1H).	491	Пример 158
32 9	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)тиено[2,3- <i>d</i>][1,3]тиазол-6-карбоновая кислота	ЯМР: 1,8 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 12,2 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).	489	Пример 159

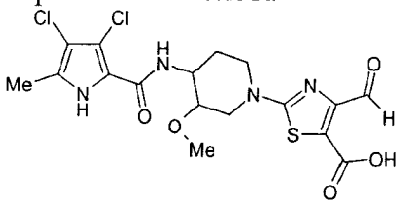
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
33 0	<p><i>Цис</i>(±)-2-(3-(циклопропилметокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p> 	0,10 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,15-3,43 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 12,60 (bs, 1H).	473	Пример 160
33 1	2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(1,3-тиазол-2-илметокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,80 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,40 (d, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,33 (td, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,81-4,99 (dd, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 12,12 (s, 1H), 12,60 (bs, 1H).	515	Пример 161
33 2	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-этоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,05 (t, 3H); 1,74 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,35-3,45 (m, 3H); 3,63-3,73 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 12,16 (s, 1H); 12,55 (br s, 1H).	447, 449	Пример 162
33 3	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-этоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,06 (t, 3H); 1,74 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,27 (m, 4H); 3,42 (m, 1H); 3,62-3,71 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,08-4,21 (перекрывание m, 3H); 4,55 (s, 2H); 6,64 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 12,16 (s, 1H).	435, 437	Пример 163
33 4	2-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,83 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,32 (m, перекрывание водой); 3,50 (dd, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,21-4,31 (m, 2H); 4,93 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 12,11 (s, 1H); 12,44 br s, 1H).	435, 437	Пример 165

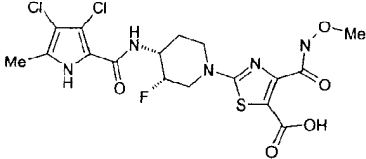
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
33 5	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота Хиральная 	1,72 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 3,26-3,35 (m) перекрывание с водой, 5H); 3,52 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 7,14 (d, 1H); 12,15 (s, 1H); 12,40 (s, 1H).	447, 449	Пример 166
33 7	<i>Транс</i> (±)2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,89 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,24-3,70 (m, 11H [под пиком H ₂ O]), 3,74 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 4,51 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 12,64 (s, 1H)	516	Пример 167
33 8	<i>Цис</i> (±)2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,79 (dq, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,21-3,42 (m, 6H), 3,49-3,72 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 12,69 (s, 1H)	516	Пример 168
33 9	<i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,51 (dq, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,23-3,56 (m, 10H [под пиком H ₂ O]), 3,77 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,32 (q, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,26 (широкий s, 2H)	546	Пример 169

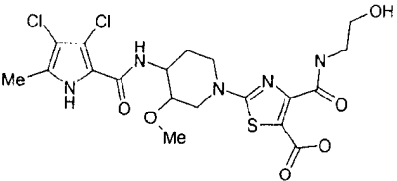
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
34 0	2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-{{(этиламино)карбонил}окси}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	МС (ES) МН ⁺ : 490, 492 для C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S ; ЯМР: 0,96 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,19-3,40 (m, 2H [под пиком H ₂ O]), 3,47 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,84 (широкий s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,46 (s, 1H)	490	Пример 172
34 1	2-(3-{{(аллиламино)карбонил}окси}-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,22 (s, 1H), 1,84 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,78-4,91 (m, 2H), 4,99 (dd, 1H), 5,07 (dd, 1H), 5,52 (широкий s, 1H), 5,73 (m 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (широкий s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,62 (s, 1H)	502	Пример 173
34 2	<i>Цис</i> (±)-4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоновая кислота	1,56 - 1,72 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 3,71 - 3,86 (m, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 6,88 (d, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,97 (d, 1 H) 11,69 (s, 1 H)	393	Пример 177
34 3	<i>Цис</i> (±)-4-(аминокарбонил)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,74 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 4,01 (s, 1 H) 4,25 (s, 3 H) 4,49 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 8,93 (s, 2 H) 12,16 (s, 1 H)	476	Пример 242
34 4	4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоновая кислота	1,81 - 1,95 (m, 2 H) 2,14 - 2,21 (m, 3 H) 3,73 (s, 2 H) 4,26 (t, 2 H) 4,62 (s, 1 H) 4,93 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 8,04 (d, 1 H) 12,30 (s, 1 H)	415	Пример 174

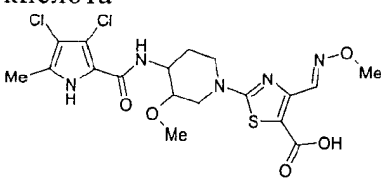
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
34 5	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота 	1,80 (m, 2 H) 2,13 - 2,26 (s, 3 H) 4,14 (dd, 1 H) 4,27 (s, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 4,72 (s, 1 H) 4,84-5,00 (d, 1 H) 7,02 (d, 1H) 7,17 - 7,32 (m, 1 H) 7,66 - 7,78 (m, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 12,11 (s, 1 H)	415	Пример 179
34 6	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,85 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,50-3,64 (dd, 1 H) 3,98 (s, 1 H) 4,32 (s, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 4,88-5,04 (d, 1 H) 7,29 (d, 1 H) 12,12 (s, 1 H) 12,79 (s, 1 H)	465	Пример 180
34 7	4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота	2,00 (s, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 3,33 (s, 1 H) 3,78 (d, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 4,32- 4,42 (m, 1 H) 4,95-5,11 (d, 1 H) 7,34 (d, 1 H) 7,60 (s, 2 H) 7,69 (t, 1 H) 7,84 (t, 1H) 8,08 - 8,22 (m, 2 H) 12,15 (s, 1 H)	465	Пример 181
34 8	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота	1,57 (d, 1 H) 1,86 (d, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 3,04 - 3,18 (m, 2 H) 3,19 - 3,25 (s, 3 H) 3,49 (s, 1 H) 4,19 (s, 1 H) 4,21 (d, 1 H) 4,55 (d, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 8,22 (d, 1 H) 11,62 (s, 1 H) 13,39 (s, 1 H)	393	Пример 182
34 9	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,68 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,33 (m, 5 H) 3,48 (s, 1 H) 3,85 (s, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H)	477	Пример 183

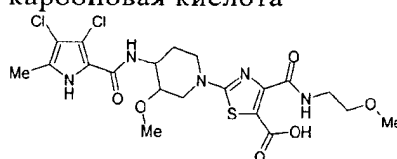
Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
35 0	2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	1,68 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,25 (m, 2H) 3,30 (s, 3 H) 3,48 (s, 1 H) 3,84 (s, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 7,09 (d, 1 H) 12,09 (s, 1 H)	477	Пример 184
35 1	<i>Цис</i> (±)-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота	1,68 (s, 1 H) 1,77 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 3,21 (s, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 4,02 (s, 1 H) 4,28 (s, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,61 (s, 2 H) 12,13 (s, 1 H)	471	Пример 185
35 2	4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-6-[[диметиламино]карбонил]пиридин-2-карбоновая кислота	1,71 - 1,86 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,93 - 3,04 (m, 3 H) 3,04 - 3,15 (m, 3 H) 3,80 - 3,96 (m, 1 H) 4,08 (s, 1 H) 4,28 - 4,43 (m, 2 H) 4,77 (s, 1 H) 4,94 (s, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 7,10 (d, 1 H) 7,58 (d, 1 H) 9,33 (s, 2 H)	486	Пример 187
35 3	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4,5-дикарбоновая кислота	1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,33 (s, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 3,92 (s, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 12,14 (s, 1 H)	477	Пример 175
35 4	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4,5-дикарбоновая кислота	1,85 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,33 (s, 1 H) 3,60 (s, 1 H) 3,99 (s, 1 H) 4,31 (s, 2 H) 4,88 - 5,04 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H)	465	Пример 176

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
35 5	<i>Цис(±)</i> -2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-формил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,17 (s, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,25 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 12,15 (s, 1 H)	461	Пример 252
35 6	<i>Цис(±)</i> -2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[диметиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,69 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 2,82 - 2,88 (m, 3 H) 3,22 (s, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 3,32 (s, 1 H) 3,48 (d, 1 H) 3,81 (s, 1 H) 4,21 (s, 2 H) 7,09 (d, 1 H) 12,03 - 12,13 (m, 1 H) 12,68 (s, 1 H)	504	Пример 203
35 7	<i>Цис(±)</i> -2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,53 (d, 6 H) 3,60 (d, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,14 (d, 1 H) 12,13 (s, 1 H) 12,81 (s, 1 H)	546	Пример 204
35 8	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,84 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,16 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,52 - 3,64 (m, 5 H) 3,96 (s, 1 H) 4,29 (s, 2 H) 4,37 (s, 1 H) 4,87-5,04 (d, 1 H) 7,26 (d, 1 H) 12,07 (s, 2 H)	534	Пример 205
35 9	трифторацетат <i>Цис(±)</i> -2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(метоксиамино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты	1,79 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 3,64 (s, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 4,03 (s, 1 H) 4,25 (s, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	506	Пример 206

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
36 0	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-[[метоксиамино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	1,83 - 1,92 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,50 -3,63 (dd, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 4,11 (s, 1 H) 4,30 (s, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 4,90-5,07 (s, 1 H) 7,29 (d, 1 H) 12,11 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H)	494	Пример 207
36 1	<i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-илкарбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,51 (s, 3 H) 1,57 (s, 1 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,07 - 3,17 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,54 (d, 2 H) 3,87 (s, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 12,76 (s, 1 H)	544	Пример 208
36 2	4-(аминокарбонил)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,74 (d, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,32 (s, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 4,25 (s, 2 H) 4,49 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	476	Пример 243
36 3	4-(аминокарбонил)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,84 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,19 (s, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,24 (s, 2 H) 4,86-5,02 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 12,12 (s, 1 H)	464	Пример 244
36 4	трифторацетат <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-[[2-гидроксиэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (соль)	1,60 - 1,73 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,14 - 3,25 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,41 (t, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,19 (s, 2 H) 7,09 (d, 1 H) 9,66 (t, 1 H) 12,09 (s, 1 H)	520	Пример 212

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
36 5	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидроксиэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,69 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,25 (s, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,43 - 3,53 (m, 2 H) 4,03 (s, 1 H) 4,23 (s, 2 H) 4,80 (s, 1 H) 7,07 - 7,22 (m, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H)	520	Пример 212
				
36 6	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-5-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	1,84 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 3,31 (s, 1 H) 3,40 (s, 1 H) 3,61 (s, 1 H) 3,98 (s, 1 H) 4,29 (s, 1 H) 4,87-5,03 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H)	478	Пример 211
36 7	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,87 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,53 (s, 1 H) 4,13 (s, 1 H) 4,30 (s, 1 H) 4,43 (s, 2 H) 4,91-5,07 (d, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 12,11 (s, 1 H)	478	Пример 211
36 8	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(гидроксиимино)метил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,91 (q, 1 H) 3,03 (d, 1 H) 3,35 - 3,38 (m, 3 H) 3,53 (s, 1 H) 3,93 (s, 1 H) 4,03 (d, 1 H) 4,23 (s, 1 H) 7,20 (d, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H)	476	Пример 355
36 9	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,70 - 1,82 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,32 (s, 3H) 3,38 (s, 3 H) 3,41 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 4,09 (s, 1 H) 4,29 (d, 2 H) 4,46 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	490	Пример 214

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
37 0	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(<i>E</i>)-(метоксиимино)метил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p> 	1,69 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,49 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,96 (s, 2 H) 4,21 (s, 2 H) 7,10 (d, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H)	490	Пример 251
37 1	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(морфолин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,61 - 1,71 (m, 2 H) 2,10 - 2,14 (m, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,47 (d, 1 H) 3,58 (s, 4 H) 3,67 - 3,80 (m, 2 H) 3,84 (d, 2 H) 4,19 (t, 2 H) 7,10 (d, 1 H) 12,12 (s, 1 H)	532	Пример 246
37 2	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(дифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,60 - 1,74 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,27 (s, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 3,34 (s, 1 H) 3,49 (s, 1 H) 3,87 (s, 1 H) 4,21 (s, 2 H) 7,10 (d, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H)	483	Пример 253
37 3	<p><i>Цис</i>(±)-4-[(<i>трет</i>-бутиламино)метил]-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,26 (s, 9 H) 1,72 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,32 (m, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,52 (s, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,18 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 12,18 (s, 1 H)	518	Пример 247
37 4	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидрокси-1-метилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,11 - 1,20 (m, 3 H) 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,48 (d, 3 H) 3,57 (s, 1 H) 4,04 (s, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 4,91 (s, 2 H) 7,17 (d, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	534	Пример 216

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИБ
37 5	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p> 	1,79 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 3,23 - 3,28 (m, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,42 (s, 2 H) 3,46 - 3,52 (m, 2 H) 3,57 (s, 1 H) 4,30 (d, 2 H) 7,17 (d, <i>J</i> =8,48 Гц, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	534	Пример 215
37 6	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-{{(2-гидроксипропил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота</p>	1,06 (d, 3 H) 1,69 - 1,79 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 3,71 (s, 1 H) 3,94 (s, 1 H) 4,25 (s, 3 H) 4,79 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	534	Пример 217
37 7	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидроксипропил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,06 (dd, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,24 (s, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,43 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,83 (s, 1 H) 4,05 (s, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 4,90 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	534	Пример 217
37 8	<p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(пиперидин-1-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота</p>	1,69 (s, 6 H) 2,18 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,40 (m, 3H) 3,54 (s, 5 H) 4,24 (s, 4 H) 7,14 (d, 1H) 12,16 (s, 1H)	530	Пример 248
37 9	<p>2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота</p>	1,75 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,17 (d, 1 H) 3,27 (s, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,54 (s, 1 H) 3,85 (s, 1 H) 4,21 (d, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 12,57 (s, 1 H)	433	Пример 192

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
38 0	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,73 (d, 3 H) 2,07 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 2,95 (s, 2 H) 3,26 (s, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,53 (s, 1 H) 3,85 (s, 1 H) 4,15 (s, 4 H) 4,35 (s, 1 H) 5,20 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	532	Пример 249
38 1	4-{{[(1-карбоксициклопропил)амино]карбонил}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,25 (s, 2 H) 1,48 (s, 2 H) 1,75 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,39 (s, 4 H) 3,56 (s, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 4,42 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 9,80 (s, 1 H) 12,15 (s, 1 H) 12,78 (s, 1 H) 16,05 (s, 1 H)	560	Пример 402

Пример 382

Цис(±)-5-(аминокарбонил)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

Раствор 55 мг (23 ммоль) Цис(±)-3,4-дихлор-*N*-[3-метоксипиперидин-4-ил]-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксамид (Промежуточное соединение 50), 55 мг (0,23 ммоль) этил 5-(аминокарбонил)-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 220) и 33 мг (0,23 ммоль) K₂CO₃ в 3 мл NMP нагревали при 150 °C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Добавляли воду (0,1 мл) и смесь нагревали при 150 °C дополнительно в течение часа. Раствор разводили водой и подкисляли с помощью 1 н. HCl, затем два раза экстрагировали с помощью EtOAc. EtOAc экстракты промывали соляным раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая твердое вещество, которое растирали в порошок с MeOH, получая 41 мг белого твердого вещества. MS (ES) MH⁺: 479 для C₁₇H₁₉Cl₂N₅O₅S; ЯМР: 1,75 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s), 3,5 (s, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 7,15 (d 1H), 7,8 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

Пример 383

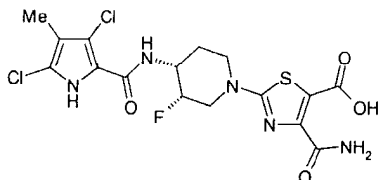
Цис(±)-5-(аминокарбонил)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота

Смесь 85 мг (0,17 ммоль) Цис(±)-этил 5-(аминокарбонил)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотината (Пример 198) и 86 мг (0,50 ммоль) Ва(ОН)₂ в 3 мл MeOH и 2 мл воды нагревали при 120 °С в течение 1 часа. Смесь подкисляли приблизительно до pH = 4 с помощью 1 н. HCl и четыре раза экстрагировали с помощью EtOAc. EtOAc концентрировали и остаток очищали путем ВДЖХ с обращенной фазой (20-40% CH₃CN градиент в воде с 0,1% ТФК), получая 8 мг продукта в виде белого твердого вещества. МС (ES) МН⁺: 470 для C₁₉H₂₁Cl₂N₅O₅; ЯМР: 1,5-1,8, (m, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,2-4,5 (m, 2H), 4,9 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

Примеры 384-385

Следующие Примеры синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному в примере 383, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
384	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-{{(2-морфолин-4-илэтил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	ЯМР: 1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 3,5-4,0 (m, 8H), 4,0-4,4 (m, 3H), 5,0 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 9,5 (s, 1H), 12,6 (s, 1H).	МС (ES) МН ⁺ : 577 для C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ FN ₆ O ₅ S	Промежуточное соединение 138

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
385	4-(аминокарбонил)-2- ((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4- метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3- фторпиперидин-1-ил)-1,3- тиазол-5-карбоновая кислота 	ЯМР: 1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 3,5-4,0 (m, 8H), 4,0-4,4 (m, 3H), 5,0 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 9,5 (s, 1H), 12,6 (s, 1H).	МС (ES) МН ⁺ : 464 для C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S	Пример 202

Пример 386

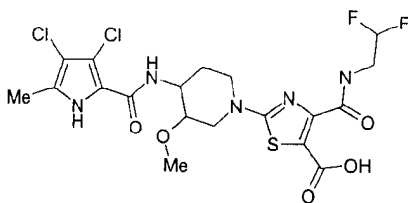
2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота

К суспензии/раствору этил 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(метиламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,078 г, 0,15 ммоль, Пример 218) в метаноле (2 мл) добавляли гидроксид бария (0,052 г, 0,30 ммоль) и воду (0,5 мл). После перемешивания в течение нескольких часов реакция завершалась. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl и после этого концентрировали для удаления метанола. Остаток экстрагировали EtOAc (x3), высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая белое твердое вещество (0,059 г). МС (ES) М+Н⁺: 490 для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₅S; ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 4,02 (s, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 4,40 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 12,15 (s, 1 H)

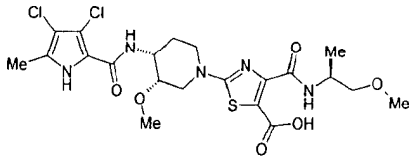
Примеры 387-412

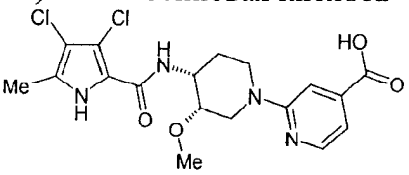
Следующие Примеры готовили с помощью методики, описанной в Примере 386, из указанных исходных веществ (ИВ).

