



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94901 (13) C2

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПОХІДНІ ПІПЕРИДИНУ

1

2

(21) a200710264

(22) 16.02.2006

(24) 25.06.2011

(86) PCT/GB2006/000529, 16.02.2006

(31) 60/654,670

(32) 18.02.2005

(33) US

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

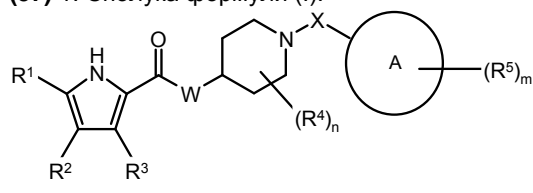
(72) БАСАРАБ ГРЕГ, US, ДЕНДЖЕЛ БРАЙАН, US, ФЛЕМІНГ ПОЛ РОБЕРТ, US, ГРЕЙВСТОК МАЙКЛ БАРРІ, GB/US, ГРІН ОЛУІНКА, US, ХАУК ШЕЙЛА ІРЕН, US, ХІЛЛ ПАМЕЛА, US, ХАЛЛ КЕННЕТ ГРЕГОРІ, US, МАЛЛЕН ДЖОРДЖ, US, ШЕРЕР БРАЙАН, US, ЧЖОУ ФЕЙ, US

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO2004089947 A 21.10.2004

WO2005026149 A 24.03.2005

(57) 1. Сполука формули (I):



(I)

у якій:

R^1 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^1 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами; R^2 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^2 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами; R^3 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, $-C=N-OR'$, де R' являє собою H або C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^3 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами; W являє собою -O-, $-N(R^6)-$ або $-C(R^7)(R^8)-$;

X являє собою простий зв'язок, $-CH_2-$, $-C(O)-$ або $S(O)_q-$ (де q являє собою 1 або 2);

кільце A являє собою карбоцикліл або гетероцикліл; де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^9 ;

R^4 і R^5 є замісниками на атомі вуглецю й незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбоксі, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінметилу, C_{1-4} алкоксіімінметилу, N-гідроксиформамідо, C_{1-4} гідразино, гідразинкарбонілу, N-гідроксіетанімідоїлу, аміно(гідроксіімін)метилу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, N'-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N',N'-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N-(C_{1-4} алкіл)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонілу, C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамойлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамойлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C_{1-4} алкіл)гідразинкарбонілу, N',N'-(C_{1-4} алкіл)₂гідразинкарбонілу, карбоцикліл- R^{10} або гетероцикліл- R^{11} ;

де R^4 і R^5 незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} ; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{13} ;

R^6 , R^7 і R^8 незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу;

n являє собою 1-4; де значення R^4 можуть бути однаковими або різними;

m являє собою 0-4; де значення R^5 можуть бути однаковими або різними; R^{12} вибирають із азидо, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбоксі, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, N'-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N',N'-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N-(C_{1-4} алкіл)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонілу, C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамойлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамойлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C_{1-4} алкіл)гідразинкарбонілу, N',N'-(C_{1-4} алкіл)₂гідразинкарбонілу, карбоцикліл- R^{10} або гетероцикліл- R^{11} ;

(13) C2

(11) 94901

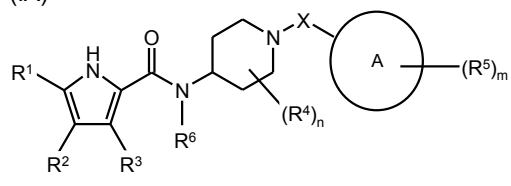
(19) UA

4алкіл)2карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамілу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамілу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, карбоцикліл-R¹⁴- або гетероцикліл-R¹⁵-; де R¹² незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹⁶, і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁷;

R⁹, R¹³ і R¹⁷ незалежно вибирають із C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й фенолсульфонілу; R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ і R¹⁵ незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)- або -N(R²²)SO₂-; де R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ і R²² незалежно вибирають із водню або C₁₋₄алкілу й р являє собою 0-2;

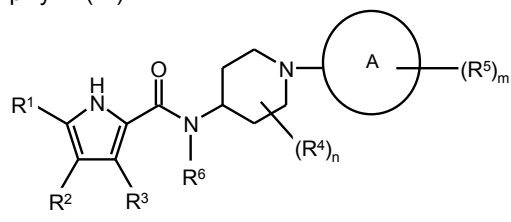
R¹⁶ вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамілу, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етокси, ацетилу, ацетокси, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетилкарбамоїлу, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-метилсульфамілу, N-етилсульфамілу, N,N-диметилсульфамілу, N,N-діетилсульфамілу або N-метил-N-етилсульфамілу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули (IA)



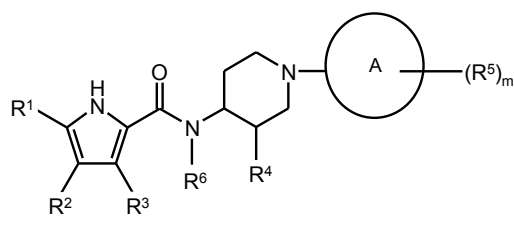
. (IA)

3. Сполука за пунктом 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули (IB)



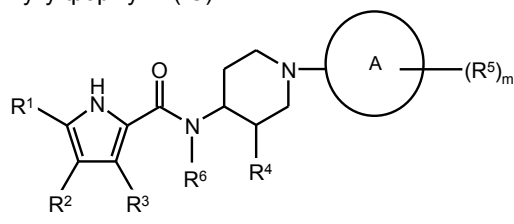
. (IB)

4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули (IC)



. (IC)

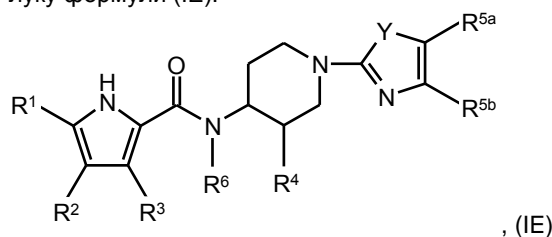
5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули (IC):



. (IC)

де кільце А являє собою гетероцикліл; де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й фенолсульфонілу.

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули (IE):

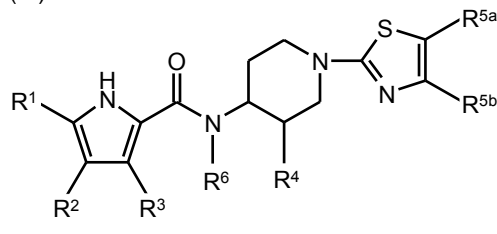


. (IE)

у якій:

Y являє собою NH, N(C₁₋₄алкіл) або S; де R^{5a} і R^{5b} являють собою замісники, як визначено для R⁵, або разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне карбоциклільне кільце, заміщене однією або двома групами, які можуть бути однаковими або різними і які вибрані з R⁵.

7. Сполука за пунктом 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою сполуку формули (IF)



. (IF)

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R¹ являє собою метил.

9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R² являє собою хлор.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R³ являє собою хлор.

11. Сполука за будь-яким з пунктів 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R⁴ є замісником на атомі вуглецю й вибраний з метокси, гідрокси, метоксикарбонілу, фтору, алілокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоїлу, морфолінокарбонілу, N-етилкарбамоїлу, N-(2-гідроксietил)карбамоїлу, диметиламінометилу, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, метоксиметилу, метиламінометилу й карбокси.

12. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6 або 8-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R⁵ є замісником на атомі вуглецю й вибраний з галогену, карбокси, карбамоїлу, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу або C₁₋₄алкоксикарбонілу; де R⁵ необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома R¹², R¹² вибирають із C₁₋₄алкокси або карбоцикліл-R¹⁴; і R¹⁴ являє собою простий зв'язок.

13. Сполука за будь-яким з пунктів 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R⁶ являє собою водень.

14. Сполука за п. 1, вибрана з групи:

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2-метоксietил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((1S)-2-метокси-1-метилетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((метиламіно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 4-ацетил-2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((1R)-2-метокси-1-метилетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2S)-2-метоксипропіл)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2R)-2-метоксипропіл)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-

(((1R,2S)-2-фторциклопропіл)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 цис(±)2-(4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонову кислоту;
 цис(±)2-(4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 цис(±)2-(4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонову кислоту;
 цис(±)2-(3-хлор-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 цис(±)2-[4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 цис(±)2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту або
 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2-метокси-1-(метоксиметил)етил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1, вибрана з групи:

етил 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2-метокси-1-(метоксиметил)етил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат;
 етил 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-карбокси-1,3-тіазол-5-карбоксилат;
 етил 2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((1S)-2-метокси-1-метилетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат або
 метил 4-ацетил-2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-15 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

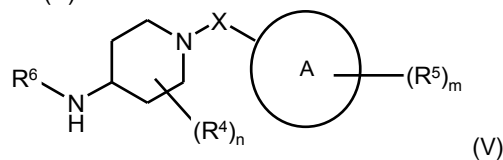
17. Спосіб інгібування бактеріальної ДНК-гірази та/або топоізомерази IV у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, що передбачає введення вказаній тварині ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пунктів 1-15 або фармацевтично прийнятною солі.

18. Сполука за будь-яким з пунктів 1-15 і її фармацевтично прийнятні солі для застосування як лікарський засіб.

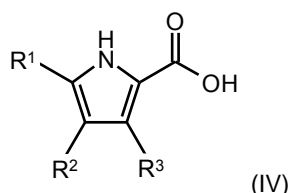
19. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-15 формули (I) або її фармацевтично прийнятною солі для приготування лікарського засобу для інгібування бактеріальної ДНК-гірази та/або топоізо-

мерази IV у теплокровної тварини, такої як людина.

20. Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей за пунктом 1, який включає, у випадку сполук формули (I), у яких W являє собою $-N(R^6)-$; взаємодію сполуки формули (V):



зі сполукою формули (IV)



або її активованою похідною кислоти;
і потім, за необхідності:

- i) перетворення сполуки формули (I) на іншу сполуку формули (I);
- ii) видалення будь-яких захисних груп;
- iii) утворення фармацевтично прийнятної солі.

Передумови створення винаходу

Даний винахід стосується сполук, які проявляють антибактеріальну дію, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, які їх містять як активний компонент, їх застосування як лікарських засобів й їх застосування для приготування лікарських засобів для застосування для лікування бактеріальних інфекцій у теплокровних тварин, таких як люди. Зокрема, даний винахід стосується сполук, придатних для лікування бактеріальних інфекцій у теплокровних тварин, таких як люди, більш переважно, застосування цих сполук для приготування лікарських засобів для застосування для лікування бактеріальних інфекцій у теплокровних тварин, таких як люди.

Міжнародне товариство мікробіологів продовжує висловлювати серйозні побоювання щодо того, що розвиток резистентності штамів мікроорганізмів до антибіотиків може привести до виникнення штамів, по відношенню до яких доступні зараз антибактеріальні засоби будуть неефективними. У цілому, патогенні бактерії можуть поділятися на грампозитивні й грамнегативні патогенні мікроорганізми. Антибіотики, які є ефективними як по відношенню до грампозитивних, так і до грамнегативних патогенних мікроорганізмів, звичайно вважають антибіотиками широкого спектру дії. Сполуки згідно із даним винаходом є ефективними як по відношенню до грампозитивних, так і до певних грамнегативних патогенних мікроорганізмів.