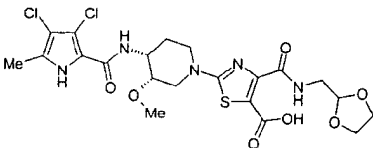
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
387	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[2-метоксиэтил)амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 534 для C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,72 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,51 (s, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 13,18 (s, 1 H)	Пример 219
388	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(((1 <i>S</i>)-2-гидрокси-1-метилэтил)амино)карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 534 для C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,19 (s, 3 H) 1,77 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,47 (s, 3 H) 3,58 (s, 1 H) 4,04 (s, 1 H) 4,29 (s, 2 H) 4,91 (s, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 8,79 - 8,94 (m, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 220
389	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(((1 <i>R</i>)-2-гидрокси-1-метилэтил)амино)карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 534 для C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Пример 221
390	Дис(±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[2,2-дифторэтил)амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 540 для C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,44 (s, 1 H) 3,57 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,10 (s, 1 H) 4,27 (d, 2 H) 4,43 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 15,77 (s, 1 H)	Пример 222



Пр.	Соединение	Данные	ИВ
391	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[[изоксазол-3-иламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) MH^+ : 543 для $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_6S$; ЯМР: 1,74 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,22 (s, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,52 (s, 1 H) 3,88 (s, 1 H) 4,24 (s, 2 H) 6,99 (d, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 223
392	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(3 <i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-иламино)карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) MH^+ : 546 для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 1,76 (s, 3 H) 1,94 - 2,08 (m, 1 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,44 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,63 - 3,76 (m, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 4,12 (s, 1 H) 4,26 (s, 1 H) 4,51 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 9,17 (d, 1 H) 12,15 (s, 1 H) 15,97 (s, 1 H)	Пример 224
393	<i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({{(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{22}Cl_2FN_5O_5S$; ЯМР: 1,23 (dd, 2 H) 1,75 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,87 (s, 1 H) 3,37 (d, 3 H) 3,42 (s, 1 H) 3,56 (s, 2 H) 4,10 (s, 1 H) 4,26 (s, 3 H) 4,45 (s, 1 H) 4,73 (d, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 9,29 (dd, 1 H) 12,15 (s, 2 H) 16,02 (d, 1 H)	Пример 225
394	4-(азидометил)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) MH^+ : 488 для $C_{17}H_{19}Cl_2N_7O_4S$; ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 5 H) 3,56 (s, 1 H) 3,92 (s, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 4,54 (d, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 12,97 (s, 1 H)	Пример 254

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
395	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(((1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилэтил)амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	МС (ES) МН ⁺ : 548 для C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,18 (d, 3 H) 1,76 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,49 (s, 2 H) 3,57 (s, 1 H) 4,06 (s, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 16,33 (s, 1H)	Пример 226
396	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-[(проп-2-ин-1-иламино)карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 514 для C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,26 (s, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,57 (s, 2 H) 4,10 (d, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,17 (d, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 15,96 (s, 1 H)	Пример 227
397	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 548 для C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,29 (s, 6 H) 1,73 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,37 (m, 6 H) 3,46 (s, 2 H) 3,54 (s, 1 H) 3,91 (s, 1 H) 4,23 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 12,19 (s, 1 H)	Пример 228
398	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(3 <i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-иламино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 546 для C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,23 (s, 1 H) 1,76 (s, 2 H) 2,00 (d, 1 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 6 H) 3,43 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,64 - 3,77 (m, 2 H) 3,79 - 3,94 (m, 2 H) 4,26 (s, 1 H) 4,51 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 15,98 (s, 1 H)	Пример 224

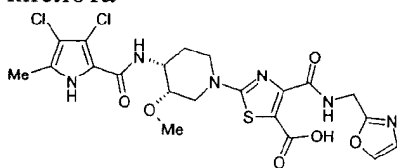
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
399	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 534 для C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,21 (d, 1 H) 1,40 (s, 1 H) 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,85 (s, 1 H) 3,38 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 4,26 (s, 1 H) 4,74-4,97 (d, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 9,27 (d, 1 H) 12,16 (s, 2 H) 16,01 (s, 2 H)	Пример 229
400	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотиновая кислота 	МС (ES) МН ⁺ : 427 для C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ ЯМР: 1,72 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,13 (d, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,49 (s, 1 H) 4,17 - 4,31 (m, 2 H) 4,68 (d, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 8,22 (d, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 13,39 (s, 1 H)	Пример 193
401	4-[(циклопропиламино)карбонил]-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 516 для C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; ЯМР: 0,77 (d, 2 H) 0,80 (s, 2 H) 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,86 - 2,99 (m, 1 H) 3,30 (s, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 4,16 (s, 1 H) 4,26 (d, 2 H) 4,41 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 12,15 (s, 1 H)	Пример 231
402	1-({[2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-4-ил]карбонил}амино)циклопропанкарбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 574 для C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₇ S;	Пример 230
403	4-{{(1-карбокси-2-гидроксиэтил)амино}карбонил}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 564 для C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₈ S; ЯМР: 1,78 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 3,47 (s, 2 H) 3,59 (s, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 15,97 (s, 1 H)	Пример 233

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	404 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-4-[[[(2-морфолин-4-илэтил)амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 589 для C ₂₃ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,14 (d, 2 H) 3,39 (s, 4 H) 3,57 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,78 (s, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,18 (d, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 12,21 (s, 1 H)	Пример 234
15 20	405 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-4-[[[(1,3-диоксолан-2-илметил)амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота 	МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₇ S; ЯМР: 1,77 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,39 (s, 9 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 3,58 (s, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 3,89 - 3,97 (m, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 5,05 (t, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 9,39 (t, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 16,20 (s, 1 H)	Пример 235
25 30	406 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-4-[[[(пиридин-2-илметил)амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 567 для C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; ЯМР: 1,77 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,40 (s, 3 H) 3,58 (s, 2 H) 4,28 (s, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,97 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H) 16,14 (s, 1 H)	Пример 237
35 40	407 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]-4-[[[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]амино]карбонил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 601 для C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; ЯМР: 1,71 (s, 1 H) 1,74 (d, 3 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,20 - 2,27 (m, 2 H) 3,19 - 3,35 (m, 11 H) 3,39 (s, 4 H) 3,56 (s, 1 H) 4,20 - 4,34 (m, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 9,45 (t, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 236

45

50

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
408	Цис(±)-4-[циано(морфолин-4-ил)метил]-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 557 для C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; ЯМР: 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,39 (s, 2 H) 3,43 (s, 5 H) 3,59 (s, 4 H) 3,80 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,44 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 12,15 (s, 1 H)	Пример 255
409	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{[2-(метилсульфонил)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 582 для C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₇ S ₂ ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,38 (s, 5 H) 3,44 (t, 3 H) 3,57 (s, 1 H) 3,68 - 3,81 (m, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 9,45 - 9,56 (m, 1 H) 12,15 (s, 1 H)	Пример 256
410	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{[(1,3-оксазол-2-илметил)амино]карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 557 для C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,45 (s, 1 H) 3,57 (s, 1 H) 4,26 (d, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 15,92 (s, 1 H)	Пример 239
411	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{[2-фторэтил]амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 522 для C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; ЯМР: 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 4 H) 3,45 (s, 1 H) 3,58 (s, 2 H) 3,68 (s, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 4,47 - 4,54 (m, 1 H) 4,67 (t, 1 H) 7,26 (d, <i>J</i> =8,29 Гц, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 12,29 (s, 1 H) 16,19 (s, 1 H)	Пример 240



Пр.	Соединение	Данные	ИВ
412	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-гидрокси-2-метилпропил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 548 для C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,11 (d, 6 H) 1,77 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,57 (s, 1 H) 4,29 (s, 1 H) 4,76 (s, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H)	Пример 241

Пример 413

4-{{(1-цианоциклопропил)амино}карбонил}-2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота

К раствору этил 4-{{(1-цианоциклопропил)амино}карбонил}-2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (0,09 г, 0,16 ммоль, Пример 230) в метаноле (2 мл) добавляли карбонат калия (0,022 г, 0,16 ммоль) и воду (0,5 мл). После нагревания под воздействием микроволн в течение 30 минут при 80°, реакция завершалась согласно анализу с помощью ЖХМС. Реакционную смесь разводили водой и подкисляли с помощью 1*n*. HCl. После концентрирования для удаления метанола, полученный белый осадок фильтровали, промывали водой и высушивали (0,071 г). МС (ES) М⁺Н⁺: 541 для C₂₁H₂₂Cl₂N₆O₅S; ЯМР: 1,33 - 1,41 (m, 2 H) 1,64 (s, 2 H) 1,75 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,37 (s, 3H) 3,43 (s, 1 H) 3,57 (s, 1 H) 4,08 (s, 1 H) 4,27 (d, 2 H) 4,40 (s, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 9,87 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)

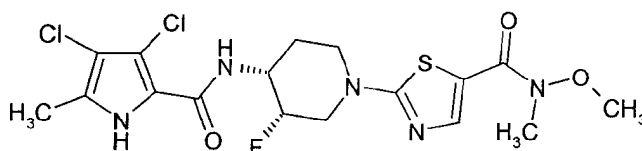
Пример 414

Следующий Пример готовили с помощью методики, описанной в Примере 413, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
414	4-{{(1-циано-1-метилэтил)амино}карбонил}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 543 для C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; ЯМР: 1,68 (s, 6 H) 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 4 H) 3,44 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 4,11 (s, 1 H) 4,25 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H)	Пример 232

Пример 415

2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-*N*-метокси-*N*-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (10 мг, 0,024 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (10 мл), добавляли НАТУ (9,1 мг, 0,024 ммоль), триэтиламин (7,27 мг, 0,072 ммоль) и *N*,*O*-диметилгидроксиамин (4,65 мг, 0,048 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем вливали в холодную воду (30 мл), осадок фильтровали, промывали водой и собирали в виде желательного продукта (не совсем белое твердое вещество, 10 мг).

МС (ESP): 465 (МН⁺) для C₁₇H₂₀Cl₂FN₅O₃S

ЯМР (CDCl₃) □: 1,87 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,07 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,96 (d, br, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 12,09 (s, 1H).

Следующее соединение получали согласно методике, описанной в Примере 415 из Примера 334 и *N*-метоксиамингидрохлорида.

Пример 416

2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метокси-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид

МС (ES) MH^+ : 476 для $C_{18}H_{23}Cl_2N_5O_4S$; ЯМР: 1,66-1,79 (m, 1H), 2,17(s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,20-3,35 (m, скрытый под пиком воды), 3,35 (s, 3H), 33,50-3,55 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,15-4,31 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 10,79 (s, 1H), 12,14 (s, 1H)

Пример 417

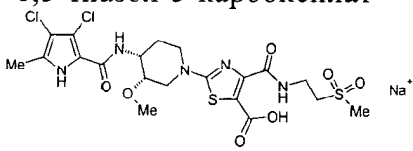
натрий 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Гидроксид натрия (0,056 мл, 0,056 ммоль, Асгос 1 н.) добавляли к суспензии 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (0,03 г, 0,056 ммоль, Пример 387) в метаноле (5 мл). После перемешивания в течение пяти минут реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь концентрировали и полученное белое твердое вещество высушивали в течение ночи (0,030 г). МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{24}Cl_2N_5O_6SNa$; ЯМР: 1,73 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,32 (s, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,51 (s, 1 H) 3,84 (s, 1 H) 4,22 (d, 2 H) 7,17 (d, 1 H) 12,17 (s, 1 H) 13,26 (s, 1 H)

Примеры 419-423

Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 417, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
419	натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилэтил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 548 для $C_{21}H_{26}Cl_2N_5O_6SNa$ ЯМР: 1,04 - 1,15 (m, 3 H) 1,71 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,36 (s, 4 H) 3,50 (s, 1 H) 3,87 (d, 1 H) 3,99 (dt, 1 H) 4,11 (s, 1 H) 4,22 (s, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 13,17 (d, 1 H)	Пример 395

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
420	натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилэтил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 582 для C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₅ O ₇ S ₂ Na ЯМР: 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,47 - 3,60 (m, 3 H) 3,85 (s, 1 H) 4,10 (s, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 7,17 (d, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 13,71 (s, 1 H)	Пример 409
421	натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1,3-оксазол-2-илметил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 556 для C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₆ O ₆ SNa ЯМР: 1,71 (d, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 3,09 - 3,24 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,49 (s, 1 H) 3,84 (s, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 4,48 (d, 2 H) 7,12 (s, 12 H) 7,18 (d, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H) 13,95 - 14,07 (m, 1 H)	Пример 410
422	натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 534 для C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ FN ₅ O ₅ SNa	Пример 399
423	Натрий-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 435,437 для C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; ЯМР: 1,77-1,79 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,25-3,27 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,83 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,13 (br d, 1H)	Пример 42

Пример 424

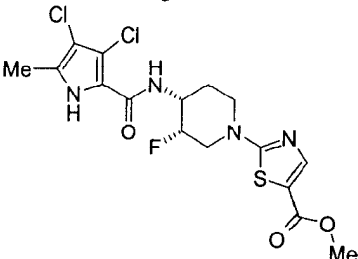
N-этилэтанаминий 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Диэтиламин (0,0058 мл, 0,056 ммоль, Aldrich) добавляли к суспензии 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-

метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (0,03 г, 0,056 ммоль, Пример 387) в метаноле (5 мл). После перемешивания в течение пяти минут, добавляли метиленхлорид пока раствор не становился гомогенным. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество высушивали в течение ночи (0,024 г). МС (ES) МН⁺: 534 для C₂₄H₃₇Cl₂N₆O₆S; ЯМР: 1,16 (t, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,91 (q, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,32 (s, 4 H) 3,37 (s, 3 H) 3,42 (d, 2 H) 3,53 (s, 1 H) 3,94 (s, 1 H) 4,22 (s, 2 H) 7,17 (d, 1 H)

Пример 425

Следующее соединение синтезировали согласно методике, описанной для Примера 424.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
425	<p><i>N</i>-этилэтанаминий -2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат</p> 	<p>МС (ES) МН⁺: 435,437 для C₁₆H₁₇Cl₂FN₄O₃S; ЯМР: 1,14 (t, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,61 (d, 1H)</p>	Пример 42

Пример 426

Калий 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Водный раствор гидроксида калия (0,1 М, 4,75 мл, 0,475 ммоль) добавляли к раствору 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (Пример 42, 200 мг, 0,475 ммоль) в метаноле (35 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и после этого концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенную соль (230 мг). Соль растворяли в ацетоне/воде (50 мл; 48:2) и ацетон медленно добавляли к перемешиваемой смеси до тех пор, пока

она не ставилась мутной. Продолжали перемешивать и дополнительно добавляли ацетон очень медленно в течение 20 мин. Смесь хранили при 4 °С в течение

5
ночи. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали на воздухе в течение 24 часов, получая соль (160 мг).

МС (ESP): 421 (М+Н) для C₁₅H₁₅Cl₂FN₄O₃S

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,75 (d, 1H); 2,04 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,34 (m, 2H); 3,75 (d, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,39 (t, 1H); 4,83 (d, 1H); 7,17 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 14,12 (s, 1H).

10

15 Пример 427

1,3-Дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминий 2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

20

Трометамин (43 мг, 0,36 ммоль), 2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (Пример 42, 150 мг, 0,36 ммоль), метанол (50 мл) и воду (5 мл)

25

объединяли и перемешивали при 60 °С до тех пор, пока смесь не превращалась в гомогенный раствор (30 мин). Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную соль (80 мг)

30

растворяли в этилацетате/ метаноле (8 мл; 50:50) и этилацетат медленно добавляли к перемешиваемому раствору до тех пор, пока он не становился мутным. Продолжали перемешивать и к смеси медленно дополнительно

35

добавляли этилацетат (~15 мл). Смесь хранили при 4 °С в течение ночи.

Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали на воздухе в течение 24 часов, получая соль (64 мг).

40

МС (ESP): 421 (М+Н) для C₁₅H₁₅Cl₂FN₄O₃S

¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄)δ: 2,00 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 3,30-3,55 (m, 2H); 3,67 (s, 6H); 4,10 (d, 1H); 4,35 (m, 2H); 4,90 (d, 1H); 7,57 (s, 1H).

45

Пример 428

Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 1, из исходных веществ (ИВ), указанных в нижеприведенной таблице.

50

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
428	метил 2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-3-фтор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	<p>МС (ESP): 419 (MH⁺) для C₁₆H₁₇ClF₂N₄O₃S</p> <p>¹H-ЯМР (CDCl₃) □: 1,96 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 3,37 (m 2H); 3,84 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,87 (d, br, 1H); 6,21 (m, 1H); 7,87 (s, 1H); 9,35 (s, br, 1H);</p> <p>¹⁹F-ЯМР (CDCl₃) □: - 158(s)</p>	Промежуточное соединение 261

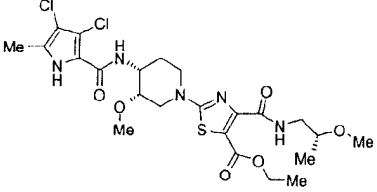
Пример 429

Следующие Примеры синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному в примере 35, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
429	2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-3-фтор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	<p>1,85 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,31 (m 2H); 4,0 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,90 (d, br, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 11,95 (s, br, 1H);</p> <p>¹⁹F-ЯМР (CDCl₃) □: - 158(s)ppm</p>	405	Пример 428

Пример 430-433

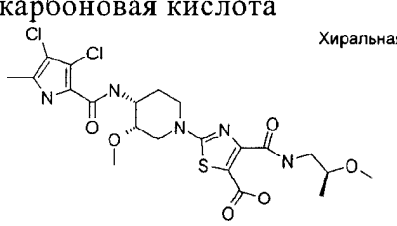
Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 1, из исходных веществ (ИВ), указанных в нижеприведенной таблице.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15	430 Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(2 <i>R</i>)-2-метоксипропил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) МН: 575 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,08 (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,14- 3,19 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (brs, 1H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 12,16 (s, 1H)	Пример 191 и Промежуточное соединение 1725-162
20 25	431 Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(2 <i>S</i>)-2-метоксипропил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН: 575 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,09 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,15- 3,21 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,54 (brs, 1H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 12,16 (s, 1H)	Пример 191 и (2 <i>S</i>)-2-метоксипропан-1-амин гидрохлорид (1725-163)
30 35	432 Этил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилэтил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 576 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,08 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,14- 3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (brs, 1H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 12,15 (s, 1H)	Пример 191 и (2 <i>R</i>)-1-метоксипропан-2-амин гидрохлорид (1725-177)
40 45	433 Цис(±)-метил 2-(3-азидо-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	1,8 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,24 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).	Промежуточное соединение 272 и метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Примеры 434-437

50

Следующие Примеры синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному в примере 35, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	ЯМР	m/z	ИВ
43 4	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(2 <i>R</i>)-2-метоксипропил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,07 (d, 3H), 1,70-1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,55 (brs, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,45 (brs, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 12,13 (s, 1H), 16,30 (s, 1H)	546	Пример 430
43 5	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(2 <i>S</i>)-2-метоксипропил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота  Хиральная	1,16 (d, 3H), 1,70-1,76 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,55 (brs, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,45 (brs, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 12,14 (s, 1H), 16,31 (s, 1H)	546	Пример 431
43 6	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилэтил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	1,16 (d, 3H), 1,70-1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,55 (brs, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,45 (brs, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 12,14 (s, 1H), 16,31 (s, 1H)	547	Пример 432
43 7	Цис(±)-2-(3-азидо-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	,8 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,24 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 12,7 (S, 1H)	444	Пример 433

Примеры 438-440

50

Следующие Примеры получали с помощью методики, описанной в примере 417, из указанных исходных веществ (ИВ)

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
438	натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({(2 <i>R</i>)-2-метоксипропил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 547 для C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,07 (d, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,10-3,19 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,47 (brs, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 12,16 (brs, 1H), 13,22 (d, 1H)	Пример 434
439	Натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({(2 <i>S</i>)-2-метоксипропил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 547 для C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,07 (d, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,49 (brs, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 12,15 (brs, 1H), 13,22 (d, 1H)	Пример 435
440	Натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилэтил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 547 для C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; ЯМР: 1,07 (d, 3H), 1,65-1,73 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,49 (brs, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 12,18 (brs, 1H), 13,19 (d, 1H)	Пример 436

Получение исходных веществ: Промежуточные соединения 83-278

Промежуточное соединение 83

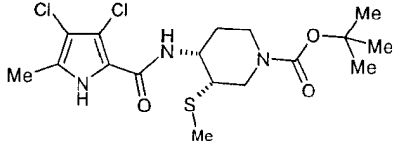
Цис(±)-этил (4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

Раствор 167 мг (0,9 ммоль) Цис(±)-этил (4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 152), 235 мкл (1,25 ммоль)

диизопропилэтиламина и 280 мг (1,35) 3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбонил хлорида (Промежуточное соединение 202) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разводили EtOAc и промывали водный Na₂CO₃ и соляным раствором. При осуществлении высушивания MgSO₄ и удалении растворителя получали масло, которое очищали с помощью хроматографии (100% CH₂Cl₂ с последующим элюированием градиентом до 100% EtOAc), получая 145 мг продукта. МС (ES) (MН⁺): 362 для C₁₅H₂₁Cl₂N₃O₃; ЯМР (d₆-DMCO): 0,8 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 12,0 (s, 1H).