Грампозитивні патогенні мікроорганізми, наприклад, стафілококи, ентерококи, стрептококи й мікобактерії, є надзвичайно важливими у зв'язку з розвитком резистентних штамів, які як важко піддаються лікуванню, так і важко піддаються ліквідації в лікувальних установах при виникненні спалахів такої інфекції. Прикладами таких штамів є *Staphylococcus aureus*, резистентний до метициліну (MRSA), стафілокок, резистентний до метициліну, нечутливий до коагулази (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae*, резистентний до пеніциліну, і *Enterococcus faecium*, який має множинну резистентність.

Кращим найбільш клінічно ефективним антибіотиком для лікування таких виявлених останнім часом резистентних грампозитивних патогенних

мікроорганізмів є ванкоміцин. Ванкоміцин являє собою глікопептид і його дія супроводжується різними видами токсичності, включаючи нефротоксичність. Більш того, найбільш важливим також є спостережувана резистентність до бактерій ванкоміцину й до інших глікопептидів. Ця резистентність постійно підсилюється, що приводить до істотного зниження ефективності цих засобів при лікуванні захворювань, викликаних грампозитивними патогенними мікроорганізмами. Також зараз спостерігається посилення резистентності по відношенню до таких засобів, як β -лактами, хінолони й макроліди, які застосовуються для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів, які також викликаються певними грамнегативними штамми, включаючи *H. influenzae* і *M. catarrhalis*.

Отже, для подолання небезпеки широкого поширення резистентності мікроорганізмів до багатьох лікарських засобів, зараз існує потреба в розвитку нових антибіотиків, особливо таких, які або мають новий механізм дії та/або містять нові фармакофорні групи.

Пара дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) є представником сімейства топоізомераз типу II, які контролюють топологічний стан ДНК у клітинах (Champroux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Топоізомерази типу II використовують енергію, яка вивільняється при гідролізі аденозинтрифосфату (АТФ), для зміни топології ДНК шляхом введення тимчасових дволанцюгових розривів у ДНК, каталізуючи протягання ланцюга через розрив і зворотне возз'єднання ланцюгів ДНК. У бактерій ДНК-гіраза є найважливішим і консервативним ферментом, також вона унікальна середовища топоізомераз завдяки своїй здатності вносити негативні надвитки в ДНК. Фермент складається із двох субодиниць, які кодуються *gyrA* і *gyrB*, які утворюють A_2B_2 -тетрамерний комплекс. А-субодиниця гірази (*GyrA*) залучена в здійснення розриву ДНК і возз'єднання розірваної ДНК і вона містить консервативний залишок тирозину, який утворює тимчасовий ковалентний зв'язок із ДНК при її протяганні через розрив. В-субодиниця (*GyrB*) каталізує гідроліз АТФ і взаємодіє із субодиницею А для перетворення енергії, яка вивільнилася при гідролізі, у конформаційні зміни фер-

менту, що дозволяють здійснити протягання ДНК через розрив і возз'єднання розірваної ДНК.

Інша консервативна й важлива топоізомераза типу II у бактерій, яку називають топоізомераза IV, головним чином відповідає за розділення зв'язаних, замкнутих кругових бактеріальних хромосом, утворених при реплікації. Цей фермент є дуже подібним до ДНК-гірази і має аналогічну тетрамерну структуру, утворену субодинами, гомологічними до Gyr A і Gyr B. Загальна ідентичність послідовностей між гіразою і топоізомеразою IV є високою в бактерій різних видів. Отже, сполуки, які націлені на топоізомеразу типу II у бактерій, надають можливість інгібувати дві мети в клітинах, а саме ДНК-гіразу й топоізомеразу IV; як це має місце для існуючих антибактеріальних засобів хінолонового типу (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

ДНК-гіраза є добре обґрунтованою метою антибактеріальних засобів, включаючи хінолони й кумарини. Хінолони {наприклад, ципрофлоксацин} є антибактеріальними засобами широкого спектра дії, які інгібують утворення розриву в ДНК і возз'єднуючу активність ферменту й блокують ковалентний комплекс між субодинами GyrA й ДНК (Drlica, K., і X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Представники цього класу антибактеріальних засобів також інгібують топоізомеразу IV і, внаслідок цього, первинна мета для цих сполук відрізняється залежно від виду бактерій. Незважаючи на те, що хінолони є ефективними антибактеріальними засобами, проте, у деяких мікроорганізмів, включаючи *S. aureus* і *Streptococcus pneumoniae*, розвивається резистентність до цих препаратів, головним чином шляхом мутації цільових ферментів (ДНК-гірази й топоізомеразу IV) (Hooper, D. C, 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Крім того, хінолони як хімічний клас речовин, викликають токсичні побічні дії, включаючи артропатію, що обмежує їх застосування в дітей (Lipsky, B. A. і Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Крім того, для хінолонів описана потенційна кардіотоксичність, яка прогнозується на основі подовження QTc-інтервалу.

Існує декілька відомих природних продуктів-інгібіторів ДНК-гірази, які конкурують із АТФ за зв'язування із субодинами GyrB (Maxwell, A. і Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). Кумарини являють собою продукти, які зустрічаються в природі, виділені з *Streptomyces* spp., наприклад, новобіоцин, хлоробіоцин і кумерміцин А1. Незважаючи на те, що ці сполуки є ефективними інгібіторами ДНК-гірази, їх терапевтична корисність обмежується токсичністю в еукаріот, а також поганим проникненням у грамнегативні бактерії (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Іншим класом сполук, що зустрічаються в природі, націлених на субодинами GyrB, є циклотіалідини, які виділені з *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. і ін., 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). Незважаючи на сильну активність по відношенню до ДНК-гірази, циклотіалідин є поганим антибактеріальним засобом, який проявляє активність тільки по відношенню до деяких видів еубактерій (Nakada,

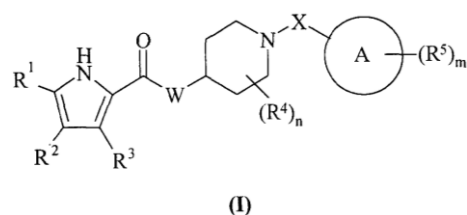
N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

З рівня техніки відомі синтетичні інгібітори, націлені на В-субодинами ДНК-гірази й топоізомеразу IV. Наприклад, у міжнародній патентній заявці WO 99/35155 описані кумарин-вмісні сполуки, у патентній заявці WO 02/060879 описані 5,6-біциклічні гетероароматичні сполуки, а в патентній заявці WO 01/52845 (патент US 6,608,087) описані сполуки піразолу.

Нами був відкритий новий клас сполук, які придатні для інгібування ДНК-гірази й топоізомеразу IV.

Суть винаходу

Таким чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (I):



у якій:

R^1 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканолу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^1 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами;

R^2 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканолу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^2 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

R^3 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, $-C=N-OR'$ де R' являє собою H або C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканолу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^3 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

W являє собою -O-, -N(R^6)- або -C(R^7)(R^8)-;

X являє собою простий зв'язок, $-CH_2-$, $-C(O)-$ або S(O)_q (де q являє собою 1 або 2);

Кільце A являє собою карбоцикліл або гетероцикліл; де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^9 ;

R^4 і R^5 є замісниками на атомі вуглецю й незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, C_{1-4} алкоксиімінометилу, N-гідроксиформамідо, C_{1-4} гідразино, гідразінокарбонілу, N-гідроксіетанімідоїлу, аміно(гідроксііміно)метилу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканолу, C_{1-4} алканоліокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно, C_{1-4} алканоліаміно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, N-

(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, N'-(C₁₋₄алкіл)уреїдо, N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂уреїдо, N-(C₁₋₄алкіл)-N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамоїлу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C₁₋₄алкіл)гідразінокарбонілу, N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂гідразінокарбонілу, карбоцикліл-R¹⁰- або гетероцикліл-R¹¹-; де R⁴ і R⁵ незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹²; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹³;

R⁶, R⁷ і R⁸ незалежно вибирають із водню або C₁₋₄алкілу;

п являє собою 1-4; де значення R⁴ можуть бути однаковими або різними;

т являє собою 0-4; де значення R⁵ можуть бути однаковими або різними;

R¹² вибирають із азидо, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфоаміну, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алканойлокси, N-(C₁₋₄алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно, C₁₋₄алканойламіно, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамоїлу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, карбоцикліл-R¹⁴- або гетероцикліл-R¹⁵-; де R¹² незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹⁶; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁷;

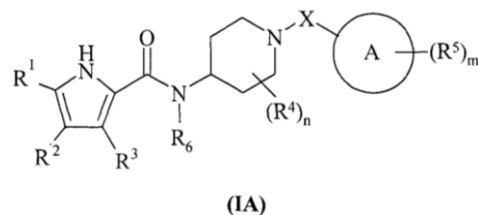
R⁹, R¹³ і R¹⁷ незалежно вибирають із C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, бензили, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й феноїлсульфонілу;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ і R¹⁵ незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)- або -N(R²²)SO₂-; де R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ і R²² незалежно вибирають із водню або C₁₋₄алкілу й р являє собою 0-2;

R¹⁶ вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфоаміну, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етоксиди, ацетилу, ацетоксиди, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетилкарбамоїлу, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-метилсульфамоїлу, N-етилсульфамоїлу, N,N-диметилсульфамоїлу, N,N-діетилсульфамоїлу або N-метил-N-етилсульфамоїлу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (IA):



у якій:

R¹ вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C₃₋₆циклоалкілу; де R¹ необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами;

R² вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C₃₋₆циклоалкілу; де R² необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C₃₋₆циклоалкілами;

R³ вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, -C=N-OR' де R' являє собою H або C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C₃₋₆циклоалкілу; де R³ необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C₃₋₆циклоалкілами; X являє собою простий зв'язок, -CH₂-, -C(O)- або S(O)_q- (де q являє собою 1 або 2);

Кільце А являє собою карбоцикліл або гетероцикліл; де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R⁹;

R⁴ і R⁵ є замісниками на атомі вуглецю й незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфоаміну, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, N-гідроксиформамідо, гідразінокарбонілу, N-гідроксидіетанімідоїлу, аміно(гідроксііміно)метилу, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алканойлокси, N-(C₁₋₄алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно, C₁₋₄алканойламіно, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, N'-(C₁₋₄алкіл)уреїдо, N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂уреїдо, N-(C₁₋₄алкіл)-N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамоїлу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C₁₋₄алкіл)гідразінокарбонілу, N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂гідразінокарбонілу, карбоцикліл-R¹⁰- або гетероцикліл-R¹¹-; де R⁴ і R⁵ незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹²; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹³;

R^6 , R^7 і R^8 незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу;

п являє собою 1-4; де значення R^4 можуть бути однаковими або різними;

т являє собою 0-4; де значення R^5 можуть бути однаковими або різними;

R^{12} вибирають із азида, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, $N-(C_{1-4}алкіл)аміно$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2аміно$, $C_{1-4}алканойламіно$, $N-(C_{1-4}алкіл)карбамоїлу$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2карбамоїлу$, $C_{1-4}алкілS(O)_a$, де а являє собою 0-2, $C_{1-4}алкоксикарбонілу$, $N-(C_{1-4}алкіл)сульфамойлу$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2сульфамойлу$, $C_{1-4}алкілсульфоніламіно$, $C_{1-4}алкоксикарбоніламіно$, карбоцикліл- R^{14} або гетероцикліл- R^{15} ; де R^{12} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{16} ; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{17} ;