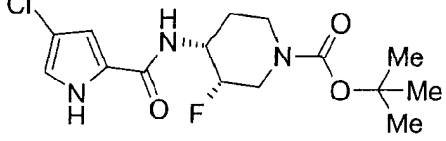
Промежуточные соединения 84-114

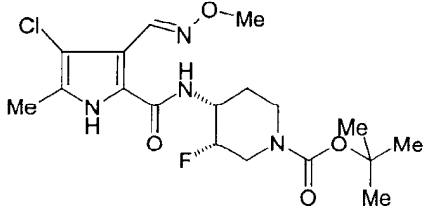
Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 37 или Промежуточного соединения 83, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

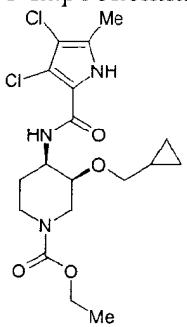
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
84	Цис(±)- <i>трет</i> -бутил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-[(метилтио)метил]пиперидин-1-карбоксилат	Н/Д	Промежуточное соединение 72
85	Цис(±)- <i>трет</i> -бутил-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(метилтио)пиперидин-1-карбоксилат 	МС (ESP): 420,1 (M- H) для C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃ S; ЯМР: 1,40 (s, 9H); 1,45-1,70 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,80-3,20 (m, 2H); 3,31 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 4,30 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 12,13 (s, 1H)	Промежуточное соединение 184 и Промежуточное соединение 1

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	86 <i>Цис</i> (±)-этил 3-(бензилокси)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> - пиррол-2- ил)карбонил]амино}пиперидин- 1-карбоксилат	МС (ESP): 454 (M+H) для C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,20 (q, 3H); 1,70 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,68 (s, 1H); 4,00 (m, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 4,70 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,30 (m, 5H); 12,06 (s, 1H).	Промежуточное соединение 158 и Промежуточное соединение 1
15 20	87 <i>Цис</i> (±)-этил 4- {[(3,4-дихлор-5- метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-3-(проп-2- ин-1-илокси)пиперидин-1- карбоксилат	МС (ESP): 424 (M+Na) для C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃)δ: 1,27 (t, 3H); 1,79 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,40 (t, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,10- 4,55 (m, 7H); 7,25 (m, 1H); 9,53 (s, 1H).	Промежуточное соединение 256 и Промежуточное соединение 1
25 30	88 <i>Транс</i> -(±) <i>трет</i> -бутил 4- {[(3,4- дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол- 2 <i>yl</i>)карбонил]амино}3- гидроксипиперидин-1- карбоксилат	МС (ES) MН ⁺ : 392 для C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,45 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,67 (dd, 1H), 2,84 (brt, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 6,75 (brd, 1H), 10,06 (br s, 1H)	Промежуточное соединение 185 и Промежуточное соединение 1
35 40	89 <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- {[(3-хлор- 5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}- 3-фторпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MН ⁺ : 360 для C ₁₆ H ₂₃ ClFN ₃ O ₃	Промежуточное соединение 196 и Промежуточное соединение 64

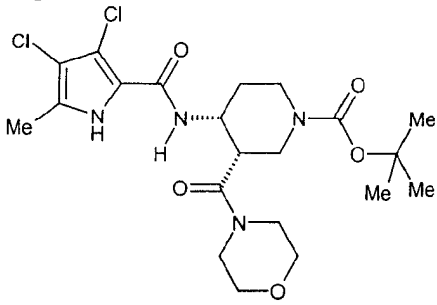
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	<p>90 <i>трет</i>-бутил (3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-{{[(4-бром-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат</p> 	<p>МС (ESN): 404 (M-1) для C₁₆H₂₃BrN₃O₃ ЯМР (CDCl₃) □: 1,47 (t, 9H); 1,80 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 2,96 (m, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,65 (d, br, 1H); 6,11 (d, 1H); 6,59 (s, 1H); 9,97 (s, br, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 197 и Промежуточное соединение 64</p>
15 20 25	<p>91 <i>трет</i>-бутил (3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-{{[(4-бром-3-хлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH⁺: 440 для C₁₆H₂₂BrClFN₃O₃ ЯМР (CDCl₃) □: 1,47 (s, 9H); 1,85 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,85 (m, 2H); 4,24 (m, 2H); 4,50 (m, 1H); 4,72 (d, br, 1H); 6,96 (d, 1H); 9,30 (s, br, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 198 и Промежуточное соединение 64</p>
30	<p>92 <i>Цис</i>(±)-Этил 4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH⁺: 420 для C₁₇H₂₅Cl₂N₄O₅</p>	<p>Промежуточное соединение 159 и Промежуточное соединение 1</p>
35	<p>93 <i>Цис</i>(±)-Этил 4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-метоксипропокси)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH⁺: 436 для C₁₈H₂₇Cl₂N₃O₅</p>	<p>Промежуточное соединение 160 и Промежуточное соединение 1</p>
40 45	<p>94 <i>Цис</i>(±)-Этил 4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(2-гидроксипропокси)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH⁺: 422 для C₁₇H₂₅Cl₂N₃O₅</p>	<p>Промежуточное соединение 161 и Промежуточное соединение 1</p>

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	95 <i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(4-хлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат 	$C_{15}H_{21}ClFN_3O_3$ ЯМР: 1,39 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 2,73-3,11 (m, 2H), 3,95-4,23 (m, 3H), 4,71 (d, 1H), 6,94-6,96(m, 2H), 8,03 (d, 1H), 11,78 (s, 1H)	2,2,2-трихлор-1-(4-хлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)этанон (<i>Tett lett.</i> 27, 2505-2508, 1979) и Промежуточное соединение 64
15 20	96 <i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	$C_{15}H_{21}Cl_2FN_3O_3$ ЯМР: 1,39 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 2,73-3,11 (m, 2H), 3,95-4,23 (m, 3H), 4,71 (d, 1H), 6,94-6,96(m, 2H), 8,03 (d, 1H), 11,78 (s, 1H)	Промежуточное соединение 203 и Промежуточное соединение 64
25 30 35 40	97 Этил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : для $C_{15}H_{22}ClN_3O_4$; ЯМР: 1,18 (t, $J=7,06$ Гц, 3H), 1,48 (d, $J=3,58$ Гц, 1H), 1,75 (td, $J=12,29, 7,82$ Гц, 1H), 2,10 - 2,18 (m, 3H), 2,95 (d, $J=13,38$ Гц, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,97 - 4,09 (m, $J=10,53, 7,08, 7,08, 3,39$ Гц, 2H), 4,19 (s, 1H), 6,88 (d, $J=2,64$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 11,60 (s, 1H)	Промежуточное соединение 6 и Промежуточное соединение 25
45	98 <i>Цис</i> (±)-этил-4-{{[(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 358 для $C_{16}H_{24}ClN_3O_4$.	Промежуточное соединение 195 и Промежуточное соединение 26

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	99 <i>трет</i> -бутил (<i>Цис</i> (±)-3-хлор-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> - пиррол-2- ил)карбонил]амино} пиперидин- 1-карбоксилат	1,40 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 12,12 (s, 1H)	Промежуточное соединение 1 и Промежуточное соединение 162
15 20	100 <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(<i>E</i>)-{4-хлор- 3-[(<i>E</i>)-(метоксиимино)метил]-5- метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил}карбонил]амино]-3- фторпиперидин-1-карбоксилат 	МС (ES) MH^+ : 415 для $C_{18}H_{26}ClFN_4O_4$; ЯМР: 1,40 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,11 (s, 1H)	Промежуточное соединение 199 и Промежуточное соединение 64
25 30	101 <i>трет</i> -бутил <i>Цис</i> (±)-3-хлор-4- {[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино} пиперидин- 1-карбоксилат	1,40 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 11,63 (s, 1H)	162 и Промежуточное соединение 6
35 40 45	102а <i>Цис</i> (±)-этил (4- {[(3,4-дихлор-5- метил-1 <i>H</i> -пиррол-2- ил)карбонил]амино}-2- метилпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) (MH^+): 362 для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_3$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 0,8 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 12,0 (s, 1H)	Промежуточное соединение 202 и Промежуточное соединение 164

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	102b <i>Цис</i> (±)-этил (4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) (MН ⁺): 369 для C ₁₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ ; ЯМР (d ₆ -DMCO): 1,2 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,8-4,3 (m, 5H), 7,7 (d, 1H), 12,7 (s, 1H)	Промежуточное соединение 200 и Промежуточное соединение 21
15 20	103 <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3-циано-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) (MН ⁺): 383 для C ₁₇ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ ; ЯМР (d ₆ -DMCO): 1,4 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,8-4,2 (m, 4H), 4,8 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 12,5 (s, 1H)	Промежуточное соединение 200 и Промежуточное соединение 59
25 30	104 <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) (MН ⁺): 394 для C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ ; ЯМР (d ₆ -DMCO): 1,4 (s, 9H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 4,0-4,3 (m, 3H), 4,8 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 12,5 (s, 1H)	Промежуточное соединение 201 и Промежуточное соединение 59
35 40 45	105 <i>Цис</i> (±)-Этил3-(циклопропилметокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-1-карбоксилат 	МС (ESI) M: 418 для C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 0,22 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,87-3,09 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,59 (bs, 1H), 3,92-4,36 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 12,21 (bs, 1H)	Промежуточное соединение 165 и Промежуточное соединение 1

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15	106 <i>Цис</i> (±)-этил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(1,3-тиазол-2-илметокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ESI) М: 461 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; ЯМР (ДМСО): 1,10 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,82-3,10 (m, 2H), 3,79 (bs, 1H), 3,97 (m, 3H), 4,21 (dt, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 12,12 (bs, 1H)	Промежуточное соединение 166 и Промежуточное соединение 1
20 25	107 <i>Цис</i> (±)-Этил (rel 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-этоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 392, 394 для C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,04-1,21 (m, 6H); 1,60 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,95 (m, 2H); 3,48 (br s, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,92 (br s, 1H); 3,98-4,05 (m, 2H); 4,09-4,25 (m, 2H); 7,09 (d, 1H) 12,14 (s, 1H)	Промежуточное соединение 257 и Промежуточное соединение 1
30 35 40	108 1- <i>трет</i> -бутил 3-метил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-1,3-дикарбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 434, 436 для C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ ; ЯМР (CDCl ₃): 1,45 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,45 (dt, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 9,66 (s, 1H)	Промежуточное соединение 167 и Промежуточное соединение 1
45 50	109 1-(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 420, 422 для C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₅ .	Промежуточное соединение 108 и Промежуточное соединение 1

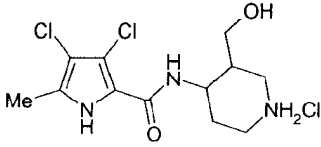
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10 15	<p>110 <i>Цис(±)трет</i>-бутил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат</p> 	<p>МС (ES) MH^+: 489, 491 для $C_{21}H_{30}Cl_2N_4O_5$; ЯМР: 1,40 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,81 (широкий s, 2H), 3,14 (dt, 1H), 3,24-3,40 (m, 2H [под пиком H_2O]), 3,41-3,68 (m, 6H), 3,93 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 11,98 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 109 и Промежуточное соединение 1</p>
20 25 30	<p>111 <i>Транс(±)трет</i>-бутил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 489, 491 для $C_{21}H_{30}Cl_2N_4O_5$; ЯМР: 1,37 (s, 9H), 1,64 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,18-3,68 (m, 11H [под пиком H_2O]), 3,73 (dd, 1H), 4,37 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 12,08 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 109 и Промежуточное соединение 1</p>
35 40 45	<p>112 <i>Цис(±)этил</i> 3-(2-<i>трет</i>-бутокси-2-оксоэтокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пиррол-2-ил)карбонил]амино} пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>МС (ES) MH^+: 478, 480 для $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_6$; ЯМР: 1,17 (t, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,90 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,78-3,06 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,03 (q, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 11,97 (s, 1H)</p>	<p>Промежуточное соединение 240 и Промежуточное соединение 1</p>

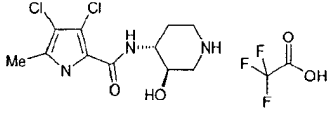
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
113	<i>Транс</i> (±)этил 3-(2- <i>трет</i> -бутокси-2-оксоэтокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино} пиперидин-1-карбоксилат	ЯМР: 1,17 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,81-3,02 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,86-4,27 (m, 7H), 7,40 (d, 1H), 12,07 (s, 1H)	Промежуточное соединение 240 и Промежуточное соединение 1
114	Этил 3-{{ <i>трет</i> -бутил(диметил)силил}окси}-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино} пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES)MН ⁺ : 478, 480 для C ₂₀ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ Si ; ЯМР: -0,07 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,16 (t, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 3,85-4,11 (m, 6H), 6,66 (m, 1H), 12,12 (s, 1H)	Промежуточное соединение 112 и Промежуточное соединение 1

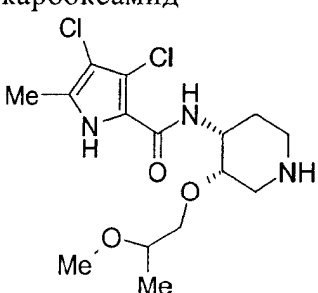
Промежуточные соединения 115-144

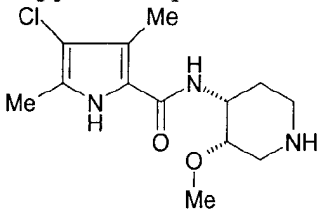
Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 50 или Промежуточного соединения 74, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

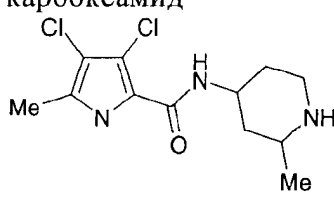
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
115	<i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор- <i>N</i> -[3-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MН ⁺ : 306, 308 для C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ .	Промежуточное соединение 71

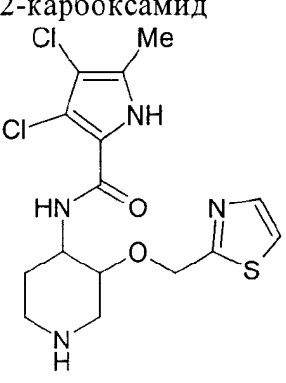


Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	116	<i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -{3-[(метилтио)метил]пиперидин-4-ил}-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 336, 338 для $C_{13}H_{19}Cl_2N_3OS$.	Промежуточное соединение 84
10	117	<i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[3-(метилтио)пиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ESP): 463,1 ($M+H$) для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_3S_2$; ЯМР: 1,90 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,28-3,45 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,77 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,44 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 12,14 (s, 1H)	Промежуточное соединение 85
15	118	<i>Цис</i> (±)- <i>N</i> -[3-(бензилокси)пиперидин-4-ил]-3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ESP): 382 ($M+H$) для $C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_2$	Промежуточное соединение 86
20	119	<i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[3-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ESP): 330 ($M+H$) для $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$	Промежуточное соединение 87
25	120	<i>Транс</i> (±)3,4-дихлор- <i>N</i> -[3-гидроксипиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид трифторацетат	МС (ES) MH^+ : 292 для $C_{11}H_{15}Cl_2N_3O_2$	Промежуточное соединение 88
30				
35	121	3-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) MH^+ : 260 для $C_{11}H_{15}ClFN_3O$; 1,91 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,13 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 3,57 (s, 1H); 4,35 (m, 1H); 5,05 (d, br, 1H); 5,96 (s, 1H); 7,26 (d, 1H); 8,67 (br, 1H); 9,16 (br, 1H); 11,70 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 89
40				
45				
50				

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	122	4-бром-N-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 306 для C ₁₁ H ₁₅ BrN ₃ O	Промежуточное соединение 90
10	123	4-бром-3-хлор-N-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 340 для C ₁₁ H ₁₄ BrN ₃ O ЯМР \square : 1,91 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 3,13 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 3,62 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 5,05 (d, br, 1H); 7,39 (d, 1H); 8,60 (s, br, 1H); 8,99 (s, br, 1H); 12,17 (s, br, 1H)	Промежуточное соединение 91
20	124	<i>Цис</i> (\pm)-3,4-дихлор-N-[(3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 350 для C ₁₄ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃	Промежуточное соединение 92
25	125	<i>Цис</i> (\pm)-3,4-Дихлор-N-[3-(2-метоксипропокси)пиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 364 для C ₁₅ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	Промежуточное соединение 93
30				
35				
40	126	<i>Цис</i> (\pm)-3,4-Дихлор-N-3-(2-гидроксипропокси)пиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) МН ⁺ : 350 для C ₁₄ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ ;	Промежуточное соединение 94
45				

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	127	4-Хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 246 для $C_{10}H_{13}ClFN_3O$	Промежуточное соединение 95
10	128	4,5-дихлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 280 для $C_{10}H_{12}Cl_2FN_3O$	Промежуточное соединение 96
15	129	4-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-(3-метоксипиперидин-4-ил)]-1-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	1,41 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 3,08 (d, J=13,19 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 6,89 (d, J=2,45 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 11,59 (s, 1H)	Промежуточное соединение 97
20	130	<i>Цис</i> (±)-4-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-метоксипиперидин-4-ил]-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид 	МС (ES) MH^+ : 287 для $C_{13}H_{20}ClN_3O_2$.	Промежуточное соединение 98
25	131	3,4-дихлор- <i>N</i> -[<i>Цис</i> (±)-3-хлорпиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 310 для $C_{11}H_{14}Cl_3N_3O$	Промежуточное соединение 99
30	132	4-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпиперидин-4-ил]-3-[(<i>E</i>)-(метоксиимино)метил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 317 для $C_{17}H_{18}ClFN_4O_2$	Промежуточное соединение 100

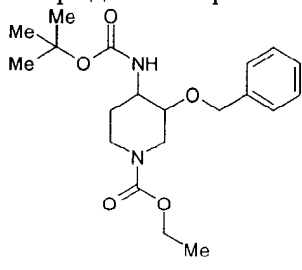
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5	133 <i>Цис(±)</i> -3-хлор- <i>N</i> -[3-хлорпиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 276 для $C_{11}H_{15}Cl_2N_3O$	Промежуточное соединение 101
10	134 <i>Цис(±)</i> -3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[(3-метилпиперидин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) (MH^+): 290 для $C_{12}H_{17}Cl_2N_3O$.	Промежуточное соединение 83
15	135 <i>Цис(±)</i> -3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[2-метилпиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) (MH^+): 290 для $C_{12}H_{17}Cl_2N_3O$. ЯМР: 1,0 (d, 3H), 1,2-1,4 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,5-2,7 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 7,1 (d, 1H)	Промежуточное соединение 101
20			
25	136 <i>Цис(±)</i> -4-хлор-3-циано- <i>N</i> -[(3-метоксипиперидин-4-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) (MH^+): 297 для $C_{12}H_{17}Cl_2N_3O_2$. ЯМР: 1,6-1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,7 (s, широкий, 1H)	Промежуточное соединение 102
30			
35	137 4-хлор-3-циано- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) (MH^+): 285 для $C_{11}H_{14}Cl_2FN_3O$. ЯМР: 1,6 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,5-3,0 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,5 (s, 1H), 4,0-4,2 (dd, 1H), 4,7 (d, 1H), 7,9 (d, 2H)	Промежуточное соединение 103
40			
45			
50			

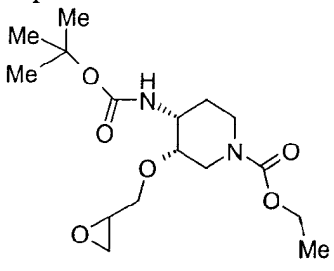
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	138 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-фторпиперидиний хлорид	МС (ES) (MН ⁺): 294 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O. ЯМР: 1,9 (s, 3H), 3,0-3,7 (m, 4H), 4,3 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,7 (s, широкий, 1H), 9,4 (s, широкий, 1H), 12,7 (s, 1H)	Промежуточное соединение 104
15 20	139 Цис(±)-3,4-дихлор- <i>N</i> -[3-(циклопропилметокси)пиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) MН ⁺ : 347 для C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ ; ЯМР: 0,17 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 1,01 (m, 1H), 1,34 (s, 1H), 1,62 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 12,10 (bs, 1H).	Промежуточное соединение 105
25 30 35	140 Цис(±)-3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[3-(1,3-тиазол-2-илметокси)пиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид 	МС (ESI) M: 389 для C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	Промежуточное соединение 106
40 45	141 Цис(±)-3,4-Дихлор- <i>N</i> -[(rel 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-этоксипиперидин-4-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид	МС (ES) MН ⁺ : 320 для C ₁₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ ; ЯМР: 1,14 (t, 3H); 1,60 (br s, 2H); 2,17(s, 3H); 2,62 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,64 (m, 2H); 4,05 (m, 2H); 7,10 (d, 1H)	Промежуточное соединение 107

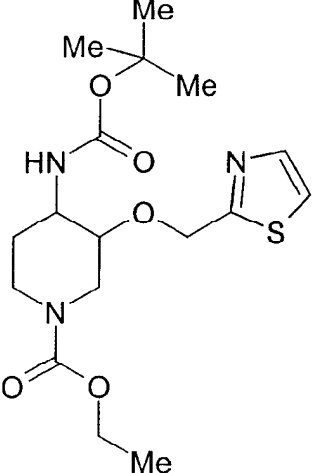
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
142	<i>Транс</i> (±)3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 389, 391 для $C_{16}H_{22}Cl_2N_4O_3$	Промежуточное соединение 111
143	<i>Цис</i> (±)3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[3-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид	МС (ES) MH^+ : 389, 391 для $C_{16}H_{22}Cl_2N_4O_3$	Промежуточное соединение 110
144	<i>Цис</i> (±)[(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-3-ил)окси]уксусная кислота	МС (ES)[$(M+H)^+$]: 350, 352 для $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_4$	Промежуточное соединение 112

Промежуточные соединения 145-157

Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 59, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
145	<i>Цис</i> (±)-этил 3-(бензилокси)-4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат 	МС (ESP): 401 ($M+Na$) для $C_{20}H_{30}N_2O_5$; ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,25 (m, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,65-1,85 (m, 2H); 2,81 (m, 2H); 3,58 (s, 1H); 3,71 (m, 1H); 4,05-4,30 (m, 3H); 4,30 (m, 2H); 4,76 (t, 1H); 4,94 (m, 1H); 7,26-7,38 (m, 5H)	<i>цис</i> (±)этил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (WO9412494) и Бензилбромид

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	146 <i>Цис</i> (±)-этил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-3-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	ЯМР: (CDCl ₃) 1,26 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,67 (m, 2H); 2,43 (t, 1H); 2,79 (m, 2H); 3,74 (m, 2H); 4,00-4,45 (m, 6H); 5,00 (s, 1H)	<i>цис</i> (±)этил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (WO9412494) и Пропаргил бромид
15	147 <i>Цис</i> (±)-Этил (4-бензиламино)-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MH ⁺ : 337 для C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄	Промежуточное соединение 169
20	148 <i>Цис</i> (±)-Этил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-3-(2-метоксипропокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) M+Na: 383 для C ₁₇ H ₃₂ N ₂ O ₆	Промежуточное соединение 149 и метилйодид
25 30	149 <i>Цис</i> (±)-Этил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-3-(2-гидроксипропокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) M + Na: 369 для C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O ₆	Промежуточное соединение 150 (<i>J.Org.Chem</i> , 60, 4922-4924, 1995)
35 40	150 <i>Цис</i> (±)-Этил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-3-(оксиан-2-илметокси)пиперидин-1-карбоксилат 	МС (ES) M + Na: 367 для C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₆	Промежуточное соединение 27 и м-СРВА
45 50	151 <i>трет</i> -бутил (<i>Цис</i> (±)-4-(бензиламино)-3-хлорпиперидин-1-карбоксилат	1,39 (s, 9H), 1,54 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,75 (q, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H).	Промежуточное соединение 170

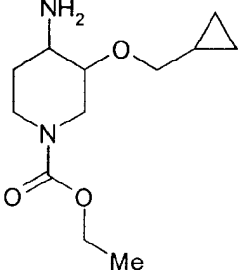
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 10	152 <i>Цис</i> (±)-этил 4-(бензиламино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 0,9 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,9-3,2 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 4,1 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).	Этил 3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (Ebnoether, A.; Niklaus, P.; Suess, R. <i>Helvetica Chimica Acta</i> (1969), 52(3), 629-38)
15 20	153 <i>Цис</i> (±)-этил (4-(бензиламино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) (MН ⁺): 277 для C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ ; ЯМР (d ₆ -DMCO): 1,25 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,65 (s, широкий, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (3, 3H)	Промежуточное соединение 164
25 30	154 <i>Цис</i> (±)-Этил 4-(бензиламино)-3-(циклопропилметокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MН ⁺ : 333 для C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ ; ЯМР: 0,14 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,79-3,01 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,73 (m, 3H), 3,88-4,02 (m, 3H), 7,18-7,35 (m, 5H)	Промежуточное соединение 171
35 40 45 50	155 <i>Цис</i> (±)-этил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-3-(1,3-тиазол-2-илметокси)пиперидин-1-карбоксилат 	МС (ES) MН ⁺ : 386 для C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₅ S; ЯМР (CDCl ₃): 1,24 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,63 (s, 1H), 1,69-1,81 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,40-4,60 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,94-5,25 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,74 (d, 1H)	Промежуточное соединение 235

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
156	<i>Цис</i> (±)-Этил 4-(бензиламино)-3-этоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 307 для C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ ; ЯМР: 1,08 (t, 3H); 1,15 (t, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,75 (br s, 1H); 2,65 (br s, 1H); 2,92 (m, 2H); 3,47 (br s, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,71 (m, 3H); 3,88 (br s, 1H); 3,98-4,05 (m, 2H); 7,18-7,34 (m 5H)	Промежуточное соединение 172
157	<i>Цис</i> (±)-этил 4-(бензиламино)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 293 для C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃ . ЯМР: 1,16 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,89 (dd, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,67-3,83 (m, 3H), 3,99 (m, 3H), 7,18-7,37 (m, 5H)	Промежуточное соединение 168

Промежуточные соединения 158-167

Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 28 или Промежуточного соединения 59, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
158	<i>Цис</i> (±)-этил 4-амино-3-(бензилокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ESP): 279 (M+H) для C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	Промежуточное соединение 145
160	<i>Цис</i> (±)-Этил 4-амино-3-(2-метоксипропокси)пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид	МС (ES) МН ⁺ : 261 для C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	Промежуточное соединение 148
161	<i>Цис</i> (±)-Этил 4-амино-3-(2-гидроксипропокси)пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид	МС (ES) МН ⁺ : 247 для C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	Промежуточное соединение 149

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5	162 <i>трет</i> -бутил <i>Цис</i> (±)-4-амино-3-хлорпиперидин-1-карбоксилат	1,39 (s, 9H), 1,45 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,26 (m, 1H)	Промежуточное соединение 151
10	163 этил <i>Цис</i> (±)-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 0,9 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 2,2 (s, широкий, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 4,0-4,2 (m, 2H)	Промежуточное соединение 152
15	164 <i>Цис</i> (±)-этил (4-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилат	ЯМР: 1,25 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,65 (s, широкий, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (3, 3H)	этил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (EP 121972 A2)
20	165 <i>Цис</i> (±)-Этил 4-амино-3-(циклопропилметокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 243 для C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ ; ЯМР (CDCl ₃): 0,19 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 1,65-1,84 (m, 2H), 2,93 (d, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,25-3,44 (m, 2H), 3,52 (bs, 1H), 3,85-4,21 (m, 6H)	Промежуточное соединение 154
25			
30			
35			
40			
45			
50			

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
166	<i>Цис</i> (±)-этил 4-амино-3-(1,3-тиазол-2-илметокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 286 для C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S; ЯМР (ДМСО): 1,00 (t, 1,8H), 1,15 (t, 1,2H), 1,70 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,74-4,02 (m, 4H), 4,29 (m, 1H), 4,91 (t, 2H), 7,25 (bs, 1H), 7,77 (dd, 2H), 8,34 (s, 1H)	Промежуточное соединение 155
167	1- <i>трет</i> -бутил 3-метил 4-аминопиперидин-1,3-дикарбоксилат	МС (ГХ-ЕI)[(M) ⁺]: 258 для C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	Промежуточное соединение 237

Промежуточное соединение 168

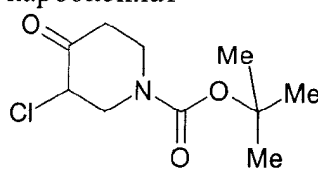
этил 3-метокси-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору метоксикетала (Промежуточное соединение 173, 55,15 г, 223 ммоль, неочищенный) в безводном ТГФ (30 мл), при комнатной температуре и в окружающей атмосфере, добавляли водный раствор H₂SO₄ (5%, об./об., 190 мл). Температуру повышали до 60 °С; реакционную смесь перемешивали при этой температуре. Полное превращение подтверждали через 2 часа с помощью ТСХ (50% этилацетат в гексанах; пятно Hanessian; R_f ~ 0,43). Реакционной смеси позволяли возвратиться до комнатной температуры. ТГФ удаляли в вакууме. К водному раствору добавляли твердый бикарбонат натрия до получения щелочного раствора, и твердый хлорид натрия до насыщения, с добавлением, при необходимости, дополнительного количества воды. Неочищенный продукт экстрагировали метиленхлоридом (3 X 300 мл); органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, и концентрировали. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки; предполагали количественный выход.

МС (ESI) М: 201 для C₉H₁₅NO₄. ¹H ЯМР (CDCl₃): 1,28 (t, 3H), 2,38-2,60 (m, 2H), 3,30-3,41 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,17 (q, 2H).

Промежуточные соединения 169-172

Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 168, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
169	Этил 3-(2-метоксиэтокси)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 246 для $C_{11}H_{19}NO_5$	Промежуточное соединение 174
170	трет-бутил 3-хлор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат 	1,30 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 2,45 (t, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,66 (m, 1H)	<i>J. Org. Chem.</i> , 1994, 59, 6955-6964.
171	Этил 3-(циклопропилметокси)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MH^+ : 242 для $C_{12}H_{19}NO_4$; ЯМР ($CDCl_3$): 0,21 (m, 2H), 0,53 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 2,37-2,58 (m, 2H), 3,32-3,51 (m, 4H), 3,85 (bs, 1H), 4,04-4,41 (m, 4H)	Промежуточное соединение 255 и циклопропилметил бромид
172	Этил 3-этокси-4-оксопиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MNa^+ : 238 для $C_{10}H_{17}NO_4-Na$ adduct; ЯМР: 1,09 (t, 3H); 1,20 (t, 3H); 2,31 (m, 1H); 3,12 (br s, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,94 (m, 2H); 4,03-4,11 (m, 4H).	Промежуточное соединение 175

Промежуточное соединение 173

этил 3,4,4-триметоксипиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору гидрида натрия (6,96 г, 290 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл), при 0 °С и в атмосфере N_2 , добавляли раствор гидроксикетала (Промежуточное соединение 255, 223 ммоль) в ТГФ (125 мл) приблизительно в течение 30 минут, с помощью дополнительной воронки. Полученный раствор перемешивали при 0 °С в атмосфере N_2 приблизительно в течение 15 минут; после этого к нему добавляли метилйодид (18,0 мл, 41,0 г, 290 ммоль) порциями, с помощью шприца, приблизительно в течение 5 минут.

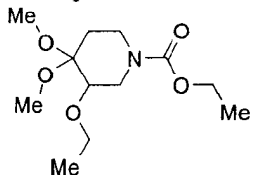
Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере N₂, постепенно достигая комнатной температуры. Полное превращение подтверждали с помощью ТСХ (50% этилацетат в гексанах; пятно Hanessian; R_f ~ 0,57) утором.

Реакционную смесь закачивали с помощью небольшого объема воды, после этого концентрировали в вакууме. К остатку добавляли приблизительно 50 мл воды; из этой смеси экстрагировали неочищенный продукт с помощью этилацетата (3 X 150 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, и концентрировали. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки; предполагали количественный выход.

МС (ESI) М: 247 для C₁₁H₂₁NO₅. ¹H ЯМР (CDCl₃): 1,24 (t, 3H), 1,72-1,83 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,98 (t, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,20-4,37 (m, 2H).

Промежуточные соединения 174-175

Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 173, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
174	Этил 4,4-диметокси-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 1,23 (t, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,93-3,10 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 4H), 3,68-3,80 (m, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,98-4,30 (m, 1H)	Промежуточное соединение 255 и 1-бром-2-метоксиэтан
175	Этил 3-этокси-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилат 	МС (ES) MNa ⁺ : 284 для C ₁₂ H ₂₃ NO ₅ -Na adduct; ЯМР: 1,07 (t, 3H); 1,15 (t, 3H); 1,52 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 3,59 (m, 1H); 3,81 (m, 2H); 3,96-4,07 (m, 4H); 4,12 (m, 1H)	Промежуточное соединение 255 и этил йодид

Промежуточное соединение 176

Этил 2-оксобутаноат

Диэтилоксалат (10 г; 68 ммоль) растворяли в Et₂O (100 мл) и охлаждали до -78 С. Медленно добавляли бромид этилмагния (1,0 М в ТГФ; 72 мл; 71,8 ммоль; 1,05 эквив.) с помощью шприца. Бане сухой лед / ацетон позволяли расплавиться и нагревали до 10 С. За реакцией наблюдали с помощью ¹Н ЯМР. Реакционную смесь охлаждали до 0 С и закачивали с помощью насыщенного NH₄Cl. Разводили водой H₂O и фазы разделяли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. При выделении получали 7,6 г неочищенного желтого масла с выходом 86%. Без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 177

Этил 3-бром-2-оксобутаноат

CuBr₂ (39,3 г; 176 ммоль; 3 эквив.) суспендировали в EtOAc (160 мл). По каплям добавляли CHCl₃ раствор, содержащий этил 2-оксобутаноат (Промежуточное соединение 176, 7,6 г; 58,7 ммоль). После этого суспензию нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 6 часов и наблюдали с помощью ¹Н ЯМР. Твердые вещества фильтровали через слой целита и маточную жидкость концентрировали. Неочищенное масло пропускали через короткую пробку силикагеля и элюировали смесью 1:1 EtOAc / гексаны. Желтую полосу собирали и концентрировали, получая 12,2 г продукта. Без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 178

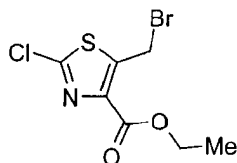
Этил 2-амино-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат

Этил 3-бром-2-оксобутаноат (Промежуточное соединение 177, 12,2 г; 58,7 ммоль) и тиомочевину (4,46 г; 76,1; 58,7 ммоль) объединяли и нагревали в колбе с обратным холодильником. Раствору позволяли охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За реакционной смесью наблюдали с помощью ЖХ/МС. Основание осаждали с помощью 20% NH₄OH (10 мл) и затем повторно растворяли с 1 н. HCl (100 мл) и после этого в заключение повторно осаждали с 20% NH₄OH. Осадок собирали и промывали H₂O. Затем неочищенный продукт кристаллизовали из 9:1 этанол / вода, получая 5,95 г продукта с выходом 55%. МС (ES) MH⁺: 187 для C₇H₁₀N₂O₂S.

Промежуточное соединение 179

Этил 2-хлор-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат

Этил 2-амино-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (Промежуточное
соединение 178, 3 г; 16,1 ммоль) и безводный CuCl_2 (3,25 г; 24,2 ммоль; 1,5
эквив.) объединяли в безводном ацетонитриле (28 мл). По каплям добавляли t-
бутил нитрит (90% тех; 2,77 г; 24,2 ммоль; 1,5 эквив.). Суспензию
перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и наблюдали с
помощью ЖХ/МС. Ацетонитрил удаляли в вакууме и твердое вещество
повторно растворяли в CHCl_3 и H_2O . Водный слой подкисляли с помощью 2 н.
 HCl и фазы разделяли. Обратнo экстрагировали водный слой с CHCl_3 .
Органические экстракты объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и обесцвечивали
углем течение 1 часа. Фильтровали через слой целита и концентрировали,
получая масло. При выделении получали 2,62 г указанного в заглавии
соединения с выходом 80%. Соединение дополнительно может быть очищено
путем колоночной флэш-хроматографии и кристаллизации. МС (ES) MH^+ : 206,
208 для $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$.

Промежуточное соединение 180Этил 5-(бромметил)-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилат

Этил 2-хлор-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (Промежуточное
соединение 179, 2,8 г; 13,6 ммоль) растворяли в CCl_4 (25 мл). NBS (2,3 г; 13
ммоль) и AIBN (2,12 г; 13 ммоль) добавляли одной порцией и полученную
реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 24
часов. Для завершения реакции дополнительно добавляли NBS (690 мг; 0,3
эквив.) и AIBN (636 мг; 0,3 ммоль). Продолжали нагревать дополнительно в
течение 4 часов. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и
концентрировали маточную жидкость. Повторно растворяли в небольшом
количестве ДМСО (7 мл) и очищали с помощью Gilson ВДЖХ (5-95% ACN /
0,1% ТФК; время прогона = 35 мин). Выделяли 1,15 г требуемого продукта с
выходом 29% МС (ES) MH^+ : 284, 286, 288 для $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrClNO}_2\text{S}$.

Промежуточное соединение 181

Этил 2-хлор-5-формил-1,3-тиазол-4-карбоксилат

5 Этил 5-(бромметил)-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилат (Промежуточное
соединение 180, 920 мг; 3,2 ммоль) растворяли в ацетонитриле высушивали над
молекулярными ситами. Раствор охлаждали до 0 °С и NMO (570 мг; 1,5 эквив.)
добавляли одной порцией. За реакционной смесью наблюдали с помощью
10 ЖХ/МС. Дополнительно добавляли 1,5 эквивалента NMO двумя порциями в
течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали, получая твердый
остаток, повторно растворяли в EtOAc и промывали H₂O. Высушивали
15 органические вещества над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Без
дополнительной очистки. МС (ES) МН⁺: 220,222 для C₇H₆ClNO₃S.