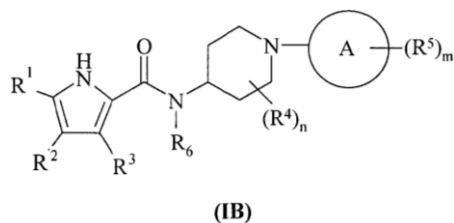
R^9 , R^{13} і R^{17} незалежно вибирають із C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алканойлу, $C_{1-4}алкілсульфонілу$, $C_{1-4}алкоксикарбонілу$, карбамоїлу, $N-(C_{1-4}алкіл)карбамоїлу$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)карбамоїлу$, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й фенілсульфонілу;

R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, $-N(R^{18})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{19})C(O)-$, $-C(O)N(R^{20})-$, $-S(O)_b-$, $-SO_2N(R^{21})-$ або $-N(R^{22})SO_2-$; де R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} і R^{22} незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу й р являє собою 0-2;

R^{16} вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етокси, ацетиламіно, ацетокси, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетилкарбамоїлу, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-метилсульфамойлу, N-етилсульфамойлу, N,N-диметилсульфамойлу, N,N-діетилсульфамойлу або N-метил-N-етилсульфамойлу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (IB):



у якій:

R^1 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, $C_{1-4}алкілS(O)_a$, де а являє

собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^1 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами;

R^2 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, $C_{1-4}алкілS(O)_a$, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^2 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

R^3 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, $-C=N-OR'$ де R' являє собою H або C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, $C_{1-4}алкілS(O)_a$, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^3 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

Кільце А являє собою карбоцикліл або гетероцикліл; де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^9 ;

R^4 і R^5 є замісниками на атомі вуглецю й незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, N-гідроксиформамідо, гідразінокарбонілу, N-гідроксіетанімідоїлу, аміно(гідроксііміно)метилу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, $N-(C_{1-4}алкіл)аміно$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2аміно$, $C_{1-4}алканойламіно$, $N-(C_{1-4}алкіл)карбамоїлу$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2карбамоїлу$, $N-(C_{1-4}алкокси)карбамоїлу$, $N'-(C_{1-4}алкіл)уреїдо$, $N'-(C_{1-4}алкіл)_2уреїдо$, $N-(C_{1-4}алкіл)-N-(C_{1-4}алкокси)карбамоїлу$, $C_{1-4}алкілS(O)_a$, де а являє собою 0-2, $C_{1-4}алкоксикарбонілу$, $C_{1-4}алкоксикарбоніламіно$, $N-(C_{1-4}алкіл)сульфамойлу$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2сульфамойлу$, $C_{1-4}алкілсульфоніламіно$, $C_{1-4}алкілсульфоніламінокарбонілу$, $N'-(C_{1-4}алкіл)гідразінокарбонілу$, $N,N'-(C_{1-4}алкіл)_2гідразінокарбонілу$, карбоцикліл- R^{10} або гетероцикліл- R^{11} ; де R^4 і R^5 незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} ; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{13} ;

R^6 , R^7 і R^8 незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу;

п являє собою 1-4; де значення R^4 можуть бути однаковими або різними;

т являє собою 0-4; де значення R^5 можуть бути однаковими або різними;

R^{12} вибирають із азида, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, $N-(C_{1-4}алкіл)аміно$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2аміно$, $C_{1-4}алканойламіно$, $N-(C_{1-4}алкіл)карбамоїлу$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2карбамоїлу$, $C_{1-4}алкілS(O)_a$, де а являє собою 0-2, $C_{1-4}алкоксикарбонілу$, $N-(C_{1-4}алкіл)сульфамойлу$, $N,N-(C_{1-4}алкіл)_2сульфамойлу$, $C_{1-4}алкілсульфоніламіно$, $C_{1-4}алкоксикарбоніламіно$, карбоцикліл- R^{14} або гетероцикліл- R^{15} ; де R^{12} незалежно один від одно-

го необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{16} ; і де, якщо вказаний гетероцикліт містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{17} ;

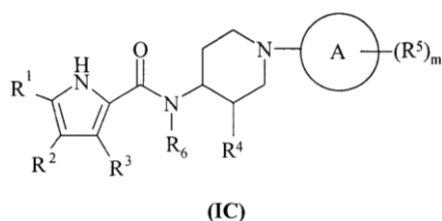
R^9 , R^{13} і R^{17} незалежно вибирають із C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й фенілсульфонілу;

R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{21})- або -N(R^{22})SO₂-; де R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} і R^{22} незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу й р являє собою 0-2;

R^{16} вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етокси, ацетилу, ацетокси, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетиламіно, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-метилсульфамойлу, N-етилсульфамойлу, N,N-диметилсульфамойлу, N,N-діетилсульфамойлу або N-метил-N-етилсульфамойлу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (IC):



у якій:

R^1 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^1 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами;

R^2 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^2 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

R^3 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, -C=N-OR' де R' являє собою H або C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^3 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

Кільце А являє собою карбоцикліт або гетероцикліт; де, якщо вказаний гетероцикліт містить -

NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^9 ;

R^4 і R^5 є замісниками на атомі вуглецю й незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, N-гідроксиформаїдо, гідразинокарбонілу, N-гідроксіетанімідоїлу, аміно(гідроксііміно)метилу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, N'-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N',N'-(C_{1-4} алкіл)₂уреїдо, N-(C_{1-4} алкіл)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонілу, C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамойлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамойлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C_{1-4} алкіл)гідразинокарбонілу, N',N'-(C_{1-4} алкіл)₂гідразинокарбонілу, карбоцикліт- R^{10} - або гетероцикліт- R^{11} -; де R^4 і R^5 незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} ; і де, якщо вказаний гетероцикліт містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{13} ;

R^6 , R^7 і R^8 незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу;

т являє собою 0-4; де значення R^5 можуть бути однаковими або різними;

R^{12} вибирають із азидо, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамойлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамойлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, карбоцикліт- R^{14} - або гетероцикліт- R^{15} -; де R^{12} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{16} ; і де, якщо вказаний гетероцикліт містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{17} ;

R^9 , R^{13} і R^{17} незалежно вибирають із C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й фенілсульфонілу;

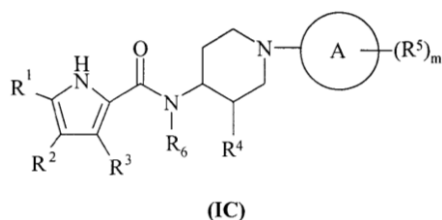
R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{21})- або -N(R^{22})SO₂-; де R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} і R^{22} незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу й р являє собою 0-2;

R^{16} вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етокси,

ацети́лу, ацето́кси, метила́міно, етила́міно, диметила́міно, діети́ламіно, N-метил-N-ети́ламіно, ацети́ламіно, N-метилкарбамо́їлу, N-етилкарбамо́їлу, N,N-диметилкарбамо́їлу, N,N-діетилкарбамо́їлу, N-метил-N-етилкарбамо́їлу, метилтіо́, етилтіо́, метилсульфіні́лу, етилсульфіні́лу, мези́лу, етилсульфоні́лу, метокси́карбоні́лу, етокси́карбоні́лу, N-метилсульфамо́їлу, N-етилсульфамо́їлу, N,N-диметилсульфамо́їлу, N,N-діетилсульфамо́їлу або N-метил-N-етилсульфамо́їлу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (1C):



у якій:

R^1 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^1 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами;

R^2 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^2 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

R^3 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, $-C=N-OR'$ де R' являє собою H або C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^3 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

Кільце А являє собою гетероциклі́л; де, якщо вказаний гетероциклі́л містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^9 ;

R^4 і R^5 є замісниками на атомі вуглецю й незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамо́їлу, меркапто, сульфамо́їлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, N-гідроксиформамідо, гідразінокарбоні́лу, N-гідроксіетанімідо́їлу, аміно(гідроксііміно)метилу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамо́їлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамо́їлу, N-(C_{1-4} алкокси)карбамо́їлу, N-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N,N'-(C_{1-4} алкіл)₂уреїдо, N-(C_{1-4} алкіл)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамо́їлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбоні́лу, C_{1-4}

C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамо́їлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамо́їлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкілсульфоніламінокарбоні́лу, N'-(C_{1-4} алкіл)гідразінокарбоні́лу, N,N'-(C_{1-4} алкіл)₂гідразінокарбоні́лу, карбоциклі́л- R^{10} - або гетероциклі́л- R^{11} -; де R^4 і R^5 незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} ; і де, якщо вказаний гетероциклі́л містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{13} ;

R^6 , R^7 і R^8 незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу;

m являє собою 0-4; де значення R^5 можуть бути однаковими або різними;

R^1 вибирають із ази́до, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамо́їлу, меркапто, сульфамо́їлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамо́їлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамо́їлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбоні́лу, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамо́їлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамо́їлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, карбоциклі́л- R^{14} - або гетероциклі́л- R^{15} -; де R^{12} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{16} ; і де, якщо вказаний гетероциклі́л містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{17} ;

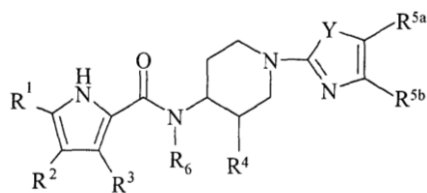
R^9 , R^{13} і R^{17} незалежно вибирають із C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкоксикарбоні́лу, карбамо́їлу, N-(C_{1-4} алкіл)карбамо́їлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)карбамо́їлу, бензи́лу, бензилокси́карбоні́лу, бензо́їлу й фені́лсульфоні́лу;

R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_{p2}-, -SO₂N(R^{21})- або -N(R^{22})SO₂-; де R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} і R^{22} незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу й r являє собою 0-2;

R^{16} вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамо́їлу, меркапто, сульфамо́їлу, метилу, ети́лу, ете́нілу, ети́нілу, метокси, етокси, ацети́лу, ацето́кси, метила́міно, етила́міно, диметила́міно, діети́ламіно, N-метил-N-ети́ламіно, ацети́ламіно, N-метилкарбамо́їлу, N-етилкарбамо́їлу, N,N-диметилкарбамо́їлу, N,N-діетилкарбамо́їлу, N-метил-N-етилкарбамо́їлу, метилтіо́, етилтіо́, метилсульфіні́лу, етилсульфіні́лу, мези́лу, етилсульфоні́лу, метокси́карбоні́лу, етокси́карбоні́лу, N-метилсульфамо́їлу, N-етилсульфамо́їлу, N,N-диметилсульфамо́їлу, N,N-діетилсульфамо́їлу або N-метил-N-етилсульфамо́їлу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (1E):



(IE)

у якій: Y являє собою NH, N(C₁₋₄алкіл) або S;

R¹ вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, і C₃₋₆циклоалкілу; де R¹ необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами;

R² вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, і C₃₋₆циклоалкілу; де R² необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C₃₋₆циклоалкілами;

R³ вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, -C=N-OR' де R' являє собою H або C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, і C₃₋₆циклоалкілу; де R³ необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C₃₋₆циклоалкіл;

X являє собою простий зв'язок, -CH₂-, -C(O)- або S(O)_q (де q являє собою 1 або 2);

Кільце A являє собою гетероциклі; де, якщо вказаний гетероциклі містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R⁹;