Промежуточное соединение 182трет-Бутил 3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

20 Хлортриметилсилан (5,6 мл, 44 ммоль) медленно добавляли к раствору
трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (коммерческий, 8 г, 40 ммоль),
25 триэтиламина (12,3 мл, 88 ммоль) и ДМФА (40 мл) при комнатной температуре.
Полученный раствор нагревали до 75 °С и перемешивали в течение ночи в
атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и
затем на ледяной бане. К реакционной смеси медленно добавляли холодный
30 гексан (250 мл), затем холодный (насыщенный) водный бикарбонат натрия (50
мл). Органическую фазу отделяли и промывали соляным раствором,
35 высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
пониженном давлении. Неочищенный силиловый еноловый эфир растворяли в
ТГФ (15 мл) и охлаждали до 0 °С. N-Бромсукцинимид (7,1 г, 40 ммоль)
40 растворяли в ТГФ (120 мл) и добавляли медленно (45 мин.) к реакционной
смеси. Полученной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной
температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь
концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали
45 путем флэш-хроматографии (гексаны/этилацетат, 5:1), получая указанное в
заглавии соединение в виде белого твердого вещества (11 г).
МС (ESP): 222,1 (M- tBu) для C₁₀H₁₆BrNO₃

50

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆)δ: 1,25 (s, 9H); 2,30 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,42-3,80 (m, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,60 (m, 1H).

5

Промежуточное соединение 183

трет-Бутил 3-(метилтио)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

10

Натрий тиометоксид (805 мг, 11,5 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 182, 3,20 г, 11,5 ммоль) и ТГФ (15 мл) при 0 °С. Полученной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи.

15

Реакционную смесь закаливали водой (15 мл) и разводили этилацетатом (150 мл). Органическую фазу отделяли и промывали соляным раствором.

Объединенную водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (50 мл).

20

Объединенный органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали путем флэш-хроматографии (гексаны/этилацетат, 7:1), получая указанное в заглавии соединение (2,4 г).

25

МС (ESP): 190,2 (M- tBu) для C₁₁H₁₉NO₃S

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃)δ: 1,43 (s, 9H); 2,02 (s, 3H); 2,23 (dt, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 2H); 3,65 (m, 1H); 3,90-4,20 (m, 2H).

30

Промежуточное соединение 184

Цис(±)-трет-бутил-4-амино-3-(метилтио)пиперидин-1-карбоксилат

35

Цианоборогидрид натрия (344 мг, 5,48 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 3-(метилтио)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 183, 1,07 г, 4,40 ммоль), ацетата аммония (3,24 г, 42 ммоль) и метанола (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов.

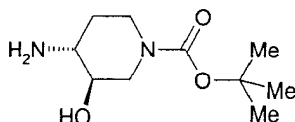
40

Реакционную смесь закаливали путем добавления 1 н. HCl (3 мл). К реакционной смеси медленно добавляли водный бикарбонат натрия (насыщенный, 50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 x 75 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный амин.

45

МС (ESP): 247,3 (M+H) для C₁₁H₂₂N₂O₂S.

50

Промежуточное соединение 185Транс(±)трет-бутил 4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заглавии соединение готовили, как описано в Marquis R.W. и др. *J. Med. Chem.* 1998, 41,3563-3567 и / или WO 9805336. МС (ES) MH^+ :217 для $C_{10}H_{20}N_2O_3$; ЯМР: 1,45 (s, 9H), 1,80 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 8,20 (m, 1H)

Промежуточное соединение 186Этил 3-хлор-5-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Соединение готовили с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 2.

МС (ESP): 188 (MH^+) для $C_8H_{10}ClNO_2$

1H -ЯМР ($CDCl_3$) \square : 1,37 (t, 3H); 2,26 (s, 3H); 4,32 (q, 2H); 5,96 (s, 1H); 8,81 (br, 1H).

Промежуточное соединение 187Этил 4-бром-5-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Соединение готовили с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 2.

МС (ESP): 234 (MH^+) для $C_8H_{10}BrNO_2$

1H -ЯМР \square : 1,27 (t, 3H); 2,17 (s, 3H); 4,22 (q, 2H); 6,74 (s, 1H); 12,10 (s, br, 1H).

Промежуточное соединение 1884 Этил 4-бром-3-хлор-5-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Этил 4-бром-5-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 187, 2,87 г, 12,4 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (30 мл), добавляли N-хлорсукцинимид (1,66 г, 12,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли еще N-

хлорсукцинимид (0,83 г, 6,2 ммоль) и температуру реакции повышали до 35°C, перемешивали в течение 4 часов. Смесь вливали в холодный водный раствор гидроксида натрия (2М) (50 мл), экстрагировали простым диэтиловым эфиром (2x50 мл). Затем органическую фазу промывали водой (20 мл) и соляным раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали путем колоночной хроматографии (гексаны/этилацетат, градиент), получая требуемый продукт в виде белого кристалла. (1,2 г).

МС (ESP): 268 (MН⁺) для C₈H₉BrClNO₂

¹H-ЯМР (CDCl₃) □: 1,38 (t, 3H); 2,30 (s, 3H); 4,34 (q, 2H); 9,0 (br, 1H)

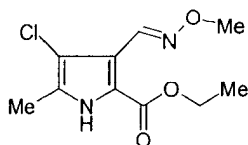
Промежуточное соединение 189

этил 4-хлор-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксилат

N-Хлорсукцинимид (1,77 г, 13,25 ммоль) добавляли к раствору этил 3,5-диметил-2-пиррол карбоксилата (2,11 г, 12,62 ммоль) в хлороформе (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и затем вливали в 2 н. NaOH. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное твердое вещество. Неочищенное твердое вещество растворяли в горячем MeOH, охлаждали до комнатной температуры, и осадок собирали путем фильтрации (493 мг, 19%). МС (ES) MН⁺: 174 для C₉H₁₂ClNO₂.

Промежуточное соединение 190

этил 4-хлор-3-[(E)-(метоксиимино)метил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат



Раствор Промежуточного соединения 191 (300 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (5 мл) и пиридине (1,5 мл) с гидрохлоридом метиламина (255 мг, 3,06 ммоль) нагревали до 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем распределяли между метиленхлоридом и 10% HCl. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и

концентрировали при пониженном давлении, получая не совсем белое твердое вещество.

МС (ES) MH^+ : 245 для $C_{10}H_{13}ClN_2O_3$;

5 ЯМР (ДМСО- d_6): 1,29 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 8,03 (s, 1H), 12,31 (s, 1H).

10 Промежуточное соединение 191

этил 4-хлор-3-формил-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат

15 $POCl_3$ в 1,2-дихлорэтаноле (14 мл) медленно добавляли к раствору ДМФА (4,37 мл, 59,79 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли Промежуточное соединение 7 (2,04 г, 10,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным
20 холодильником в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали ацетатом натрия (10 г) в воде (25 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь экстрагировали метиленхлоридом, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и
25 концентрировали при пониженном давлении. При очистке путем колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 2:1 гексаны/этилацетат) получали требуемое соединение (720 мг).

30 МС (ES) MH^+ : 216 для $C_9H_{10}ClNO_3$.

Промежуточное соединение 192

35 этил 3-бром-4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Бром (0,56 мл, 11 ммоль) добавляли к раствору 1 г (5,3 ммоль) этил 4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 7) и 0,8
40 мл (5,7 ммоль) Et_3N в CH_2Cl_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли водный $NaHSO_3$ и удаляли CH_2Cl_2 и водный остаток распределяли между водой и $EtOAc$. $EtOAc$ отделяли и промывали соляным раствором. При осуществлении высушивания ($MgSO_4$) и удалении
45 растворителя получали 1,5 г продукта в виде твердого вещества. МС (ES) (MH^+): 240 для $C_8H_9BrClNO_2$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,3 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,2 (q, 2H), 12,3 (s, 1H).

50

Промежуточное соединение 193этил 4-хлор-3-циано-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат

Азотный газ барботировали через смесь 1,4 г (5,25 ммоль) этил 3-бром-4-хлор-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 192), 470 г (4 моль) $Zn(CN)_2$, 250 мг (0,26 ммоль) $Pd_2(dba)_3$ и 302 мг (0,26 ммоль) $dppf$ в 15 мл ДМФА в течение 15 мин. Смесь нагревали при 130 °С в течение 1 часа.

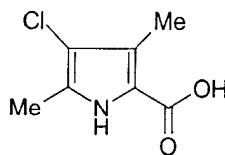
Дополнительно добавляли $Zn(CN)_2$ (1 г), $Pd_2(dba)_3$ (500 мг) и $dppf$ (604 мг). После барботирования через N_2 в течение 15 мин и нагревания при 130 °С в течение 2 часов, дополнительно добавляли $Zn(CN)_2$ (0,5 г), $Pd_2(dba)_3$ (250 мг) и $dppf$ (302 мг). Продолжали нагревание при 130 °С в течение 2 часов.

Растворитель удаляли и остаток распределяли между $EtOAc$ и водой. $EtOAc$ отделяли и промывали соляным раствором. Объединенные водные слои снова экстрагировали $EtOAc$, который промывали соляным раствором. Объединенные $EtOAc$ экстракты высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (100% CH_2Cl_2 с последующим элюированием градиентом до 5% $MeOH$ в CH_2Cl_2), получая 750 мг продукта в виде твердого вещества. МС (ES) (MH^+): 213 для $C_9H_9ClN_2O_2$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,3 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 13,1 (s, 1H).

Промежуточное соединение 194этил 3,5-дихлор-4-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат

Et_3N (5,5 мл, 39 ммоль) медленно добавляли к раствору 2,0 г (13 ммоль) этил 4-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата и 3,1 мл SO_2Cl_2 в 30 мл CH_2Cl_2 , охлажденного на водяно-ледяной бане. Смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. После обработки водным $NaHSO_3$, CH_2Cl_2 удаляли и водный остаток разводили водой и два раза экстрагировали $EtOAc$. $EtOAc$ экстракты промывали соляным раствором, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Оставшееся твердое вещество два раза перекристаллизовывали из 50% водного $EtOH$, получая 1,38 г продукта в виде белого твердого вещества. МС (ES) ($M-H^-$): 222 для $C_8H_9Cl_2NO_2$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,3 (t, 3H), 1,9 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 12,8 (s, 1H).

Промежуточное соединение 195

4-хлор-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 1, используя Промежуточное соединение 189 в качестве исходного вещества.

МС (ES) MH^+ : 174 для $C_7H_8ClNO_2$

Промежуточное соединение 1963-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 1, используя Промежуточное соединение 186 в качестве исходного вещества.

МС (ESP): 160 (MH^+) для $C_6H_6ClNO_2$

1H -ЯМР ($CDCl_3$) \square : 2,29 (s, 3H); 6,02 (s, 1H); 8,83 (br, 1H).

Промежуточное соединение 1974-бром-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 1, используя Промежуточное соединение 187 в качестве исходного вещества.

МС (ESP): 206 (MH^+) для $C_6H_6BrNO_2$

ЯМР ($CDCl_3$) \square : 2,31 (s, 3H); 6,97 (s, 1H); 9,08 (s, br, 1H).

Промежуточное соединение 1984-бром-3-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 1 и Промежуточное соединение 188. МС (ESP): 240 (MH^+) для $C_6H_5BrClNO_2$

Промежуточное соединение 1994-хлор-3-[(E)-(метоксиимино)метил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Синтезировали, как описано для Промежуточного соединения 1 из Промежуточного соединения 190.

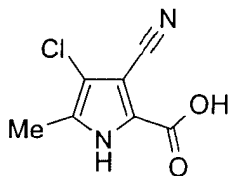
МС (ES) MH^+ : 217 для $C_9H_9ClN_2O_3$.

5

Промежуточное соединение 200

4-хлор-3-циано-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

10



15

Раствор 670 мг (3,2 ммоль) этил 4-хлор-3-циано-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 193) и 3,2 мл (3,2 ммоль) 1 н. NaOH в 20 мл MeOH нагревали при 100 °С в микроволновом реакторе в течение 2 часов. Смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. EtOAc промывали 1 н. NaOH. Объединенные водные слои подкисляли с помощью концентрированной HCl и 2 раза экстрагировали EtOAc, каждый экстракт промывали соляным раствором. При осуществлении высушивания ($MgSO_4$) и удалении растворителя получали 535 мг продукта в виде твердого вещества. МС (ES) ($M-H^-$): 183 для $C_7H_5ClN_2O_2$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,2 (s, 3H), 12,9 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

20

25

30

Промежуточное соединение 201

3,5-дихлор-4-метил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Раствор 1,1 г (4,95 ммоль) этил 3,5-дихлор-4-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 194) и 1,7 г (9,9 ммоль) $Ba(OH)_2$ в 50 мл 1:1 EtOH- H_2O нагревали при 85 °С в течение 9 часов. Смесь разводили водой, подкисляли с помощью 20 мл 1 н. HCl и 3 раза экстрагировали простым эфиром. Простой эфир промывали водой, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали, получая 1,0 г продукта в виде твердого вещества. МС (ES) ($M-H^-$): 194 для $C_6H_5Cl_2NO_2$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,9 (s, 3H), 12,7 (s, 1H), 12,8 (s, 1H).

35

40

45

Промежуточное соединение 202

3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбонил хлорид

Раствор 10,4 г (54 ммоль) 3,4-Дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1) в 100 мл $SOCl_2$ нагревали в колбе с

50

обратным холодильником в течение 30 минут. Растворитель удаляли, получая продукт. ЯМР (CDCl_3): 2,3 (s, 1H), 8,8 (s, 1H).

5 Промежуточное соединение 203

2,2,2-трихлор-1-(4,5-дихлор-1H-пиррол-2-ил)этанон

10 К раствору 2,2,2-трихлор-1-(1H-пиррол-2-ил)этанона (1,00 г, 47,06 ммоль) в дихлорметане (8 мл), медленно добавляли сульфурилхлорид (1,60 мл, 0,188 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и закаливали водой и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт промывали

15 насыщенным бикарбонатом натрия, водой и соляным раствором. Затем его высушивали над сульфатом магния и концентрировали, получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества (0,90 г).

20 МС (ES) M^+ : 279 для $\text{C}_6\text{H}_2\text{NCl}_5\text{O}$

Промежуточное соединение 204

этил 2-бром[1,3]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-карбоксилат

25 К 0 °С смеси CuBr_2 (229 мг, 1,02 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) медленно добавляли *t*-Бутил нитрит (0,15 мл, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли Промежуточное соединение

30 205 (250 мг, 0,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, распределяли между простым диэтиловым эфиром и водой, и фильтровали через диатомовую землю. Органический слой промывали водой и соляным раствором,

35 высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. При очистке путем колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 1:1 гексаны/этилацетат) получали требуемый продукт (38 мг, 16%).

40 МС (ES) MH^+ : 174 для $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$.

Промежуточное соединение 205

этил 2-амино[1,3]тиазоло[4,5-*b*]пиридин-7-карбоксилат

45 К раствору Промежуточного соединения 206 (944 мг, 4,20 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) добавляли трибромид бензилтриметил аммония (1,67 г, 4,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

50 течение 2 часов и твердое вещество, которое образовалось, собирали путем

фильтрации, получая требуемое соединение в виде соли уксусной кислоты (1,20 г).

МС (ES) MH^+ : 224 для $C_9H_9N_3O_2S$.

Промежуточное соединение 206

этил 2-[(аминокарбонотиоил)амино]изоникотинат

Раствор Промежуточного соединения 207 (2,10 г, 6,38 ммоль) в этаноле (20 мл) и карбоната калия (882 мг, 6,38 ммоль) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество, которое образовалось, собирали путем фильтрации, получая требуемое соединение .

МС (ES) MH^+ : 226 для $C_9H_{11}N_3O_2S$;

ЯМР (ДМСО- d_6): 1,17 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

Промежуточное соединение 207

этил 2-[(бензоиламино)карбонотиоил]амино}изоникотинат

К 0 °С раствору бензил изотиоцианата (1,25 мл, 9,27 ммоль) в ацетоне (15 мл) медленно добавляли этил 2-аминоизоникотинат (1,4 г, 8,43 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и вливали в лед. Твердое вещество, которое образовалось, собирали путем фильтрации и промывали водой, получая требуемый продукт (2,10 г).

МС (ES) MH^+ : 330 для $C_{16}H_{15}N_3O_3S$.

Промежуточное соединение 208

2-хлор-5-нитроизоникотиновая кислота

Раствор 13,7 г (46 ммоль) $Na_2Cr_2O_7$ в 100 мл концентрированной H_2SO_4 медленно добавляли к раствору 3,0 г (17,4 ммоль) 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина растворяли в 100 мл концентрированной H_2SO_4 , в то время как охлаждали в смеси воды со льдом. Позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор вливали в 600 мл льда и два раза экстрагировали $EtOAc$, каждый экстракт промывали соляным раствором. Объединенные органические экстракты высушивали ($MgSO_4$) и

концентрировали, получая продукт в виде масла с высоким содержанием смолистых веществ. МС (ES) MH^+ : 203 для $C_6H_3ClN_2O_4$.

5 Промежуточное соединение 209

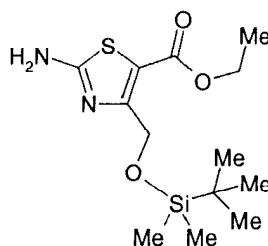
этил 2-амино-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Раствор 5,0 г (37 ммоль) 3-хлорфуран-2,4(3*H*,5*H*)-диона и 3,3 г (43 ммоль) тиомочевины в 50 мл EtOH нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 4 часов. Растворитель удаляли и остаток растворяли в воде с добавлением 1 н. HCl. Водный раствор подщелачивали с помощью водного Na_2CO_3 . Вязкие твердые вещества, которые образовывались, фильтровали, промывали водой и высушивали в вакууме. ЯМР: 1,2 (t, 3H), 4,2 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,9 (s, широкий, 1H), 7,8 (s, 2H).

20 Промежуточное соединение 210

этил 2-амино-4-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

25



30

К раствору 2,0 г (9,8 ммоль) этил 2-амино-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Промежуточное соединение 209) и 1,3 г (19,4 ммоль) имидазола в 20 мл ДМФА добавляли 1,6 г (10,6 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилил хлорида. После перемешивания в течение 2 часов, растворитель удаляли и остаток ресуспендировали в воде. Нерастворимые твердые вещества собирали, измельчали, промывали водой и высушивали в вакууме, получая 2,95 г продукта. МС (ES) (MH^+): 317 для $C_{13}H_{24}N_2O_3SSi$; ЯМР (d_6 -DMCO): 0,03 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,2 (t, 3H), 4,1 (q, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,8 (s, 2H).

45

Промежуточное соединение 211

этил 4-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-2-хлор-1,3-тиазол-5-карбоксилат

50

трет-Бутилнитрит (1,8 мл (14 ммоль) медленно добавляли к смеси 2,9 г (9,2 ммоль) этил 2-амино-4-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Промежуточное соединение 210) и 1,95 г (14 ммоль) CuCl_2 в CH_3CN . После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, растворитель удаляли и остаток ресуспендировали в EtOAc, который 2 раза промывали 1 н. HCl и один раз соляным раствором. При осуществлении высушивания (MgSO_4) и удалении растворителя получали 2,95 г продукта в виде масла. ЯМР (CDCl_3): 0,1 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,35 (t, 3H), 4,3 (q, 2H), 5,0 (s, 2H).

Промежуточное соединение 212

Следующее Промежуточное соединение синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 211, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
212	этил 4-ацетил-2-хлор-1,3-тиазол-5-карбоксилат	ЯМР (CDCl_3): 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H)	Промежуточное соединение 222

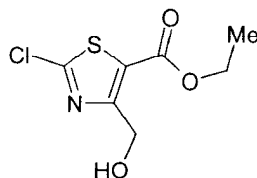
Промежуточное соединение 214

метил 2-хлор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Раствор 5,6 мл (11,2 ммоль) 2 н. AlMe_3 в толуоле добавляли к бане сухой лед-ацетон 1,14 г (5,2 моль) метил 4-ацетил-2-хлор-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Промежуточное соединение 212) в 20 мл безводного CH_2Cl_2 . Смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры, затем закачивали с помощью MeOH. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь разводили 1 н. HCl и перемешивали 15 мин, затем разводили водой и два раза экстрагировали EtOAc. EtOAc промывали соляным раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая масло, которое очищали с помощью хроматографии (50% гексаны в CH_2Cl_2 с элюированием градиентом до 100% CH_2Cl_2), получая 720 мг продукта в виде масла. ЯМР (CDCl_3): 1,5 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 5,7 (s, широкий, 1H).

Промежуточное соединение 215

этил 2-хлор-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат



5

Раствор 17,7 г (53 ммоль) этил 4-({*трет*-
 10 бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-1,3-тиазол-5-карбоксилата
 (Промежуточное соединение 211) и 53 мл (53 ммоль) 1 н. HCl в диоксане
 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь 3 раза
 15 экстрагировали EtOAc, который высушивали (MgSO₄) и концентрировали,
 получая 11,3 г в виде оранжевого масла. При очистке путем хроматографии на
 силикагеле получали твердое вещество. ЯМР (CDCl₃): 1,2 (t, 3H), 3,1 (s,
 широкий, 1H), 4,2 (q, 2H), 4,8 (s, 2H).

20

Промежуточное соединение 216

4-{{4-({*трет*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-1,3-тиазол-5-
 25 ил]карбонил}морфолин

25

Раствор 2 н. Me₃Al в гексанах (0,91 мл, 1,82 ммоль) медленно добавляли к
 раствору 0,16 мл (1,8 ммоль) морфолина в 4 мл CH₂Cl₂. После перемешивания в
 30 течение 15 мин, добавляли раствор 0,5 г (1,5 ммоль) этил 4-({*трет*-
 бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-1,3-тиазол-5-карбоксилата
 (Промежуточное соединение 218) в 4 мл CH₂Cl₂. Раствор нагревали при 80 °C в
 микроволновом реакторе в течение 1 часа, затем вливали в разведенную водную
 35 HCl. Смесь 3 раза экстрагировали CH₂Cl₂, который промывали соляным
 раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем
 хроматографии на силикагеле (100% CH₂Cl₂ с последующим элюированием
 40 градиентом до 30% EtOAc в CH₂Cl₂, получая 315 мг продукта. МС (ES) (MH⁺):
 377 для C₁₅H₂₅ClN₂O₃SSi; ЯМР (d₆-DMCO): 0,1 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 3,6 (m, 4H),
 3,7 (m, 4H), 4,1 (q, 2H), 4,75 (s, 2H).

45

Промежуточное соединение 217

Следующее Промежуточное соединение синтезировали с помощью
 50 метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 216, из
 исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
217	4-({ <i>трет</i> -бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор- <i>N</i> -(1-метил-1-фенилэтил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид	ЯМР (d_6 -ДМСО): 0,04 (s, 6H), 0,8 (s, 9H), 1,6 (s, 6H), 4,9 (s, 2H), 7,2 (7, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,4 (d, 2H), 8,6 (s, 1H).	Промежуточное соединение 211 и кумиламин

Промежуточное соединение 218

2-хлор-5-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

Раствор 173 мг (1,7 ммоль) CrO_3 в 1 мл 4:1 вода/ H_2SO_4 добавляли в виде раствора 310 мг (0,82 ммоль) 4-{{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}морфолина (Промежуточное соединение 216) в 3 мл ацетона, охлажденного на ледяно-водяной бане. Смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение 90 мин. Добавляли несколько капель изопропанола, и смесь разводили водой и 2 раза экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракты промывали соляным раствором, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали, получая 190 мг белого твердого вещества. МС (ES) (MH^+): 277 для $C_9H_9ClN_2O_4S$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 3,3 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 13,7 (s, 1H).

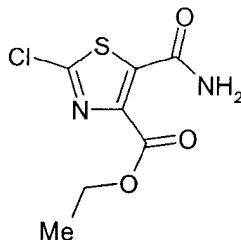
Промежуточное соединение 219

Следующее Промежуточное соединение синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 218, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
219	2-хлор-5-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота	МС (ES) (MH^+): 323 для $C_{14}H_{13}ClN_2O_2S$	Промежуточное соединение 217

Промежуточное соединение 220

этил 5-(аминокарбонил)-2-хлор-1,3-тиазол-4-карбоксилат



5 Раствор 210 мг этил 2-хлор-5-[[[(1-метил-1-фенилэтил)амино]карбонил]-1,3-
10 тиазол-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 233) в 5 мл ТФК
перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель
удаляли и остаток растворяли в 5 мл MeOH. Растворитель снова удаляли и
15 остаток растирали в порошок с простым эфиром, получая 57 мг белого твердого
вещества. ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,3 (t, 3H), 4,3 (q, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,8 (s, 1H).

Промежуточное соединение 221

метил 2-хлор-4,4-диметокси-3-оксопентаноат

20 SO_2Cl_2 (2,2 мл, 27 ммоль) медленно добавляли к раствору 5,0 г (26 ммоль)
метил 4,4-диметокси-3-оксопентаноата в 30 мл CH_2Cl_2 , охлажденного на ледяно-
25 водяной бане. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в
течение 1 часа. Растворитель удаляли и остаток ресуспендировали в EtOAc,
который промывали водой и соляным раствором. При осуществлении
30 высушивания ($MgSO_4$) и удалении растворителя получали 6,1 г масла. ЯМР:
($CDCl_3$): 1,5 (s, 3H), 3,25 (2s, 6H), 4,8 (s, 3H), 5,3 (s, 1H).

Промежуточное соединение 222

метил 4-ацетил-2-амино-1,3-тиазол-5-карбоксилат

35 Раствор 4,37 г (19 ммоль) метил 2-хлор-4,4-диметокси-3-оксопентаноата
(Промежуточное соединение 221) и 1,8 г (24 ммоль) тиомочевины в 50 мл EtOH
40 нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Растворитель
удаляли и остаток растворяли в 1:1 ацетон-5 н. HCl и раствор нагревали в колбе
с обратным холодильником в течение 4 часов. Ацетон удаляли и водный остаток
45 нейтрализовали 50% NaOH и затем подщелачивали водным Na_2CO_3 . Осажденные
твердые вещества фильтровали, промывали водой и высушивали в вакууме. ЯМР
(d_6 -ДМСО): 2,4 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 8,0 (s, 2H).

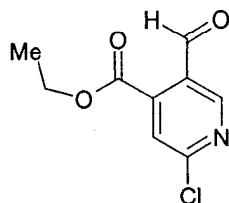
Промежуточное соединение 223

изопропил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат 1-оксид

Раствор 2,55 г (14 ммоль) изопропил 4-хлорпиридин-2-карбоксилата
 (Промежуточное соединение 232) и 1,4 г (26 ммоль) *m*-CPBA в 30 мл CH₂Cl₂
 5 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь закаливали
 водным NaHSO₃ и CH₂Cl₂ удаляли. Водный остаток подщелачивали с помощью
 водного Na₂CO₃, насыщали NaCl и повторно экстрагировали EtOAc. EtOAc
 10 высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток ресуспендировали в простом
 эфире и нерастворимое вещество отфильтровали. Фильтрат концентрировали и
 остаток хроматографировали на силикагеле (100% CH₂Cl₂ с элюированием
 15 градиентом до 100% EtOAc), получая 2,1 г продукта в виде масла. ЯМР (d₆-
 ДМСО): 1,3 (d, 6H), 5,3 (септет, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,1 (d, 1H).

Промежуточное соединение 224изопропил 4-хлор-6-цианопиридин-2-карбоксилат

Раствор 200 мг (0,86 ммоль) изопропил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат 1-
 оксида (Промежуточное соединение 223), 0,14 мл (1 ммоль) Et₃N и 0,36 мл (2,7
 25 ммоль) триметилсилилцианида в 3 мл CH₃CN нагревали при 90 °С в течение
 ночи. Раствор разводили EtOAc и промывали водой и соляным раствором. При
 осуществлении высушивания (MgSO₄) и удалении растворителя получали масло,
 30 которое очищали с помощью хроматографии на силикагель (100% CH₂Cl₂ с
 последующим элюированием градиентом до 10% EtOAc в CH₂Cl₂), получая 130
 мг продукта в виде белого твердого вещества. MS (ES) (MН⁺): 224 для
 C₁₉H₉ClN₂O₂; ЯМР (d₆-ДМСО): 1,35 (d, 6H), 5,2 (септет, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,6 (s,
 35 1H).

Промежуточное соединение 225этил 2-хлор-5-формилизоникотинат

Раствор 51 мл (128 ммоль) 2,5 н. *n*-бутиллития в гексанах медленно
 добавляли к ТГФ раствору 16 мл (95 ммоль) тетраметилпиперидина,
 50 охлажденного на бане сухой лед-ацетон. Раствор нагревали до -30 °С и

охлаждали до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем порциями добавляли 5,0 г (32 ммоль) 6-хлорникотиновой кислоты. Смесь нагревали до $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 30 минут. Затем ее охлаждали до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и быстро добавляли 10 мл (129 ммоль) ДМФА. После закаливания с помощью 1 н. HCl, раствор нагревали до комнатной температуры. pH доводили приблизительно до 4 путем добавления 1 н. HCl и раствор непрерывно экстрагировали EtOAc в течение ночи. EtOAc высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Остаток растворяли в 100 мл EtOH и 2 мл концентрировали H_2SO_4 добавляли. Раствор нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 24 часов. Смесь доводили приблизительно до pH = 4 с помощью 50% NaOH и два раза экстрагировали простым эфиром. Простой эфир высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая масло, которое хроматографировали на силикагеле (50% гексаны в CH_2Cl_2 с элюированием градиентом до 100% CH_2Cl_2), получая 1 г продукта в виде масла, которое медленно затвердевало. ЯМР (CDCl_3): 1,4 (t, 3H), 4,5 (q, 2H), 7,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).

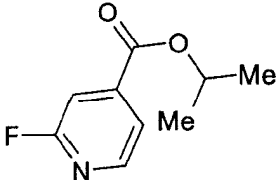
Промежуточное соединение 226

этил 2-хлор-5-нитроизоникотинат

Смесь 2-хлор-5-нитроизоникотиновой кислоты (Промежуточное соединение 208) и 16 мл триэтилортоацетата в 100 мл толуола нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь перемешивали с 1 н. HCl в течение 30 минут, затем распределяли между EtOAc и водой. EtOAc отделяли, промывали водой и соляным раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Хроматографировали на силикагеле (100% гексаны с элюированием градиентом до 100% CH_2Cl_2 , получая продукт в виде масла. MS (ES) (MH^+): 231 для $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_4$; ЯМР (d_6 -DMCO): 1,3 (t, 3H), 4,4 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 9,2 (s, 1H).

Промежуточные соединения 227-233

Следующие соединения получали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 226, из указанного исходного вещества (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
5 227	изопропил 2-хлор-6-метилизоникотинат	МС (ES) (MH ⁺): 214 для C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ ; ЯМР (d ₆ -DMCO): 1,3 (d, 6H), 2,55 (s, 3H), 5,2 (септет, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,7 (s, 1H)	2-хлор-6-метилизоникотинат и трипропилортоформиат
10 228	изопропил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 1,35 (d, 6H), 5,3 (септет, 1H), 7,4 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,6 (d, 1H)	4-хлорпиридин-2-карбоксилат и трипропилортоформиат
15 229	изопропил 4,5-дихлорпиридин-2-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 1,35 (d, 6H), 5,3 (септет, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H)	4,5-дихлорпиридин-2-карбоксилат (Graf, R. J. fuer Prakt. Chem. (Leipzig) (1932), 133 36-50) и трипропилортоформиат
20 230	изопропил 2-фторизоникотинат 	ЯМР (CDCl ₃): 1,4 (d, 6H), 5,3 (септет, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,35 (d, 1H)	2-фторизоникотиновая кислота и трипропилортоформиат
25 231	этил 2-хлор-5-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат	ЯМР: 1,3 (t, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,65 (m 2H), 4,3 (q, 2H)	Промежуточное соединение 218 и триэтилортоацетат
30 232	изопропил 4-хлорпиридин-2-карбоксилат	ЯМР (CDCl ₃): 1,35 (d, 6H), 5,3 (септет, 1H), 7,4 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,6 (d, 1H)	4-хлорпиридин-2-карбоновая кислота и трипропилортоформиат
35 233	этил 2-хлор-5-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат	МС (ES) (MH ⁺): 353 для C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	Промежуточное соединение 219 и триэтилортоацетат

Промежуточное соединение 234

1,3-тиазол-2-илметанол

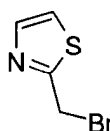
К перемешиваемому раствору коммерчески доступного 1,3-тиазол-2-карбальдегида (5,36 г, 47 ммоль) в безводном метаноле (100 мл), при 0 °С и в атмосфере N₂, добавляли борогидрид натрия (2,15 г, 57 ммоль) в виде твердого вещества приблизительно в течение 20 минут. Реакционную смесь

перемешивали в течение часа при температуре окружающей среды, в атмосфере N_2 . Полное превращение подтверждали с помощью ТСХ (50% этилацетат в гексанах; $R_f \sim 0,23$). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 15 мл водного раствора хлорида аммония, и 15 мл водного раствора хлорида натрия; из этой смеси экстрагировали неочищенный продукт этилацетатом (4 X 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, и концентрировали. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки.

МС (ES) MH^+ : 116 для C_4H_5NOS . 1H ЯМР (DMCO): 4,72 (d, 2H), 6,03 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).

Промежуточное соединение 235

2-(бромметил)-1,3-тиазол



Это соединение синтезировали из вышеописанного Промежуточного соединения 234, используя методику, описанную в Tetrahedron 61 (2005), с. 137. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 15% этилацетат в гексанах). Получали светло-оранжевую жидкость (выход 57%) получали; это вещество быстро разлагается, и его сразу использовали на следующей стадии.

МС (ES) MH^+ : 179 для C_4H_4BrNS . 1H ЯМР ($CDCl_3$): 4,75 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,74 (d, 1H).

Промежуточное соединение 236

Этил 2-хлор-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Синтезировали согласно методике, описанной для Промежуточного соединения 17. МС (ES) MH^+ : 206, 208 для $C_7H_8ClNO_2S$; 1H -ЯМР (300 МГц; DMCO- d_6) δ : 1,28 (t, 3H); 2,60 (s, 3H); 4,28 (q, 2H).

Промежуточное соединение 237

1-трет-бутил 3-метил 4-гидрокси-5,6-дигидропиридин-1,3(2H)-дикарбоксилат

Метил 4-оксопиперидин-3-карбоксилат гидрохлорид (13,0 г) суспендировали в безводном ДХМ (100 мл) в атмосфере аргона. DIEA (29,2 мл) медленно добавляли с помощью шприца, получая слегка мутный раствор. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли ди-*трет*-бутил дикарбоксилат (16,1 г), получая экзотермическую реакцию. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc (500 мл) и насыщенным водным NH₄Cl (350 мл). EtOAc слой промывали соляным раствором (125 мл), высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме, получая желтое масло. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (1-25% EtOAc в гексанах), получая указанное в заглавии соединение в виде прозрачного, бесцветного масла (14,7 г, 85,1%). МС (ES)[(M-H)⁻]: 256 для C₁₂H₁₉NO₅; ЯМР (CDCl₃): 1,46 (s, 9H), 2,36 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,76 (s, 3H) 4,04 (s, 2H), 11,97 (s, 1H).

Промежуточное соединение 238

Этил 4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

Этил 4-бром-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (Получение: Izamanishi, T. и др; 1982, Chem. Pharm. Bull., 30: 3617-3623) (5,1 г) растворяли в безводном ДМФА (20 мл) в атмосфере аргона, затем добавляли 18-краун-6 (0,27 г) и азид натрия (2,89 г). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение двадцати трех часов, затем перемешивали в течение ночи, медленно охлаждали до комнатной температуры. После этого реакционную смесь добавляли к деионизированной воде (150 мл) для ее закаливания, насыщали твердым хлоридом натрия, и экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные EtOAc слои промывали соляным раствором (100 мл), высушивали над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение (4,3 г, 100%). МС (GX-EI)[(M-N₂)⁺]: 186 для C₈H₁₄BrN₄O₃.

Промежуточное соединение 239

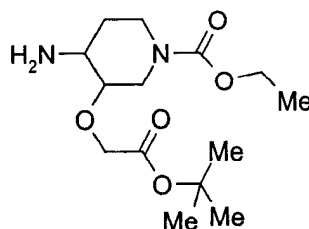
Этил 4-азидо-3-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтоксипиперидин-1-карбоксилат

Этил 4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 238, 1,71 г) растворяли в безводном ТГФ (15 мл) и охлаждали до

0°C. Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,42 г) добавляли в виде
 5 впрыска, перемешивали в течение двадцати минут при 0°C, затем медленно
 добавляли *трет*-бутил бром ацетат (0,86 мл) с помощью шприца, и
 перемешивали дополнительно в течение двух часов при 0°C. Реакционную
 10 смесь распределяли между EtOAc (250 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (200
 мл), и водный слой промывали EtOAc (200 мл). Объединенные EtOAc слои
 промывали соляным раствором (50 мл), высушивали над безводным MgSO₄ и
 концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде
 15 неочищенного продукта (1,78 г, 103%). МС (ГХ-ЕИ)[(M-N₂)⁺]: 300 для
 C₁₄H₂₄N₄O₅.

Промежуточное соединение 240

Этил 4-амино-3-(2-*трет*-бутоксид-2-оксоэтоксид)пиперидин-1-карбоксилат



Этил 4-амино-3-(2-*трет*-бутоксид-2-оксоэтоксид)пиперидин-1-карбоксилат
 30 (Промежуточное соединение 239, 1,75 г) растворяли в ТГФ (60 мл), затем
 добавляли деионизированную воду (5 мл) и PS-трифенилфосфиновую смолу (10,6
 г), и перемешивали при комнатной температуре в течение выходных.
 Реакционную смесь фильтровали, и смолу неоднократно промывали MeOH и
 35 смесью 1:5 MeOH:ДХМ, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая
 указанное в заглавии соединение (1,20 г, 75%). МС (ГХ-ЕИ)[(M)⁺]: 302 для
 C₁₄H₂₆N₂O₅.

Промежуточное соединение 241

Этил 4-бром-3-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-1-карбоксилат

Этил 4-бром-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (Получение: Izamanishi,
 45 Т. и др; 1982, Chem. Pharm. Bull., 30: 3617-3623) (10,17 г) растворяли в
 безводном ДХМ (100 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C. По каплям
 добавляли *трет*-Бутилдиметилсилил трифторметилсульфонат (10,2 мл) с
 50 помощью шприца, затем 2,6-лутидин (4,7 мл), также добавляли по каплям с

помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры, затем разводили ДХМ (200 мл) и промывали насыщенным водный NaHCO_3 (150 мл), насыщенным водным NH_4Cl ((150 мл), соляным раствором (100 мл), высушивали над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде неочищенного продукта (15,1 г, 102%). МС (ГХ-ЕИ)[(М- C_4H_7)⁺]: 310, 312 для $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{BrNO}_3\text{Si}$; ЯМР (CDCl_3): 0,10 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 1,24 (t, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,84-3,40 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,13 (q, 2H).