R⁴ являє собою замісник на атомі вуглецю, вибраний з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, N-гідроксиформамідо, гідразінокарбонілу, N-гідроксіетанімідоїлу, аміно(гідроксііміно)метилу, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алканойлокси, N-(C₁₋₄алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно, C₁₋₄алканойламіно, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, N'-(C₁₋₄алкіл)уреїдо, N,N'-(C₁₋₄алкіл)уреїдо, N-(C₁₋₄алкіл)-N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамойлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамойлу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C₁₋₄алкіл)гідразінокарбонілу, N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂гідразінокарбонілу, карбоцикліл-R¹⁰ або гетероцикліл-R¹¹; де R⁴ і R⁵ незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹²; і де, якщо вказаний гетероциклі містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹³;

R^{5a} і R^{5b} являють собою замісники, як визначено для R⁴, або разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-ти членне карбоцик-

лільне кільце, заміщене однією або двома групами, які можуть бути однаковими або різними і які вибрані з R⁵;

R⁶, R⁷ і R⁸ незалежно вибирають із водню або C₁₋₄алкілу;

R¹² вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алканойлокси, N-(C₁₋₄алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно, C₁₋₄алканойламіно, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамойлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамойлу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, карбоцикліл-R¹⁴ або гетероцикліл-R¹⁵; де R¹² незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹⁶; і де, якщо вказаний гетероциклі містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁷;

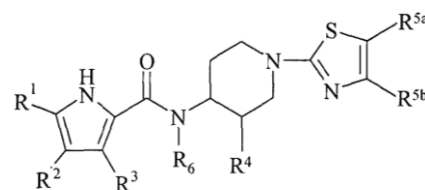
R⁹, R¹³ і R¹⁷ незалежно вибирають із C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й фенілсульфонілу;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ і R¹⁵ незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)- або -N(R²²)SO₂-; де R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ і R²² незалежно вибирають із водню або C₁₋₄алкілу й r являє собою 0-2;

R¹⁶ вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етокси, ацетилу, ацетокси, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетилкарбамоїлу, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-метилсульфамойлу, N-етилсульфамойлу, N,N-диметилсульфамойлу, N,N-діетилсульфамойлу або N-метил-N-етилсульфамойлу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (IF):



(IF)

у якій:

R¹ вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, і C₃₋₆циклоалкілу; де R¹ необов'язково

може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або циклопропілами;

R^2 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^2 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкілами;

R^3 вибирають із водню, нітро, гідрокси, галогену, ціано, $-C=N-OR'$ де R' являє собою H або C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, і C_{3-6} циклоалкілу; де R^3 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома галогенами або C_{3-6} циклоалкіл;

Х являє собою простий зв'язок, $-CH_2-$, $-C(O)-$ або $S(O)_q$ (де q являє собою 1 або 2);

R^4 являє собою замісник на атомі вуглецю, вибраний з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, N-гідроксиформамідо, гідразинокарбонілу, N-гідроксіетанімідоїлу, аміно(гідроксііміно)метилу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, N'-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N,N'-(C_{1-4} алкіл)уреїдо, N-(C_{1-4} алкіл)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонілу, C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамойлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамойлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C_{1-4} алкіл)гідразинокарбонілу, N'-(C_{1-4} алкіл)₂гідразинокарбонілу, карбоцикліл- R^{10} або гетероцикліл- R^{11} ; де R^4 і R^5 незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} ; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{13} ;

R^{5a} і R^{5b} являють собою замісники, як визначено для R^4 , або разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-ти членне карбоциклільне кільце, заміщене однією або двома групами, які можуть бути однаковими або різними і які вибрані з R^5 ;

R^6 , R^7 і R^8 незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу;

R^{12} вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алканойлокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно, C_{1-4} алканойламіно, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, C_{1-4} алкілS(O)_a, де а являє собою 0-2, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N-(C_{1-4} алкіл)сульфамойлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂сульфамойлу, C_{1-4} алкілсульфоніламіно, C_{1-4} алкоксикарбоніламіно, карбоцикліл- R^{14} або гетероцикліл- R^{15} ; де R^1 незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома

вуглецю одним або декількома R^{16} ; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{17} ;

R^9 , R^{13} і R^{17} незалежно вибирають із C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алканойлу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилкоксикарбонілу, бензоїлу й фенілсульфонілу;

R^{10} , R^{11} , R^{14} і R^{15} незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{21})- або -N(R^{22})SO₂-; де R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} і R^{22} незалежно вибирають із водню або C_{1-4} алкілу й р являє собою 0-2;

R^{16} вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етокси, ацетилу, ацетокси, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетилкарбамоїлу, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-метилсульфамойлу, N-етилсульфамойлу, N,N-диметилсульфамойлу, N,N-діетилсульфамойлу або N-метил-N-етилсульфамойлу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід також забезпечує сполуку, яка являє собою

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2-метоксіетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((1S)-2-метокси-1-метилетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(метиламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

4-ацетил-2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((1R)-2-метокси-1-метилетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-(((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2S)-2-метоксипропіл)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2R)-2-метоксипропіл)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((1R,2S)-2-фторциклопропіл)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

Цис(±)2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонову кислоту;

Цис(±)2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

Цис(±)2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинову кислоту;

2-((3S,4R)-4-((4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонову кислоту;

Цис(±)2-(3-хлор-4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

2-((3S,4R)-4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

Цис(±)2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

Цис(±)2-((3S,4R)-4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту; або

2-((3S,4R)-4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2-метокси-1-(метоксиметил)етил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I, IA, IB, IC або IE або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

Винахід також забезпечує спосіб лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, що передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули I, IA, IB, IC або IE, або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід також забезпечує спосіб інгібування бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, що передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули I, IA, IB, IC або IE або фармацевтично прийнятної солі.

Винахід також забезпечує сполуку формули I, IA, IB, IC або IE і її фармацевтично прийнятні солі для застосування як лікарський засіб.

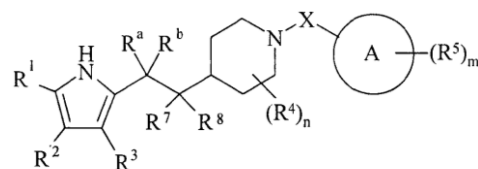
Отже, винахід також забезпечує застосування сполуки формули I, IA, IB, IC або IE, або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Винахід також забезпечує застосування сполуки формули I, IA, IB, IC або IE, або її фармацевти-

чно прийнятну сіль для приготування лікарського засобу для застосування для лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, що включає:

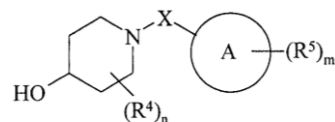
Спосіб а) для сполук формули (I), у яких W являє собою -C(R⁷)(R⁸)-; перетворення сполуки формули (II):



(II)

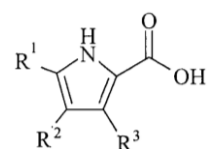
де R^a являє собою ціано й R^b являє собою диметиаміно або діетиламіно; або R^a і R^b незалежно вибирають із C₁₋₄алкілтію; або R^a і R^b разом утворюють 1,3-дитіаніл або 1,3-дитіоланіл; у сполуку формули (I);

Спосіб б) для сполук формули (I), у яких W являє собою -O-; взаємодію сполуки формули (III):



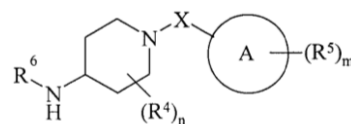
(III)

зі сполукою формули (IV):



(IV)

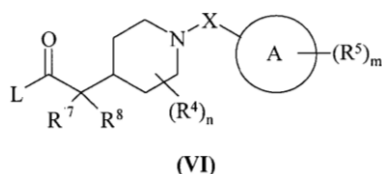
Спосіб в) для сполук формули (I), у яких W являє собою -N(R⁶)-; взаємодію сполуки формули (V):



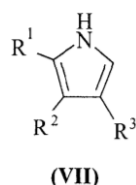
(V)

зі сполукою формули (IV) або її активованим похідним кислоти;

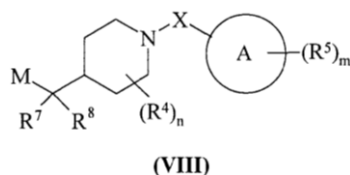
Спосіб г) для сполук формули (I), у яких W являє собою -C(R⁷)(R⁸)-; взаємодію сполуки формули (VI):



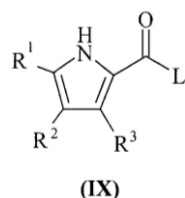
де L являє собою групу, яка витісняється; зі сполукою формули (VII):



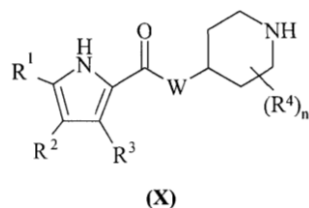
Спосіб д) для сполук формули (I), у яких W являє собою -C(R^7)(R^8)-; взаємодію сполуки формули (VIII):



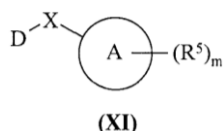
де M являє собою металоорганічну групу; зі сполукою формули (IX):



де L являє собою групу, яка витісняється;
Спосіб е) взаємодію сполуки формули (X):

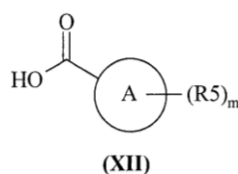


зі сполукою формули (XI):



де D являє собою групу, яка витісняється;

Спосіб ж) для сполук формули (I), у яких X являє собою -C(O)-; взаємодію сполуки формули (X) зі сполукою формули (XII):



і потім, при необхідності:

i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);

ii) видалення будь-яких захисних груп;

iii) утворення фармацевтично прийнятної солі.

Докладний опис винаходу

Визначення

У даному описі термін "алкіл" включає як алкільні групи із прямим ланцюгом, так і з розгалуженим ланцюгом. Наприклад, "C₁₋₄алкіл" включає метил, етил, пропіл, ізопропіл і трет-бутил. Однак, щодо конкретних алкільних груп, таких як пропіл, маються на увазі тільки групи із прямим ланцюгом. Аналогічна умова застосовується щодо інших загальних термінів.

Якщо необов'язкові замісники вибирають із однієї або декількох груп, то під цим мають на увазі, що таке визначення включає всіх замісників, які можуть бути вибрані з однієї із вказаних груп, або замісників, які можуть бути вибрані із двох або більше вказаних груп.

"Гетероциклі" являє собою насичене, частково насичене або ненасичене, моно або біциклічне кільце, яке містить 4-12 атомів, з яких принаймні один атом вибраний з азоту, сірки або кисню, яке, якщо спеціально не вказано інакше, може бути зв'язане з атомом вуглецю або азоту, де -CH₂-група необов'язково може бути замінена -C(O)- і кільцевий атом азоту й/або кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням N- або S-оксиду (iv). В одному варіанті здійснення винаходу "гетероциклі" являє собою насичене, частково насичене або ненасичене, моноциклічне кільце, яке містить 5 або 6 атомів, з яких принаймні один атом вибраний з азоту, сірки або кисню, яке, якщо спеціально не вказано інакше, може бути зв'язане з атомом вуглецю або азоту, -CH₂-група необов'язково може бути замінена -C(O)- і кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксидів. В подальшому варіанті здійснення винаходу, "гетероциклі" являє собою ненасичене, зв'язане з атомом вуглецю, моноциклічне кільце, яке містить 5 або 6 атома, з яких принаймні один атом вибраний з азоту, сірки або кисню. Прикладами й підходящими значеннями терміну "гетероциклі" є морфоліно, піперидил, піридил, піраніл, піроліл, піразоліл, ізотіазоліл, індоліл, хіноліл, тієніл, 1,3-бенздіоксоліл, тіадіазоліл, піперазиніл, тіазолідиніл, піролідиніл, тіоморфоліно, піролініл, гомопіперазиніл, 3,5-діоксапіперидиніл, тетрагідропіраніл, імідазоліл, піримідил, піразиніл, піридазиніл, ізоксазоліл, N-метилпіроліл, 4-піридон, 1-ізохінолон, 2-піролідон, 4-тіазолідон, піридин-N-оксид і хінолін- N-оксид. Подальшими прикладами й підходящими значеннями терміну "гетероциклі" є тіазоліл, хінолініл, бензотіазоліл, піримідиніл і піридиніл.

"Карбоцикліл" являє собою насичене, частково насичене або ненасичене, моно або біциклічне вуглецеве кільце, яке містить 3-12 атомів; у якому -CH₂- група необов'язково може бути замінена -C(O)-. Переважно "карбоцикліл" являє собою моноциклічне кільце, яке містить 5 або 6 атомів, або біциклічне кільце, яке містить 9 або 10 атомів. Підходящими значеннями "карбоциклілу" є циклопропіл, циклобутил, 1-оксоциклопентил, циклопентил, циклогексеніл, циклогексил, циклогексеніл, феніл, нафтил, тетралініл, інданіл або 1-оксоінданіл. Кращим прикладом "карбоциклілу" є феніл.

Прикладом "C₁₋₄алканойлокси" є ацетокси. Прикладами "C₁₋₄алкоксикарбонілу" є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, n- і трет-бутоксикарбоніл. Прикладами "C₁₋₄алкоксикарбоніламіно" є метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, n- і трет-бутоксикарбоніламіно. Прикладами "C₁₋₄алкокси" є метокси, етокси й пропокси. Прикладами "C₁₋₄алканойламіно" є формамідо, ацетамідо й пропіоніламіно. Прикладами "C₁₋₄алкілS(O)_a", де a являє собою 0-2" є метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, мезил і етилсульфоніл. Прикладами "C₁₋₄алканойлу" є пропіоніл і ацетил. Прикладами "N-(C₁₋₄алкіл)аміно" є метиламіно й етиламіно. Прикладами "N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно" є ди-N-метиламіно, ди-(N-етил)аміно й N-етил-N-метиламіно. Прикладами "C₂₋₄алкенілу" є вініл, аліл і 1-пропеніл. Прикладами "C₂₋₄алкінілу" є етиніл, 1-пропініл і 2-пропініл. Прикладами "N-(C₁₋₄алкіл)сульфамойлу" є N-(метил)сульфамойл і N-(етил)сульфамойл. Прикладами "N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамойлу" є N,N-(диметил)сульфамойл і N-(метил)-N-(етил)сульфамойл. Прикладами "N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу" є метиламінокарбоніл і етиламінокарбоніл. Прикладами "N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу" є диметиламінокарбоніл і метил етиламінокарбоніл. Прикладами "N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу" є метоксіамінокарбоніл і ізопроксіамінокарбоніл. Прикладами "N-(C₁₋₄алкіл)-N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу" є N-метил-N-метоксіамінокарбоніл і N-метил-N-етоксіамінокарбоніл. Прикладами "C₃₋₆циклоалкілу" є циклопропіл, циклобутил, циклопропіл і циклогексил. Прикладами "N'-(C₁₋₄алкіл)уреїдо" є N'-метилуреїдо й N'-ізопропілуреїдо. Прикладами "N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂уреїдо" є N',N'-диметилуреїдо й N'-метил-N'-ізопропілуреїдо. Прикладами "N'-(C₁₋₄алкіл)гідразінокарбонілу" є N'-метилгідразінокарбоніл і N'-ізопропілгідразінокарбоніл. Прикладами "N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂гідразінокарбонілу" є N',N'-диметилгідразінокарбоніл і N'-метил-N'-ізопропілгідразінокарбоніл. Прикладами "C₁₋₄алкілсульфоніламіно" є метилсульфоніламіно, ізопропілсульфоніламіно й трет-бутилсульфоніламіно. Прикладами "C₁₋₄алкілсульфоніламінокарбонілу" є метилсульфоніламінокарбоніл, ізопропілсульфоніламінокарбоніл і трет-бутилсульфоніламінокарбоніл. Прикладами "C₁₋₄алкілсульфонілу" є метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл і трет-бутилсульфоніл.

Сполука формули (I) може утворювати стабільні кислотні або основні солі, і в таких випадках

введення сполуки у вигляді солі може бути доцільним, і фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані за допомогою звичайних способів, таких як описані далі.

Підходящі фармацевтично прийнятні солі являють собою кислото-адитивні солі, такі як метансульфонат, тозилат, α-гліцерофосфат, фумарат, гідрохлорид, цитрат, малеат, тартат і (менш переважно) гідробромід. Також підходящими є солі, утворені з фосфорною й сірчаною кислотою. Відповідно до іншого варіанта втілення, підходящими солями є основні солі, такі як сіль лужного металу, наприклад, натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцію або магнію, сіль органічного аміну, наприклад, триетиламіну, морфоліну, N-метилпіперидину, N-етилпіперидину, прокаїна, дибензиламіну, N,N-дибензилетиламіну, трис-(2-гідроксіетил)аміну, трометаміну, N-метил d-глюкаміну й амінокислот, таких як гліцин або лізин. Вони можуть мати більш ніж один катіон або аніон, залежно від числа заряджених функціональних груп і валентності катіонів або аніонів. Кращою фармацевтично прийнятною сіллю є натрієва сіль.

Проте, для полегшення виділення солі при одержанні, більш кращими можуть бути солі, які менше розчинні у вибраному розчиннику, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними чи солями ні.

У даному винаході мається на увазі, що сполука формули (I) або її сіль можуть проявляти таутомерію й що наведені в даному описі формули можуть представляти лише одну з можливих таутомерних форм. Мається на увазі, що винахід охоплює будь-яку таутомерну форму, яка інгібує ДНК-гіразу та/або топоізомеразу IV, і не обмежується лише будь-якою з таутомерних форм, яка використовується в наведених формулах. Формули, наведені в даному описі, можуть являти собою лише одну з можливих таутомерних форм і мається на увазі, що винахід охоплює всі можливі таутомерні форми наведених сполук, а не лише ті форми, які можливо зобразити в даному описі. Аналогічне застосовується й до назв сполук. Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що певні сполуки формули (I) містять асиметрично заміщений атом вуглецю та/або сірки, і, отже, можуть існувати й можуть бути виділені в оптично активні й рацемічних формах. Деякі сполуки можуть проявляти поліморфізм. Мається на увазі, що даний винахід охоплює будь-яку рацемічну, оптично активну, поліморфну або стереоізомерну форму або їх суміші, що проявляє властивості, придатні для інгібування ДНК-гірази та/або топоізомераз IV, і в даній галузі техніки добре відомі методи одержання оптично активних форм (наприклад, шляхом розділення рацемічної форми за допомогою перекристалізаційних методик, шляхом синтезу з оптично активних вихідних речовин, шляхом хірального синтезу, ферментативного розділення, біоперетворення або хроматографічного розділення, використовуючи хіральну нерухому фазу), а також методи визначення ефективності для інгібування ДНК-гірази та/або топоізомераз IV за допомогою стандартних тестів, описаних у даному описі далі.

Також мається на увазі, що певні сполуки формули (I) і їх солі можуть існувати у вигляді сольватів, а також у вигляді несольватованих форм, таких, наприклад, як гідратовані форми. Також мається на увазі, що під обсяг винаходу підпадають всі такі сольватовані форми, які інгібують ДНК-гіразу та/або топоізомеразу IV.

Кращі й підходящі значення для певних замісників і груп, на які посилаються в даному винаході, наведені нижче. Такі значення можуть використовуватися, відповідно до будь-яких визначень й варіантів здійснення винаходу, вказаних в даному винаході, якщо це є підходящим. Кожні вказані значення являють собою конкретний і незалежний варіант здійснення винаходу.

Для сполуки формули I, R^1 являє собою C_{1-4} алкіл. R^1 являє собою метил. R^1 являє собою галоген. R^1 являє собою водень.

R^2 являє собою C_{1-4} алкіл. R^2 являє собою метил. R^2 являє собою галоген. R^2 являє собою фтор або хлор. R^2 являє собою водень. R^2 являє собою хлор.

R^3 являє собою C_{1-4} алкіл. R^3 являє собою метил. R^3 являє собою галоген. R^3 являє собою фтор або хлор. R^3 являє собою водень. R^3 являє собою CN. R^3 являє собою $C=N-OH$. R^3 являє собою хлор.

W являє собою -O-. W являє собою $-N(R^6)-$. W являє собою $-NH-$. W являє собою $-C(R^7)(R^8)-$.

X являє собою простий зв'язок. X являє собою $-CH_2-$. X являє собою $-C(O)-$. X являє собою $S(O)_q$ (де q являє собою 1 або 2).

Кільце A являє собою карбоцикліл. Кільце A являє собою гетероцикліл; де, якщо вказаний гетероцикліл містить $-NH-$ частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^9 . Кільце A являє собою гетероцикліл. Кільце A являє собою тіазоліл, хінолініл, бензотіазоліл, піримідиніл або піридиніл. Кільце A являє собою тіазол-2-іл, хінолін-4-іл, бензотіазол-2-іл, піримідин-4-іл, піридин-2-іл або піридин-4-іл.

R^4 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з галогену, гідрокси, карбокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкіл)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, C_{1-4} алкоксикарбонілу або гетероцикліл- R^{11} -; де R^4 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} . R^{12} вибирають із гідрокси, C_{2-4} алкенілу, C_{1-4} алкокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно або N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно; і R^{11} являє собою $-C(O)-$.

Альтернативно, R^4 є замісником на атомі вуглецю й вибраний із фтору, гідрокси, карбокси, метилу, метокси, пропокси, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, метоксикарбонілу або морфоліно- R^{11} -; де R^4 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} . R^{12} вибирають із гідрокси, етенілу, метокси, N-метиламіно або N,N-диметиламіно; і R^{11} являє собою $-C(O)-$.

Альтернативно, R^4 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з метокси, гідрокси, метоксикарбонілу, фтору, алілокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоїлу, морфолінокарбонілу, N-

етилкарбамоїлу, N-(2-гідроксіетил)карбамоїлу, диметиламінометилу, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, метоксиметилу, метиламінометилу й карбокси.

Альтернативно, R^4 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з метокси, гідрокси, метоксикарбонілу, фтору, алілокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоїлу, морфолінокарбонілу, N-етилкарбамоїлу, N-(2-гідроксіетил)карбамоїлу, диметиламінометилу, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, метоксиметилу, метиламінометилу, карбокси, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, N-гідроксіетилкарбамоїлу, гідроксиметилу, (метилтіо)метилу, (метилсульфініл)метилу, (метилсульфоніл)метилу, бензілокси, пропінілокси, метоксіетокси, метоксипропокси, хлору, метилу, циклопропілметокси, тіазолілметокси, етокси, оксисоцітової кислоти, етиламінокарбонілокси, аліламінокарбонілокси, піридинілметокси, гідроксипропокси, метокси(метил)аміно, і азидо.