Промежуточное соединение 242

Этил 4-азидо-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заглавии соединение готовили способом, аналогичным описанному для (Промежуточное соединение 238), используя в качестве исходного вещества этил 4-бром-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 241). МС (ГХ-ЕИ)[(М- N_2)⁺]: 300 для $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$.

Промежуточное соединение 243

Этил 4-амино-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заглавии соединение готовили способом, аналогичным описанному для (Промежуточное соединение 240), используя в качестве исходного вещества этил 4-азидо-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 242). МС (ГХ-ЕИ)[(М)⁺]: 302 для $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$.

Промежуточное соединение 244

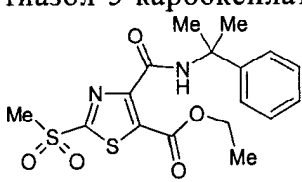
3,4-дихлор-N-(3-гидроксипиперидин-4-ил)-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид

Этил 3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 114, 0,805 г) растворяли в смеси MeOH (10 мл) и 1,4-диоксана (15 мл), к которой добавляли 1 н. NaOH (10 мл) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 24 часов. Дополнительно добавляли 5 мл 1 н. NaOH , с 5 мл 1,4-диоксана, и реакционную смесь нагревали дополнительно в течение 42

часов, затем охлаждали до 0°C и подкисляли до ~ pH 9 с помощью 2 н. HCl (6 мл). Холодную смесь фильтровали и промывали деионизированной водой, получая указанное в заглавии соединение в виде неочищенного продукта. МС (ES) MH⁺: 292, 294 для C₁₁H₁₅Cl₂N₃O₂.

Промежуточное соединение 245

Следующее Промежуточное соединение готовили с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 16, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
245	этил 4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-2-(метилсульфонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат 	МС (ES) MH ⁺ : 397 для C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅ S ₂ ЯМР: 1,24 - 1,32 (m, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 3,57 (s, 3 H) 4,36 (q, 2 H) 7,22 (t, 1 H) 7,34 (t, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 8,91 (s, 1 H)	Промежуточное соединение 246

Промежуточное соединение 246

этил 4-{{(1-метил-1-фенилэтил)амино}карбонил}-2-(метилтио)-1,3-тиазол-5-карбоксилат

Диизопропиламин (5,3 мл) растворяли в безводном ТГФ (100 мл) охлаждали до -78°C и к нему медленно добавляли *n*-бутил литий (15 мл). Раствор медленно нагревали до 0 °С и после этого снова охлаждали до -78°C. Медленно добавляли раствор *N*-(1-метил-1-фенилэтил)-2-(метилтио)-1,3-тиазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение 13; 3,7 г) в безводном ТГФ, поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания в течение 30 минут, одной порцией добавляли раствор этилцианоформата (2,5 мл) в безводном ТГФ и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, после этого медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом (X3), высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая черное масло (0,84 г) ЯМР: 1,22 - 1,29 (m, 3 H) 1,63 (s, 6 H) 2,76 (s, 3 H) 4,28 (q, 2 H) 7,20 (t, 1 H) 7,32 (t, 2 H) 7,46 (d, 2 H) 8,75 (s, 1 H)

Промежуточное соединение 247диэтил 2-хлор-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксилат

5 К раствору *трет*-бутил нитрита (3,4 мл, 28 ммоль) и хлорида меди (II) (3,7 г, 28 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли диэтил 2-амино-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксилат (4,6 г, 19 ммоль, Промежуточное соединение 248) все одной порцией. Наблюдали выделение газа. После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре ЖХМС указывала на завершение образования продукта. После концентрирования для удаления ацетонитрила остаток распределяли с хлороформом и 1 н. HCl (Fisher), промывали хлороформом, 10 высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая оранжевое масло. При очистке на флэш-колонке получали светло-желтое масло (4,2 г, 85%). МС (ES): 264; ЯМР: 1,25 - 1,29 (t, 3 H) 1,29 - 1,33 (t, 3 H) 4,28 - 4,33 (q, 2 H) 4,33 - 4,39 (q, 2 H) 15 20

Промежуточное соединение 248диэтил 2-амино-1,3-тиазол-4,5-дикарбоксилат

25 Раствор тиомочевины (1,7 г, 22 ммоль) и диэтил 2-хлор-3-оксосукцината (5,0 г, 22 ммоль) в абсолютном этаноле (50 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение одного часа. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли, оставляя белое твердое вещество. Твердое 30 вещество растворяли в воде (100 мл) и полученный осадок фильтровали и высушивали (4,6 г, 87%). МС (ES): 245; ЯМР: 1,21 (t, 3 H) 1,26 (t, 3 H) 4,16 (q, 2 H) 4,26 (q, 2 H) 8,04 (s, 2 H) 35

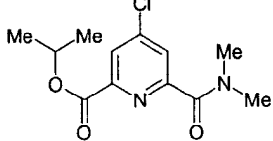
Промежуточное соединение 249изопропил 4-хлор-6-(морфолин-4-илкарбонил)пиридин-2-карбоксилат

40 *n*-бутиллитий (1,92 мл, 2,5М в гексанах) по каплям добавляли к -78°C раствору морфолина (0,42 мл, 4,8 ммоль) в безводном ТГФ, после этого медленно нагревали до комнатной температуры. Раствор переносили в 45 дополнительную воронку путем канюлизации и затем добавляли по каплям к раствору диметил 4-хлорпиридин-2,6-дикарбоксилата (1,0 г, 4,4 ммоль, Промежуточное соединение 251) в безводном ТГФ. При добавлении наблюдали 50 незначительное образование осадка. После перемешивания в течение двух часов

при комнатной температуре к реакционной смеси дополнительно добавляли 0,5 эквивалента морфолино-литиевого реагента и после перемешивания дополнительно в течение двух часов добавляли еще 0,5 эквивалента, затем перемешивали в течение одного часа для завершения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в метиленхлориде и продукт экстрагировали насыщ. раствором бикарбоната натрия (x3). Порцию бикарбоната натрия подкисляли с помощью конц. HCl до pH 3 и после этого экстрагировали EtOAc (x10), затем высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая твердое вещество (0,8 г, 70%). МС (ES) МН⁺:271 для C₁₁H₁₁ClN₂O₄. Твердое вещество суспендировали в безводном толуоле (75 мл) и к нему медленно добавляли триизопропилортоформиат (1,97 мл, 8,9 ммоль), затем нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в 1 н. HCl. Подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного бикарбоната натрия, затем экстрагировали EtOAc (x3), высушивали с помощью MgSO₄ и удаляли растворитель, получая желто-коричневое твердое вещество. При осуществлении очистки на силикагелевой флэш-колонке (элюирование градиентом до 3:1 EtOAc:CH₂Cl₂) получали белое твердое вещество (0,23 г) МС (ES) МН⁺:313 для C₁₄H₁₇ClN₂O₄; ЯМР: 1,33 (s, 3 H) 1,35 (s, 3 H) 3,41 (s, 2 H) 3,44 (d, 2 H) 3,58 (d, 2 H) 3,68 (s, 4 H) 5,17 (dt, 1 H) 8,01 (d, 1H) 8,13 (d,1 H).

Промежуточное соединение 250

Следующее Промежуточное соединение готовили с помощью методики, описанной для Промежуточного соединения 249, из указанных исходных веществ (ИВ).

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
250	изопропил 4-хлор-6- [(диметиламино)карбонил]п иридин-2-карбоксилат 	МС (ES) МН ⁺ : 271 для C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ ЯМР: 1,35 (d, 6 H) 2,93 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 5,18 (dt, 1 H) 7,96 (d, 1 H) 8,11 (d, 1 H)	Промежуточн ое соединение 251 и диметиламин

Промежуточное соединение 251диметил 4-хлорпиридин-2,6-дикарбоксилат

5 Пентахлорид фосфора (45,5 г, 218 ммоль) взвешивали в закрытой колбе и суспендировали в хлороформе. Добавляли 4-гидроксипиридин-2,6-
дикарбоновую кислоту (10,0 г, 55 ммоль) и после умеренного нагревания в колбе с обратным холодильником в течение 3 дней реакция завершилась (60%
10 превращение). После охлаждения до 0°C по каплям добавляли безводный метанол (150 мл). Поскольку выделение тепла уменьшалось, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли с EtOAc и водой и
15 нерастворимое вещество фильтровали, промывали EtOAc и высушивали (6,7 г). EtOAc слой промывали водой, высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали. При перекристаллизации из метанола дополнительно
получали чистый продукт (0,64 г). МС (ES) МН⁺: 230 для C₉H₈ClNO₄; ЯМР:
20 3,94 (s, 3 H) 8,32 (s, 1 H).

Промежуточное соединение 2522-хлор-5-(этоксикарбонил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

25 К раствору этил 2-хлор-4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (2,5 г, 11 ммоль, Промежуточное соединение 215) в ацетоне при 0°C медленно
30 добавляли раствор триоксида хрома (2,26 г, 22 ммоль) в 20% конц. серной кислоты в воде (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли изопропанол (1 мл) для удаления
35 непрореагировавшего триоксида хрома. Реакционную смесь разводили водой и ацетон удаляли. Распределяли с метиленхлоридом (x3), высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали, получая белое твердое вещество (2,3 г, 90%). МС
(ES) МН⁺: 236 для C₇H₆ClNO₄S; ЯМР: 1,26 (t, 3 H) 4,31 (q, 2 H) 13,99 - 14,15 (m,
40 1 H).

Промежуточное соединение 253Этиловый эфир 3,4-дихлор-5-хлорметил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

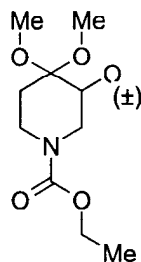
45 В 4-х горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оборудованную верхней мешалкой, воронкой для добавления жидкостей, входным отверстием для азота и датчиком внутренней температуры загружали (Промежуточное соединение 254,
50 2000 г, 13,6 моль) и тетрахлорид углерода (12 л). Реакционную смесь охлаждали

до -5 °С и добавляли сульфурил хлорид при такой скорости, чтобы температура не превышала 0 °С (1 час). Полученная реакционная смесь становилась очень густой (так как осадка становилось много, наблюдали значительное выделение газа) и ей позволяли перемешиваться при 0 °С в целом в течение 4 часов после добавления. Осадок фильтровали и твердое вещество азеотропировали с толуолом для удаления избытка сульфурилхлорида. Твердое вещество и высушивали в конвекционной печи при 50 °С, получая 3 (2077 г, 62 %) в виде темно-пурпурного твердого вещества.

Промежуточное соединение 254

Этиловый эфир 5-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

В 4-х горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оборудованную верхней мешалкой, воронкой для добавления жидкостей, входным отверстием для азота и датчиком внутренней температуры загружали этил 3-оксобутаноат (1952 г, 15,0 моль) и ледяную уксусную кислоту (5 л). Полученный раствор охлаждали до 0 °С на ледяно-водяной бане и медленно добавляли водный раствор нитрита натрия (1242 г, 18,0 моль, 1,2 экв, в 1875 мл воды) (4,5 часа), не позволяя повышаться внутренней температуре выше 10 °С. Гомогенному красному раствору позволяли нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 48 часов. Цвет раствора изменялся со светло-красного на желтый. Затем реакционный сосуд помещали в колбонагреватель, заполненный дефлегматором и добавляли одной порцией ацетилацетальдегид диметилацетата (1982 г, 15,0 моль, 1 экв) (верхушку дефлегматора оставляли открытой для возможности быстрого выхода газа при добавлении цинка). Порциями добавляли цинк (порошок, 2156 г, 33 моль, 2,2 экв) (с такой скоростью, чтобы контролировать выделение газа) в течение 4 часов. Добавление цинка доводило реакцию до флегмы и после добавления темно-красный раствор нагревали в колбе с обратным холодильником дополнительно в течение 1,5 часов. Содержимое реакции вливали горячим в контейнер объемом 50 л с 20 кг льда и позволяли перемешиваться в течение 16 часов. Полученную суспензию фильтровали, высушивали в конвекционной печи и перекристаллизовывали из горячего гептана, получая светло-желтое твердое вещество (312 г, 13,6% выход).

Промежуточное соединение 255этил 3-гидрокси-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору гидроксида калия (42 г, 752 ммоль) в безводном метаноле (100 мл), при 0 °С и в атмосфере N₂, добавляли раствор этил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (26,4 мл, 29,96 г, 175 ммоль) в безводном метаноле (75 мл) с помощью шприца. Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 30 минут в атмосфере N₂ при 0 °С. К нему, небольшими порциями в течение приблизительно 90 минут, добавляли йодбензол диацетат (84,6 г, 262 ммоль). В течение этого периода времени температуру поддерживали около 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере N₂, постепенно достигая комнатной температуры. Полное превращение подтверждали с помощью ТСХ (50% этилацетат в гексанах; пятно Hanessian; R_f ~ 0,25) утром. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли приблизительно 50 мл воды; из этой смеси экстрагировали неочищенный продукт этилацетатом (3 X 200 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали, используя колоночную хроматографию (силикагель; 10-65% этилацетат в гексанах), получая 26,74 г (66%) светло-желтого масла.

МС (ESI) М: 233 для C₁₀H₁₉NO₅. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 1,22 (t, 3H), 1,69-1,86 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,86 (t, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,11 (q, 2H).

Промежуточные соединения 256-257

Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 28 или

Промежуточного соединения 59, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
5	256	<i>Цис</i> (±)-этил 4-амино-3-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	МС (ESP): 227 (M+H) для C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	Промежуточное соединение 146
10	257	<i>Цис</i> (±)-Этил (4-амино-3-этоксипиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MH ⁺ : 217 для C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	Промежуточное соединение 156

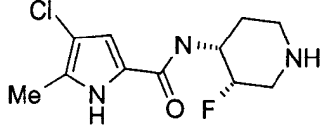
Промежуточные соединения 258-259

Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 37 или Промежуточного соединения 83, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ	
25	258	<i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	МС (ES) MH ⁺ : 360 для C ₁₆ H ₂₃ ClFN ₃ O ₃ ;	Промежуточное соединение 64 и Промежуточное соединение 6
30	259	<i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[[(4-хлор-3-фтор-5-метил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил]амино]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат	МС (ESP): 530 (MNa ⁺) для C ₂₂ H ₃₆ ClF ₂ N ₃ O ₄ Si	Промежуточное соединение 263 и Промежуточное соединение 64

Промежуточные соединения 260-261

Следующие Промежуточные соединения синтезировали с помощью метода, аналогичного описанному для Промежуточного соединения 50 или Промежуточного соединения 74, из исходных веществ (ИВ), приведенных в таблице ниже.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
260	4-Хлор-N-[(3S,4R)-3-флюороксипиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид 	МС (ES) МН ⁺ : 260 для C ₁₁ H ₁₅ ClFN ₃ O	Промежуточное соединение 258
261	4-хлор-3-фтор-N-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	МС (ESP): 278 (МН ⁺) для C ₁₁ H ₁₄ ClF ₂ N ₃ O	Промежуточное соединение 262

Промежуточное соединение 262

трет-бутил (3S,4R)-4-[[4-хлор-3-фтор-5-метил-1H-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

трет-бутил (3S,4R)-4-[[4-хлор-3-фтор-5-метил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 259, 80 мг, 0,16 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (6 мл), затем добавляли фторид тетра-бутил аммония (1 мл, 1М в ТГФ) и этилендиамин (1 ммоль), затем смесь перемешивали при 50оС в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл) и соляным раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии (100%~70%гексаны/этилацетат), получая требуемый продукт (55 мг).

МС (ESP): 378 (MNa⁺) для C₁₆H₂₂ClF₂N₃O₃

¹H-ЯМР (CDCl₃) □: 1,46 (s, 9H); 1,84 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 4,28 (m, 2H); 4,50 (m, 1H); 4,70 (m, br, 1H); 6,32 (m, 1H); 9,36 (br, 1H).

Промежуточное соединение 263

4-хлор-3-фтор-5-метил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

трет-бутил 4-хлор-3-фтор-5-метил-1- $\{[2-(\text{триметилсилил})\text{этокси}]\text{метил}\}$ -
1*H*-пиррол-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 264, 100 мг) растворяли в

5 *N*-метил пирролидиноне (10 мл), нагревали до 200°C в течение 30 минут.
Полученный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной
очистки.

МС (ESP): 307 (M⁺) для C₁₂H₁₉ClFNO₃Si

10 Промежуточное соединение 264

трет-бутил 4-хлор-3-фтор-5-метил-1- $\{[2-(\text{триметилсилил})\text{этокси}]\text{метил}\}$ -1*H*-
15 пиррол-2-карбоксилат

трет-бутил 3-бром-4-хлор-5-метил-1- $\{[2-(\text{триметилсилил})\text{этокси}]\text{метил}\}$ -
1*H*-пиррол-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 265, 480 мг, 1,13 ммоль)
20 растворяли в безводном ТГФ(8 мл), охлаждали до -78°C, по каплям добавляли *n*-
BuLi (2,5М в Гексане, 3,39 ммоль) в смеси с помощью шприца и смесь
перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем быстро добавляли *N*-
Фторбензолсульфонимид(1,25 г, 3,96 ммоль в 5 мл ТГФ/Толуола 1:1), после
25 этого полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и
медленно нагревали вплоть до комнатной температуры в течение 12 часов.

30 Реакционную смесь закаливали при 0°C каплями насыщенного раствора NH₄Cl и
затем разводили EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали соляным
раствором и высушивали над безводным MgSO₄, концентрировали, получая
масло и очищали путем колоночной флэш-хроматографии, элюируя 10% EtOAc в
35 гексанах. Требуемый продукт получали в виде масла (125 мг).

МС (ESP): 364 (MH⁺) для C₁₆H₂₇ClFNO₃Si

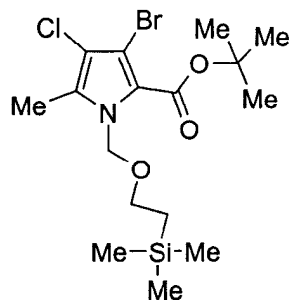
¹H-ЯМР (CDCl₃) □: 0,00 (s, 9H); 0,90 (t, 2H); 1,58 (s, 9H); 2,31 (s, 3H); 3,52 (t,
2H); 5,70 (s, 2H).

40 ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃) □: -148,85

Промежуточное соединение 265

45 *трет*-бутил 3-бром-4-хлор-5-метил-1- $\{[2-(\text{триметилсилил})\text{этокси}]\text{метил}\}$ -1*H*-
пиррол-2-карбоксилат

50



5
10
15
20
25

Этил 3-бром-4-хлор-5-метил-1-{{2-(триметилсилил)этокс}иметил}-1H-пиррол-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 266, 564 мг, 1,42 ммоль), t-Бутилацетат (330 мг, 2,84 ммоль) и калий t-бутилат (0,14 ммоль) смешивали вместе и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, концентрировали, получая масло в вакууме. К реакционной смеси снова добавляли t-бутилацетат (330 мг, 2,84 ммоль) и калий t-бутилат (0,14 ммоль), снова повторяя такую же методику. Полученную неочищенную реакционную смесь фильтровали через небольшой слой силикагеля, промывали этилацетатом, объединенный фильтрат концентрировали, получая масло и очищали путем колоночной хроматографии (2% этилацетат в гексанах), получая требуемый продукт в виде масла (485 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) □: 0,00 (s, 9H); 0,90 (t, 2H); 1,58 (s, 9H); 2,33 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 5,75 (s, 2H)

30
Промежуточное соединение 266

35
Этил 3-бром-4-хлор-5-метил-1-{{2-(триметилсилил)этокс}иметил}-1H-пиррол-2-карбоксилат

40
45
50

К суспензии гидрида натрия (76 мг, 3,16 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл), добавляли раствор этил 3-бром-4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 267, 420 мг, 1,58 ммоль), полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут до прекращения выделения газа. По каплям добавляли триметилсилил-этилметил хлорид (315 мг, 1,89 ммоль) и перемешивали в течение ночи, при этом реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры медленно. Реакционную смесь закачивали с помощью холодной воды, разводили простым эфиром (20 мл), промывали водой и соляным раствором, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии (95% гексаны в этилацетате), получая требуемый продукт в виде масла (624 мг).