Альтернативно R^4 являє собою галоген, переважно фтор.

R^5 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з галогену, карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу або C_{1-4} алкоксикарбонілу; де R^5 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} . R^{12} вибирають із C_{1-4} алкокси або карбоцикліл- R^{14} -; і R^{14} являє собою простий зв'язок.

Альтернативно, R^5 є замісником на атомі вуглецю й вибраний із хлору, карбокси, карбамоїлу, метилу, метокси, N-(ізопропіл)карбамоїлу, N-(метокси)карбамоїлу, метоксикарбонілу або етоксикарбонілу; де R^5 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} . R^{12} вибирають із метокси або феніл- R^{14} -; і R^{14} являє собою простий зв'язок.

Альтернативно, R^5 є замісником на атомі вуглецю й вибраний із хлору, карбокси, карбамоїлу, метилу, метоксиметилу, метокси, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-(метокси)карбамоїлу, метоксикарбонілу або етоксикарбонілу.

Альтернативно, R^5 є замісником на атомі вуглецю й вибраний із хлору, карбокси, карбамоїлу, метилу, метоксиметилу, метокси, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-(метокси)карбамоїлу, метоксикарбонілу або етоксикарбонілу, N-метоксикарбамоїлу, формілу, (метоксііміно)метилу, ізопропоксикарбонілу, етокси, морфолінокарбонілу, гідрокси-1-метилетилу, аміно, метоксикарбоніламіно, метилсульфоніламіно, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-2-морфолін-4-ілетилкарбамоїлу, піперидинокарбонілу, N-метилкарбамоїлу, N-2-гідроксіетилкарбамоїлу, N-2-метоксіетилкарбамоїлу, N-2-гідроксипропілкарбамоїлу, N-2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїлу, N-ізоксазолілкарбамоїлу, N2,2-дифторетилкарбамоїлу, N-тетрагідрофуран-3-ілкарбамоїлу, N-циклопропілкарбамоїлу, N-1-ціаноциклопропілкарбамоїлу, N-2-фторциклопропілкарбамоїлу, N-2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїлу, N-1-ціано-1-метилетилкарбамоїлу, N-1-(гідроксиметил-2-метокси-2-оксоетил)карбамоїлу, N1,3-діоксолан-2-

ілметилкарбамоїлу, N-3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропілкарбамоїлу, N-піридин-2-ілметилкарбамоїлу, N-2-(метилтіо)етилкарбамоїлу, N-1,3-оксазол-2-ілметилкарбамоїлу, N-2-фторетилкарбамоїлу, N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамоїлу, морфолін-4-ілметилу, трет-бутиламінометилу, піперидин-1-ілметилу, (3-гідроксипіролідін-1-іл)метилу, (гідроксііміно)метилу, 1,1-дифторметилу, азидометилу, ціано(морфолін-4-іл)метилу, N-2-(метилсульфоніл)етилкарбамоїлу, ціано, 1-гідрокси-1-метилетилу, циклопропілметилу, N-метилкарбамоїлу, N-1-карбоксициклопропілкарбамоїлу, N-ізоксазол-3-ілкарбамоїлу, N-проп-2-ін-1-ілкарбамоїлу, N-1-карбокси-2-гідроксиметилкарбамоїлу, N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]карбамоїлу, N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамоїлу, N-метокси-N-метилкарбамоїлу, N-2-(метилсульфоніл)етилкарбамоїлу, N-метоксипропілкарбамоїлу, і метоксиметил)етил]аміно}карбамоїлу.

Альтернативно R^5 являє собою карбокси.

R^6 являє собою водень,

n являє собою 1.

m являє собою 1 або 2; де значення R^3 можуть бути однаковими або різними, m являє собою 1. m являє собою 2.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (I) (як зображено вище), у якій:

R^1 вибирають із C_{1-4} алкілу;

R^2 вибирають із галогену.

R^3 вибирають із водню або галогену;

W являє собою $-N(R^6)-$;

X являє собою простий зв'язок;

Кільце A являє собою гетероциклі;

R^4 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з галогену, гідрокси, карбокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкіл)-N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу, C_{1-4} алкоксикарбонілу або гетероциклі- R^{11} -; де R^4 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} ;

R^5 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з галогену, карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, N-(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, N-(C_{1-4} алкокси)карбамоїлу або C_{1-4} алкоксикарбонілу; де R^5 необов'язково може бути заміщений біля атома вуглецю одним або декількома R^{12} ;

R^6 являє собою водень;

R^{11} являє собою $-C(O)-$;

R^{12} вибирають із гідрокси, C_{2-4} алкенілу, C_{1-4} алкокси, N-(C_{1-4} алкіл)аміно, N,N-(C_{1-4} алкіл)₂аміно або карбоциклі- R^{14} ;

R^{14} являє собою простий зв'язок;

n являє собою 1; i

m являє собою 1 або 2; де значення R^5 можуть бути однаковими або різними; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (I) (як зображено вище), у якій:

R^1 вибирають із метилу;

R^2 являє собою фтор або хлор;

R^3 вибирають із водню, фтору або хлору;

W являє собою $-NH-$;

X являє собою простий зв'язок;

Кільце A являє собою тіазоліл, хінолініл, бензотіазоліл, піримідиніл або піридиніл;

R^4 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з метокси, гідрокси, метоксикарбонілу, фтору, алілокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоїлу, морфолінокарбонілу, N-етилкарбамоїлу, N-(2-гідроксіетил)карбамоїлу, диметиламінометилу, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, метоксиметилу, метиламінометилу й карбокси;

R^5 є замісником на атомі вуглецю й вибраний із хлору, карбокси, карбамоїлу, метилу, метоксиметилу, метокси, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-(метокси)карбамоїлу, метоксиметил)етил]аміно}карбамоїлу, метоксикарбонілу або етоксикарбонілу;

n являє собою 1; i

m являє собою 1 або 2; де значення R^5 можуть бути однаковими або різними; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (I) (як зображено вище), у якій:

R^1 вибирають із водню або метилу;

R^2 являє собою водень, бром, фтор, хлор, CN, або $-C=NOMe$;

R^3 вибирають із водню, фтору або хлору;

W являє собою $-NH-$;

X являє собою простий зв'язок;

Кільце A являє собою тіазоліл, хінолініл, бензотіазоліл, піримідиніл або піридиніл;

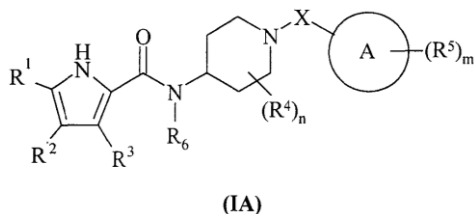
R^4 є замісником на атомі вуглецю й вибраний з метокси, гідрокси, метоксикарбонілу, фтору, алілокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоїлу, морфолінокарбонілу, N-етилкарбамоїлу, N-(2-гідроксіетил)карбамоїлу, диметиламінометилу, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, метоксиметилу, метиламінометилу, карбокси, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, N-гідроксіетилкарбамоїлу, гідроксиметилу, (метилтіо)метилу, (метилсульфоніл)метилу, (метилсульфоніл)метилу, бензилокси, пропінілокси, метоксіетокси, метоксипропокси, хлору, метилу, циклопропілметокси, тіазолілметокси, етокси, оксидоцетової кислоти, етиламінокарбонілокси, аліламінокарбонілокси, піридинілметокси, гідроксипропокси, метокси(метил)аміно, i азидо;

R^5 є замісником на атомі вуглецю й вибраний із хлору, карбокси, карбамоїлу, метилу, метоксиметилу, метокси, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-(метокси)карбамоїлу, метоксикарбонілу або етоксикарбонілу, N-метоксикарбамоїлу, формілу, (метоксііміно)метилу, ізопропоксикарбонілу, етокси, морфолінокарбонілу, гідрокси-1-метилетилу, аміно, метоксикарбоніламіно, метилсульфоніламіно, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-2-морфолін-4-ілетилкарбамоїлу, піперидинокарбонілу, N-метилкарбамоїлу, N-2-гідроксіетилкарбамоїлу, N-2-метоксіетилкарбамоїлу, N-2-гідроксипропілкарбамоїлу, N-2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїлу, N-ізоксазолілкарбамоїлу, N2,2-дифторетилкарбамоїлу, N-тетрагідрофуран-

3-ілкарбамоїлу, N-циклопропілкарбамоїлу, N-1-ціаноциклопропілкарбамоїлу, N-2-фторциклопропілкарбамоїлу, N-2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїлу, N-1-ціано-1-метилетилкарбамоїлу, N-1-(гідроксиметил-2-метокси-2-оксоетилкарбамоїлу, N-1,3-діоксолан-2-ілметилкарбамоїлу, N-3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропілкарбамоїлу, N-піридин-2-ілметилкарбамоїлу, N-2-(метилтіо)етилкарбамоїлу, N-1,3-оксазол-2-ілметилкарбамоїлу, N-2-фторетилкарбамоїлу, N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамоїлу, морфолін-4-ілметилу, трет-бутиламінометилу, піперидин-1-ілметилу, (3-гідроксипіролідін-1-іл)метилу, (гідроксііміно)метилу, 1,1-диформетилу, азидометилу, ціано(морфолін-4-іл)метилу, N-2-(метилсульфоніл)етилкарбамоїлу, ціано, 1-гідрокси-1-метилетилу, циклопропілметилу, N-метилкарбамоїлу, N-1-карбоксциклопропілкарбамоїлу, N-ізоксазол-3-ілкарбамоїлу, N-проп-2-ін-1-ілкарбамоїлу, N-1-карбокси-2-гідроксиметилкарбамоїлу, N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]карбамоїлу, N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамоїлу, N-метокси-N-метилкарбамоїлу, N-2-(метилсульфоніл)етилкарбамоїлу, N-метоксипропілкарбамоїлу, і метоксиметил)етил]аміно}карбамоїлу;

n являє собою 1; i
m являє собою 1 або 2; де значення R⁵ можуть бути однаковими або різними; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука за винаходом, яка являє собою сполуку формули (IA)



у якій:

R¹ вибирають із водню, галогену, ціано, або C₁₋₄алкілу;

R² вибирають із водню, галогену, ціано, або C₁₋₄алкілу;

R³ вибирають із водню, галогену, ціано, C₁₋₄алкілу, або -C=N-OH;

X являє собою простий зв'язок, -CH₂-, -C(O)- або S(O)_q- (де q являє собою 1 або 2);

Кільце A являє собою карбоцикліл або гетероцикліл; де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R⁹;

R⁴ і R⁵ є замісниками на атомі вуглецю й незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, сульфо, формілу, уреїдо, гідроксіімінометилу, C₁₋₄алкоксіімінометилу, N-гідроксиформамідо, C₁₋₄гідразино, гідразинокарбонілу, N-гідроксіетанамідоїлу, амі-