МС (ESP): 397 (MH⁺) для C₁₄H₂₃BrClNO₃Si

¹H-ЯМР (CDCl₃) □: 0,00 (s, 9H); 0,90 (t, 2H); 1,43 (t, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 4,34 (q, 2H); 5,75 (s, 2H).

Промежуточное соединение 267

Этил 3-бром-4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Этил 4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (Промежуточное соединение 7, 300 мг, 1,6 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл), добавляли N-бромсукцинимид (285 мг, 1,6 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вливали в холодный водный раствор гидроксида натрия (2M) (20 мл), экстрагировали простым диэтиловым эфиром (2x20 мл). Затем органическую фазу промывали водой (20 мл) и соляным раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии (гексаны/этилацетат, градиент), получая требуемый продукт в виде желтоватого твердого вещества. (424 мг).

МС (ESP): 266 (MH⁺) для C₈H₉BrClNO₂

¹H-ЯМР (CDCl₃) □: 1,39 (t, 3H); 2,32 (s, 3H); 4,34 (q, 2H); 9,04 (s, br, 1H).

Промежуточное соединение 268

Транс(±)-трет-бутил-4-[(дифенилметил)амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

трет-бутил-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (11,9 г; 55 ммоль) и бензофенонимин (10 г; 59 ммоль; 1,05 экв.) растворяли в безводном толуоле и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 18 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ (30% EtOAc / гексаны с 0,1% триэтиламино). Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии. При выделении получали 18,4 г указанного в заглавии соединения с выходом 86%. ЖХ/МС (ES⁺)[(M+H)⁺]: 381 для C₂₃H₂₈N₂O₃.

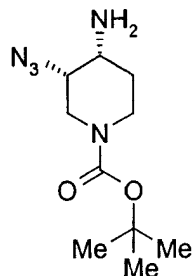
Промежуточное соединение 269

Цис(±)-трет-бутил-3-азидо-4-[(дифенилметилден)амино]пиперидин-1-карбоксилат

В высушенной пламенем колбе трифенилфосфин (3,86 г; 14,7 ммоль; 2 экв.) растворяли в безводном ТГФ (15 мл) и охлаждали до 0 С. Медленно по каплям добавляли DIAD (2,97 г; 14,7 ммоль; 2 экв.). При добавлении образовывался белый осадок. Добавляли ТГФ раствор, содержащий трет-бутил-4-[(дифенилметилден)амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 268, 2,8 г; 7,36 ммоль) (количество ТГФ было таким, чтобы конечная концентрация спирта составляла около 0,5 – 1М). Полученную реакционную взвесь перемешивали при 0 С в течение 30 минут. После этого добавляли (PhO)₂PON₃ (4,05 г; 14,7 ммоль; 2 экв.) и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Наблюдали с помощью ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (0 - 30% EtOAc / гексаны с 0,1% триэтиламино). При выделении получали 2,13 г указанного в заглавии соединения с выходом 71%. ЖХ/МС (ES⁺)[(M+H)⁺]: 406 для C₂₃H₂₇N₅O₂.

Промежуточное соединение 270

Цис(±)трет-бутил-4-амино-3-азидопиперидин-1-карбоксилат



трет-бутил-3-азидо-4-[(дифенилметилден)амино]пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 269, 1,36 г; 3,3 ммоль) растворяли в 10 мл водного ТГФ (5% H₂O). Добавляли одной порцией PPTS (850 мг; 3,4 ммоль; 1,03 экв.). Через несколько минут изначально мутный раствор становился прозрачным. После завершения реакции (что определяли с помощью ЖХ/МС анализа) реакционную смесь концентрировали и азеотропически высушивали с помощью ацетонитрила. Без дополнительной очистки. (ЖХ/МС: наблюдали исчезновение

исходного вещества и образование Ph₂C=O. Продукт не наблюдали вследствие отсутствия хромофора).

5 Промежуточное соединение 271

Цис(±)трет-бутил-3-азидо-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

10 Неочищенный трет-бутил-4-амино-3-азидопиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 270, 3,3 ммоль) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (10 мл) и DIEA (1,27 г; 1,6 мл; 9,9 ммоль; 3 экв.). Раствор охлаждали до 0 С и
15 добавляли 3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбонил хлорид (736 мг; 3,5 ммоль; 1,05 экв.). Реакция завершалась в течение 30 минут. Разводили CH₂Cl₂ и промывали H₂O (x2), соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄.
20 Фильтровали и концентрировали. Очищали путем колоночной флэш-хроматографии (0 – 60% EtOAc / гексаны). При выделении получали 967 мг с выходом 69% после осуществления двухэтапной последовательности. ЖХ/МС (ES⁻)[(M-H)⁻]: 415, 417 для C₁₆H₂₂Cl₂N₆O₃.

25 Промежуточное соединение 272

Цис(±)N-(3-азидопиперидин-4-ил)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид.

30 трет-бутил-3-азидо-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 271, 967 мг; 2,3 ммоль) растворяли в 4 н. HCl в диоксанах (20 мл) и метаноле (10 мл).
35 Раствор перемешивали в течение 2 часов и наблюдали с помощью ЖХ/МС. После завершения реакции растворитель удаляли и неочищенную реакционную смесь азеотропировали с метанолом для удаления избытка HCl. Без
40 дополнительной очистки. ЖХ/МС (ES⁺)[(M+H)⁺]: 317, 319 для C₁₁H₁₄Cl₂N₆O.

45 Промежуточное соединение 273

(2R)-2-Метоксипропан-1-амин гидрохлорид (1725-162)

50 трет-Бутил [(2R)-2-метоксипропил]карбамат (Промежуточное соединение 277, 0,33 г, 1,74 ммоль) и соляную кислоту (4 М, 1,5 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Затем смесь

концентрировали и растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром, получая белое кристаллическое твердое вещество (0,20 г) в качестве продукта.
ЯМР: 1,14 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,35- 3,45 (m, 2H), 7,99 (brs, 3H)

Промежуточные соединения 274-275

Следующие соединения получали согласно методике для Промежуточного соединения 273 или путем гидрирования, используя исходные вещества.

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
274	(2S)-2-метоксипропан-1-амин гидрохлорид	ЯМР: 1,14 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,35- 3,45 (m, 2H), 7,99 (brs, 3H)	Промежуточное соединение 278
275	(2R)-1-Метоксипропан-2-амин гидрохлорид	ЯМР: 1,14 (d, 3H), 3,29 (s, 3H), 8,07 (brs, 3H), остальные пики скрыты под значительным пиком воды	Промежуточное соединение 276

Промежуточное соединение 276

Бензил [(1R)-2-метокси-1-метилэтил]карбамат

К раствору бензил [(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамата (0,5 г, 2,38 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли оксид серебра (3,8 г, 13,09 ммоль), затем добавляли метилйодид (1,94 мл, 23,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Нерастворимую соль отфильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток хроматографировали, используя диоксид кремния и систему этилацетат/гексаны в качестве элюента, и получали требуемый продукт в виде прозрачного масла (0,38 г).

МС (ES) MH+Na: 246 для C₁₂H₁₇NO₃;

ЯМР: 1,01 (d, 3H), 3,12- 3,17 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,25-3,26 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 5H)

Промежуточное соединение 277

трет-Бутил [(2R)-2-метоксипропил]карбамат

К раствору трет-бутил [(2R)-2-гидроксипропил]карбамата (0,4 г, 2,28 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли гидрид натрия (0,06 г, 2,51 ммоль) при 0°C .

Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при этой температуре и

затем добавляли метилйодид (0,14 мл, 2,28 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и позволяли перемешиваться дополнительно в течение двух часов. Реакционную смесь закаливали путем добавления воды и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали раствором бикарбоната натрия, водой и соляным раствором. Его высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Требуемый продукт получали в виде прозрачного масла (0,31 г) и он не нуждается в дополнительной очистке. ЯМР (CDCl₃): 1,15 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,31- 3,33 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 1H), 4,66 (brs, 1H)

Промежуточное соединение 278

трет-Бутил [(2S)-2-метоксипропил]карбамат

Указанное в заглавии соединение синтезировали с помощью метода, аналогичного синтезу Промежуточного соединения 277, используя в качестве исходного вещества трет-бутил [(2S)-2-гидроксипропил]карбамат и алкилируя его с метилйодидом.

ЯМР (CDCl₃): 1,15 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,31- 3,33 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 1H), 4,66 (brs, 1H)

Пример 441

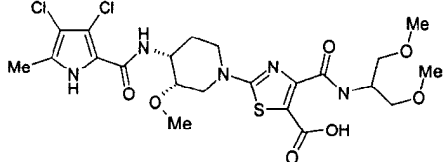
Следующий Пример готовили с помощью методики, описанной в Примере 203, из указанных исходных веществ (ИВ)

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
441	этил 2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксиперидин-1-ил)-4-({[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) MH ⁺ :605 для C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₇ S;	Пример 188 и [2-метокси-1-(метоксиметил)этил]амин (ChemPacific)

Пример 442

Следующий Пример готовили с помощью методики, описанной в Примере 383, из указанных исходных веществ (ИВ)

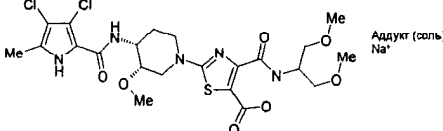
Пр.	Соединение	Данные	ИВ
442	2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота	МС (ES) МН ⁺ : 578 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₇ S ЯМР: 1,77 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,38 (s, 5 H) 3,49 (s, 6 H) 4,32 (s, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) 16,17 (s, 1 H)	Пример 441



Пример 443

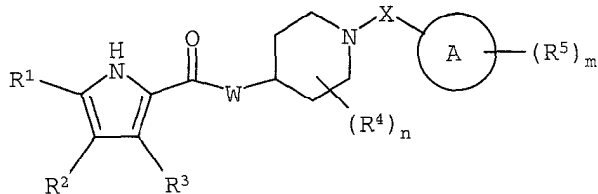
Следующий Пример получали с помощью методики, описанной в примере 417, из указанных исходных веществ (ИВ)

Пр.	Соединение	Данные	ИВ
443	натрий 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-({[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат	МС (ES) МН ⁺ : 578 для C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₅ O ₇ Na ЯМР: 1,70 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,21 - 3,26 (m, 6 H) 3,34 (s, 4 H) 3,35 - 3,38 (m, 6 H) 3,49 (s, 1 H) 3,86 (d, 1 H) 4,04 - 4,16 (m, 3 H) 4,22 (s, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 12,17 (s, 1 H) 13,33 (d, 1 H)	Пример 442



Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



(I)

в которой R¹ выбран из водорода, галогена, C₁₋₄алкила;

R² выбран из водорода, галогена, C₁₋₄алкила;

R³ выбран из водорода, галогена, циано, C₁₋₄алкила;

W представляет собой -N(R⁶)-;

X представляет собой простую связь;

кольцо А представляет собой ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, содержащее 5-6 атомов, из которых один или два атома независимо выбраны из азота и серы; или ненасыщенное или частично насыщенное бициклическое кольцо, содержащее 9-10 атомов, из которых один, два или три атома выбраны из азота и серы;

R^4 и R^5 являются заместителями на атоме углерода и независимо выбраны из галогена, нитро, циано, гидроксид, амина, карбокси, карбамоила, формила, гидроксиминиметил, C_{1-4} алкоксиминиметил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоиламино, N-(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N-(C_{1-4} алкил)₂карбамоила, N-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, N-(C_{1-4} алкил)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a равно 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбониламино, C_{1-4} алкилсульфониламино, (насыщенного или ненасыщенного углеродного кольца, содержащего 3-7 атомов)- R^{10} - или (насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 5-6 атомов, из которых один или два атома выбраны из азота, кислорода и серы)- R^{11} -; где R^4 и R^5 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или более R^{12} ;

R^6 представляет собой водород;

n равно 1-4; где значения R^4 могут быть одинаковыми или разными;

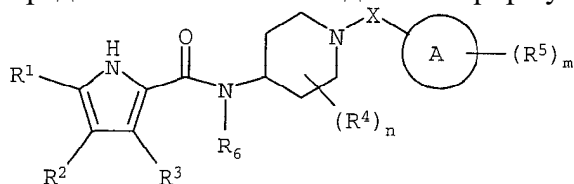
m равно 0-4; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными;

R^{12} выбран из азидо, галогена, циано, гидроксид, амина, карбокси, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, N-(C_{1-4} алкил)амино, N,N-(C_{1-4} алкил)₂амино, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a равно 0-2, (насыщенного или ненасыщенного углеродного кольца, содержащего 3-7 атомов)- R^{14} - или (насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 5 или 6 атомов, из которых один или два атома выбраны из азота, кислорода и серы)- R^{15} -; где R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или более R^{16} ;

R^{10} , R^{11} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из простой связи, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)- или -C(O)N(R^{20})-; где R^{19} и R^{20} независимо выбраны из водорода или C_{1-4} алкила;

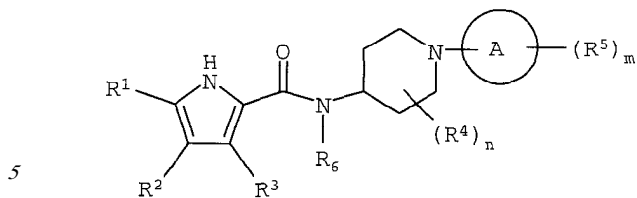
R^{16} выбран из галогена, циано, гидроксид, карбокси, метила и метокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы (IA)



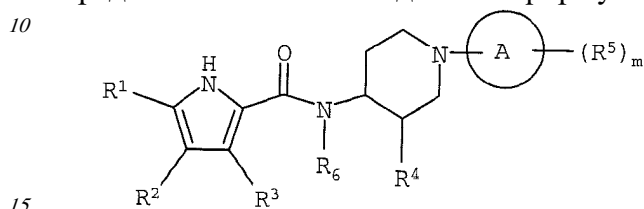
(IA)

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы (IB)



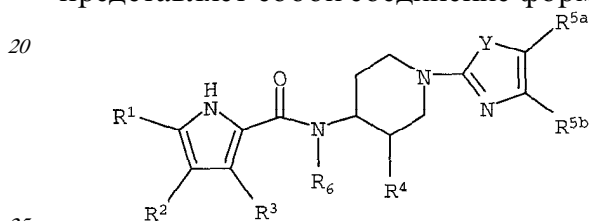
(IB)

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы (IC)



(IC)

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы (IE)



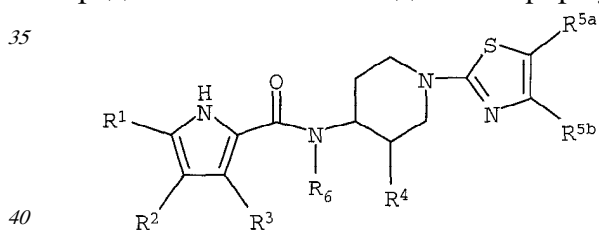
(IE)

в которой Y представляет собой NH, N(C₁₋₄алкил) или S;

где R^{5a} и R^{5b} представляют собой заместители, как они определены для R⁵, или вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 6-членное карбоциклическое кольцо, замещенное одной или двумя группами, которые могут быть одинаковыми или разными и которые выбраны из R⁵.

30

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы (IF)



(IF)

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R¹ представляет собой метил.

45 8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R² представляет собой хлор.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R³ представляет собой хлор.

50 10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁴ является заместителем на атоме углерода и выбран из метокси, гидроксид, метоксикарбонила, фтора, аллилокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоила, морфолинокарбонила, N-этилкарбамоила, N-(2-гидроксиэтил)карбамоила,

диметиламинометила, N-метил-N-метоксикарбамоила, метоксиметила, метиламинометила и карбокси.

11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁵ является заместителем на атоме углерода и выбран из галогена, карбокси, карбамоила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, N-(C₁₋₄алкил)карбамоила, N-(C₁₋₄алкокси)карбамоила или C₁₋₄алкоксикарбонила; где R⁵ необязательно может быть замещен у атома углерода одним или более R¹²; R¹² выбран из C₁₋₄алкокси или карбоциклил-R¹⁴-; и R¹⁴ представляет собой простую связь.

12. Соединение по п.1, которое представляет собой

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2-метоксиэтил)амино}карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1S)-2-метокси-1-метилэтил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(метиламино)карбонил}-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

4-ацетил-2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1R)-2-метокси-1-метилэтил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2S)-2-метоксипропил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(2R)-2-метоксипропил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-{{(1R,2S)-2-фторциклопропил}амино}карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновую кислоту;

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)изоникотиновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-1,3-бензотиазол-7-карбоновую кислоту;

Цис(±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-ил)карбонил}амино}пиперидин-1-ил)-4-(метоксиметил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

Цис(±)-2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

5 Цис(±)2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-фторпиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту; или

2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-([2-метокси-1-(метоксиметил)этил]амино)карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.1, которое представляет собой

15 этил 2-((3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-ил]карбонил]амино}-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-([2-метокси-1-(метоксиметил)этил]амино)карбонил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат;

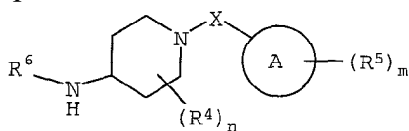
или ее фармацевтически приемлемую соль.

14. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

15. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемые соли, обладающее антибактериальной активностью, предназначенное для применения в качестве лекарственного средства.

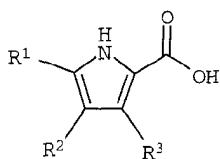
16. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-13 для приготовления лекарственного средства, обладающего антибактериальной активностью.

17. Способ получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (V):



(V)

с соединением формулы (IV) или его активированным производным кислоты



(IV);

и затем, при необходимости:

i) превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);

ii) удаление любых защитных групп;

iii) образование фармацевтически приемлемой соли.

18. Соединение, которое представляет собой 2-[(3S,4R)-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-карбонил)амино]-3-метокси-1-пиперидил]-4-[[1S)-2-метокси-1-метилэтил]карбамоил]тиазол-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение, которое представляет собой 4-ацетил-2-[(3S,4R)-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пиррол-2-карбонил)амино]-3-метокси-1-пиперидил]тиазол-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

20. Соединение, которое представляет собой 2-[(2S,4R)-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пиррол-2-карбонил)амино]-3-метокси-1-пиперидил]-4-(2-метоксиэтилкарбамоил)тиазол-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

- 5 21. Соединение по любому из пп.6-9,
где R^{5a} представляет собой карбокси;
R^{5b} представляет собой N-(C₁₋₄алкил)карбамоил или C₁₋₄алканоил, где каждый R⁵
необязательно может быть замещен одним или более R¹²; и
10 R¹² представляет собой C₁₋₄алкокси.
22. Соединение по п.21, где R⁴ представляет собой метокси.

15

20

25

30

35

40

45

50