но(гідроксііміно)метилу, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алканойлокси, N-(C₁₋₄алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно, C₁₋₄алканойламіно, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, N'-(C₁₋₄алкіл)уреїдо, N',N'-(C₁₋₄алкіл)₂уреїдо, N-(C₁₋₄алкіл)-N-(C₁₋₄алкокси)карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамойлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамойлу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкілсульфоніламінокарбонілу, N'-(C₁₋₄алкіл)гідразинокарбонілу, N',N'-(C₁₋₄алкіл)гідразинокарбонілу, карбоцикліл-R¹⁰- або гетероцикліл-R¹¹-; де R⁴ і R⁵ незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹²; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹³;

R⁶ являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

n являє собою 1-4; де значення R⁴ можуть бути однаковими або різними;

m являє собою 0-4; де значення R⁵ можуть бути однаковими або різними;

R¹² вибирають із азидо, галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенілу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алканойлокси, N-(C₁₋₄алкіл)аміно, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂аміно, C₁₋₄алканойламіно, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂карбамоїлу, C₁₋₄алкілS(O)_a, де a являє собою 0-2, C₁₋₄алкоксикарбонілу, N-(C₁₋₄алкіл)сульфамойлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)₂сульфамойлу, C₁₋₄алкілсульфоніламіно, C₁₋₄алкоксикарбоніламіно, карбоцикліл-R¹⁴- або гетероцикліл-R¹⁵-; де R¹² незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені біля атома вуглецю одним або декількома R¹⁶; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁷;

R⁹, R¹³ і R¹⁷ незалежно вибирають із C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензоїлу й фенілсульфонілу;

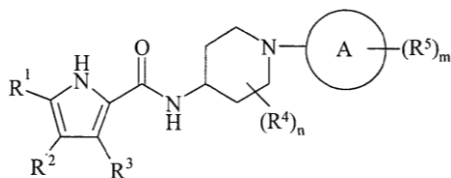
R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ і R¹⁵ незалежно вибирають із простого зв'язку, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)- або -N(R²²)SO₂-; де R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ і R²² незалежно вибирають із водню або C₁₋₄алкілу й r являє собою 0-2;

R¹⁶ вибирають із галогену, нітро, ціано, гідрокси, трифторметокси, трифторметилу, аміно, карбокси, карбамоїлу, меркапто, сульфамойлу, метилу, етилу, етенілу, етинілу, метокси, етокси, ацетилу, ацетокси, метил аміно, етиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-метил-N-етиламіно, ацетиламіно, N-метилкарбамоїлу, N-етилкарбамоїлу, N,N-диметилкарбамоїлу, N,N-діетилкарбамоїлу, N-метил-N-етилкарбамоїлу, метилтіо, етилтіо, метилсульфінілу, етилсульфінілу, мезилу, етилсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, N-

метилсульфамойлу, N-етилсульфамойлу, N,N-диметилсульфамойлу, N,N-діетил сульфамойлу або N-метил-N-етилсульфамойлу;

або її фармацевтично прийнята сіль.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (IA), яка являє собою сполуку формули (IB):



(IB)

у якій:

R⁴ є замісником на атомі вуглецю й вибраний з метокси, гідрокси, метоксикарбонілу, фтору, алілокси, пропокси, N,N-диметилкарбамоїлу, морфолінокарбонілу, N-етилкарбамоїлу, N-(2-гідроксіетил)карбамоїлу, диметиламінометилу, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, метоксиметилу, метиламінометилу, карбокси, N-метил-N-метоксикарбамоїлу, N-гідроксіетилкарбамоїлу, гідроксиметилу, (метилтіо)метилу, (метилсульфініл)метилу, (метилсульфоніл)метилу, бензилокси, пропінілокси, метоксіетокси, метоксипропокси, хлору, метилу, циклопропілметокси, тіазолілметокси, етокси, оксиоцтової кислоти, етиламінокарбонілокси, аліламінокарбонілокси, піридинілметокси, гідроксипропокси, метокси(метил)аміно, і азидо;

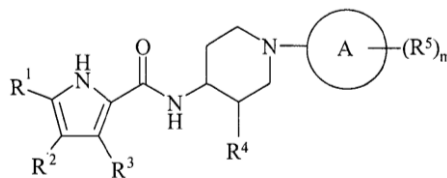
R⁵ є замісником на атомі вуглецю й вибраний із хлору, карбокси, карбамоїлу, метилу, метоксиметилу, метокси, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-(метокси)карбамоїлу, метоксикарбонілу або етоксикарбонілу, N-метоксикарбамоїлу, формілу, (метоксііміно)метилу, ізопропоксикарбонілу, етокси, морфолінокарбонілу, гідрокси-1-метилетилу, аміно, метоксикарбоніламіно, метилсульфоніламіно, N-(1-метил-1-фенілетил)карбамоїлу, N-2-морфолін-4-ілетилкарбамоїлу, піперидинокарбонілу, N-метилкарбамоїлу, N-2-гідроксіетилкарбамоїлу, N-2-метоксіетилкарбамоїлу, N-гідроксипропілкарбамоїлу, N-2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїлу, N-ізоксазол-3-ілетилкарбамоїлу, N-2,2-дифторетилкарбамоїлу, N-тетрагідрофуран-3-ілетилкарбамоїлу, N-циклопропілкарбамоїлу, N-1-ціаноциклопропілкарбамоїлу, N-2-фторциклопропілкарбамоїлу, N-2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїлу, N-1-ціано-1-метилетилкарбамоїлу, N-1-(гідроксиметил-2-метокси-2-оксоетилкарбамоїлу, N-1,3-діоксолан-2-ілетилкарбамоїлу, N-3-(2-окспіролідин-1-ілетилкарбамоїлу, N-піридин-2-ілетилкарбамоїлу, N-2-(метилтіо)етилкарбамоїлу, N-1,3-оксазол-2-ілетилкарбамоїлу, N-2-фторетилкарбамоїлу, N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамоїлу, морфолін-4-ілетилу, трет-бутиламінометилу, піперидин-1-ілетилу, (3-гідроксіпіролідин-1-ілетил)метилу, (гідроксііміно)метилу, 1,1-диформетилу, азидометилу, ціано(морфолін-4-ілетил)метилу, N-2-

(метилсульфоніл)етилкарбамоїлу, ціано, 1-гідрокси-1-метилетилу, циклопропілметилу, N-метилкарбамоїлу, N-1-карбоксциклопропілкарбамоїлу, N-ізоксазол-3-ілетилкарбамоїлу, N-проп-2-ін-1-ілетилкарбамоїлу, N-1-карбокси-2-гідроксиметилкарбамоїлу, N-[3-(2-окспіролідин-1-ілетил)пропіл]карбамоїлу, N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамоїлу, N-метокси-N-метилкарбамоїлу, N-2-(метилсульфоніл)етилкарбамоїлу, N-метоксипропілкарбамоїлу, і метоксиметилетил]аміно}карбамоїлу;

p являє собою 1; де значення R⁴ можуть бути однаковими або різними; i

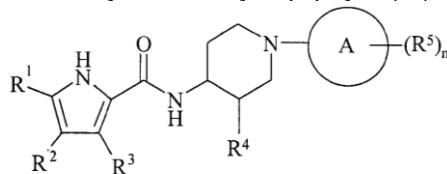
m являє собою 1 або 2; де значення R⁵ можуть бути однаковими або різними.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (IB), яка являє собою сполуку формули (IC):



(IC)

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (IC):

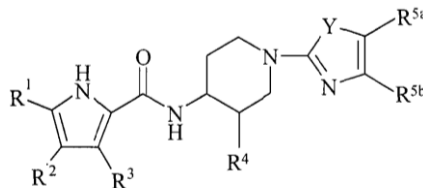


(IC)

у якій:

Кільце A являє собою гетероциклі; де, якщо вказаний гетероциклі містить -NH- частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алканойлу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, N,N-(C₁₋₄алкіл)карбамоїлу, бензилу, бензилоксикарбонілу, бензойлу й фенілсульфонілу.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (IC), яка являє собою сполуку формули (IE):



(IE)

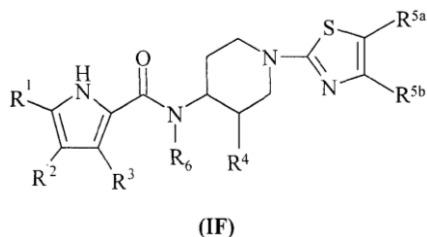
у якій:

Y являє собою N-H, N-C₁₋₄алкілу, S, або O;

R^{5a} являє собою Н або як визначено для R^5 ;
 R^{5b} являє собою Н або як визначено для R^5 ;
 або

R^{5a} і R^{5b} разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-ти членне карбоциклільне кільце, заміщене однією або двома групами, вибраними з R^5 , які можуть бути однаковими або різними.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (IE), яка являє собою сполуку формули (IF):



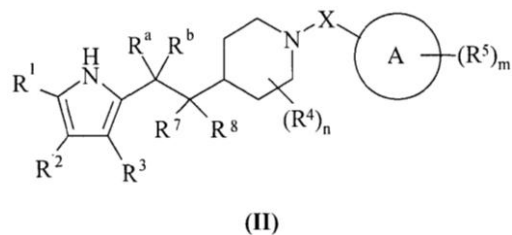
Кращими сполуками відповідно до винаходу є сполуки із прикладів, кожна з них забезпечує подальший незалежний варіант здійснення винаходу. У подальших варіантах здійснення, даний винахід також охоплює будь-які дві або більше сполук із прикладів.

В одному варіанті здійснення винаходи забезпечуються сполуки формули (I), в альтернативному варіанті здійснення забезпечуються фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I).

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

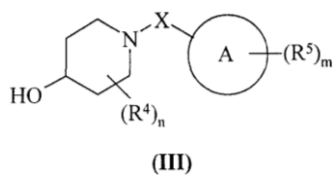
Таким чином, даний винахід також забезпечує, що сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, можуть бути отримані за допомогою способу, як описано нижче (де змінювані групи мають вищевказані значення, якщо спеціально не вказано інакше):

Спосіб а) для сполук формули (I), у яких W являє собою $-C(R^7)(R^8)-$; перетворення сполуки формули (II):

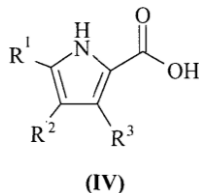


де R^a являє собою ціано й R^b являє собою диметиаміно або діетиламіно; або R^a і R^b незалежно вибирають із Смалкілтію; або R^a і R^b разом утворюють 1,3-дитіаніл або 1,3-дитіоланіл; у сполуку формули (I);

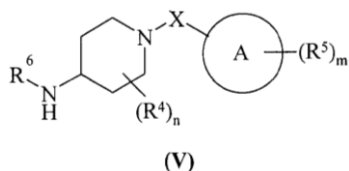
Спосіб б) для сполук формули (I), у яких W являє собою $-O-$; взаємодію сполуки формули (III):



зі сполукою формули (IV):

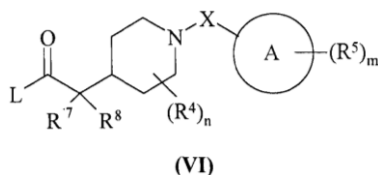


Спосіб в) для сполук формули (I), у яких W являє собою $-N(R^6)-$; взаємодію сполуки формули (V):

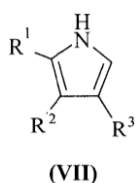


зі сполукою формули (IV) або її активованим похідним кислоти;

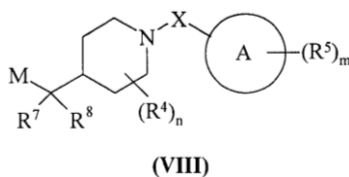
Спосіб г) для сполук формули (I), у яких W являє собою $-C(R^7)(R^8)-$; взаємодію сполуки формули (VI):



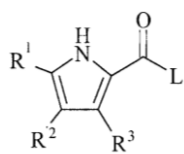
де L являє собою групу, яка витісняється; зі сполукою формули (VII):



Спосіб д) для сполук формули (I), у яких W являє собою $-C(R^7)(R^8)-$; взаємодію сполуки формули (VIII):

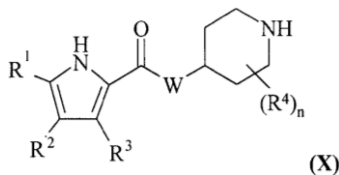


де M являє собою металоорганічну групу; зі сполукою формули (IX):



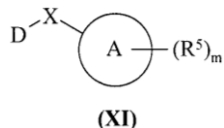
(IX)

де L являє собою групу, яка витісняється;
Спосіб е) взаємодію сполуки формули (X):



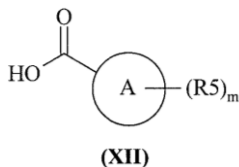
(X)

зі сполукою формули (XI):



(XI)

де D являє собою групу, яка витісняється;
Спосіб ж) для сполук формули (I), у яких X являє собою -C(O)-; взаємодію сполуки формули (X) зі сполукою формули (XII):



(XII)

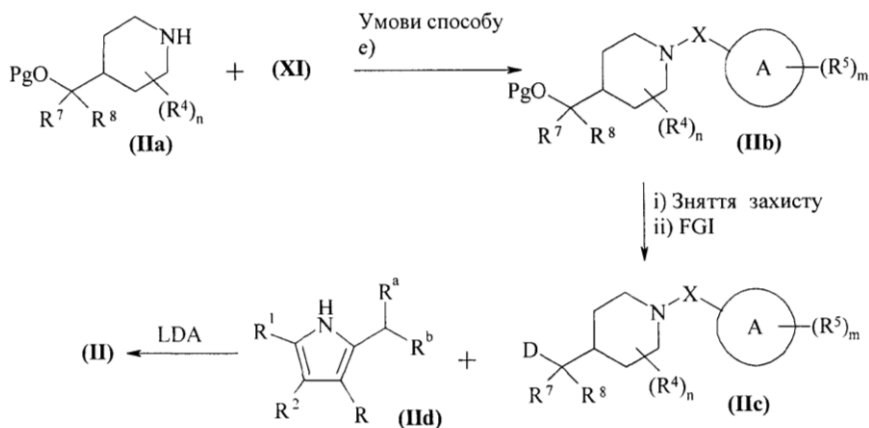


Схема 1

де Pg являє собою гідрокси захисну групу, як визначено в даному винаході нижче; і D являє собою групу, яка витісняється, як визначено в даному винаході вище.

Зняття захисту для гідрокси захисних груп добре відомо в даній галузі техніки. Приклади такого зняття захисту наведені в даному винаході нижче.

і потім, при необхідності:

i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);

ii) видалення будь-яких захисних груп;

iii) утворення фармацевтично прийнятної солі.

L являє собою групу, яка витісняється. Підходящими значеннями для L є галоген, наприклад хлор і бром, пентафторфенокси й 2,5-окспіролідін-1-ілокси.

D являє собою групу, яка витісняється. Підходящими значеннями для D є галоген, наприклад хлор, бром і йод, тозилат і мезилат.

M являє собою металоорганічну групу, Підходящими значеннями для M є органокуграти, наприклад CuLi, цинкорганічні сполуки, Zn, або реагент Гриньяра, наприклад, MgG, де G являє собою галоген, наприклад, хлор.

Конкретними умовами реакції для вищеописаної взаємодії є наступні умови.

Спосіб а) Сполуки формули (II) можуть бути перетворені в сполуки формули (I): (i) у які R^a являє собою ціано й R^b являє собою диметиаміно або діетиламіно; у присутності основи, наприклад, гідроксиду натрію, у підходящому розчиннику, наприклад, водному метанолі при кімнатній температурі. (ii) у які або R^a і R^b незалежно вибирають із C_{1-4} алкілтію; або R^a і R^b разом утворюють 1,3-дитіаніл або 1,3-дитіоланіл; у присутності реагенту, такого як сіль ртуті, міді або срібла, наприклад, $Hg(ClO_4)_2$, $CuCl_2$ або $AgNO_3/Ag_2O$, у присутності підходящого розчинника, наприклад, метанолу, ацетону або етанолу, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури флегми.

Сполуки формули (II) можуть бути отримані відповідно до Схеми 1:

FGI означає взаємоперетворення функціональних груп. У вищенаведеній схемі такі перетворення між гідрокси групою й групою D добре відомі в даній галузі й знаходяться у компетенції середнього фахівця в даній галузі.

Сполуки формули (IIa) і (IIId) відомі з літератури, або їх одержують за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Спосіб б) Сполуки формули (III) і (IV) можна піддавати спільній реакції можна піддавати спільній реакції в присутності зв'язувальної речовини, наприклад дициклогексилкарбодііміду або EDC, у підходящому розчиннику, наприклад дихлорметані. ТГФ або простому діетиловому ефірі.

Сполуки формули (III) можуть бути отримані відповідно до Схеми 2:

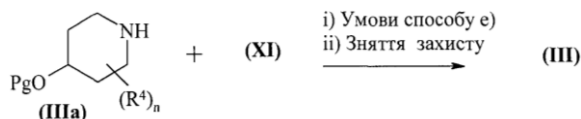


Схема 2

де Pg являє собою гідрокси захисну групу, як визначено в даному винаході нижче.

Зняття захисту для гідрокси захисних груп добре відомо в даній галузі техніки. Приклади такого зняття захисту наведені в даному винаході нижче.

Сполуки формули (IIIa) і (IV) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або їх одержують за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Спосіб в) Сполуки формули (V) і (IV) разом можуть піддаватися сполученню в присутності підходящої зв'язувальної речовини. Як підходящі сполучні реагенти можуть застосовуватися стандартні пептидні сполучні реагенти, відомі в даній галузі, або наприклад карбонілдіімідазол і дициклогексил-карбодіімід, необов'язково в присутності каталізатора, такого як диметиламінопіридин або 4-піролідинопіридин, необов'язково в присутності основи, наприклад, триетиламіну, піридину, або 2,6-ди-трет-піридинів, таких як 2,6-лутидин або 2,6-ди-трет-бутилпіридин. Підходящими розчинниками є диметилацетамід, дихлорметан, бензол, тетрагідрофуран і диметилформамід. Реакцію сполучення підходить можна здійснювати при температурі в інтервалі від -40 до 40°C.

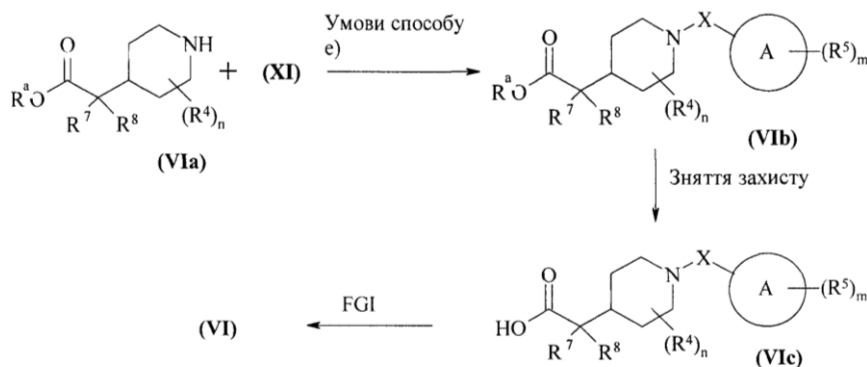


Схема 4

де $R^9OC(O)$ являє собою складноефірну групу.

Підходящими значеннями для R^9 є C_{1-6} алил. Зняття захисту R^9 карбокси захисної групи можна здійснювати в стандартних умовах, наприклад, кислотного або лужного гідролізу, таких як умови, наведені в даному винаході нижче.

FGI означає взаємоперетворення функціональних груп. У вищенаведеній схемі такі перетво-

Підходящими активованими похідними кислот є галогенангідриди кислот, наприклад, хлорангідриди, і активовані складні ефіри, наприклад, пентафторфенілові складні ефіри. Реакція сполук цих типів з амінами добре відома в даній галузі техніки, наприклад, вони можуть взаємодіяти в присутності основи, такої як вказані вище, і в підходящому розчиннику, такому як вказані вище. Реакцію звичайно можна здійснювати при температурі в інтервалі від -40 до 40°C.

Сполуки формули (V) можуть бути отримані відповідно до Схеми 3:

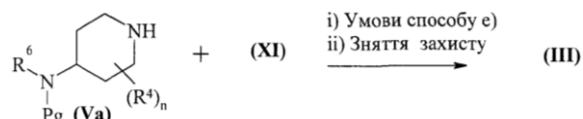


Схема 3

де Pg являє собою аміно захисну групу, як визначено в даному винаході нижче. Фахівець у даній галузі техніки візьме до уваги, що коли R^6 являє собою водень, то цей водень також потрібно захистити за допомогою підходящої захисної групи.

Зняття захисту для амінозахисних груп добре відомо в даній галузі техніки. Приклади такого зняття захисту наведені в даному винаході нижче.

Сполуки формули (Va) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або їх одержують за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Спосіб г) Сполуки формули (VI) і (VII) можна піддавати реакції в підходящому розчиннику, такому як ДХМ або 1,2-дихлоретан, необов'язково в присутності кислоти Льюїса, наприклад $AlCl_3$, від 0°C до кімнатної температури.

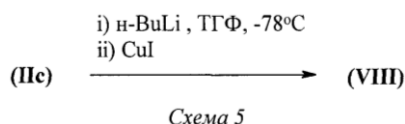
Сполуки формули (VI) можуть бути отримані відповідно до Схеми 4:

рення між кислотною групою й групою $-C(O)L$ добре відомі в даній галузі й знаходяться у компетенції середнього фахівця в даній галузі.

Сполуки формули (VIa) і (VII) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або їх одержують за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Спосіб д) Сполуки формули (VIII) і (IX) можна піддавати реакції в підходящому апротонному розчиннику, такому як ТГФ або простий ефір, при температурах в інтервалі від -78°C до 0°C .

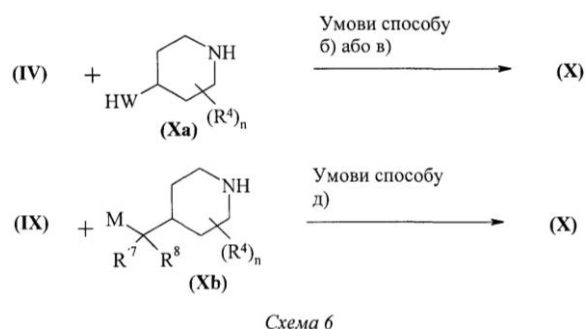
Сполуки формули (VIII) можна одержувати зі сполук формули (He) у стандартних умовах, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, якщо М являє собою мідноорганічний реагент, такі сполуки можуть бути отримані відповідно до Схеми 5:



Сполуки формули (IX) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або їх одержують за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Спосіб е) Сполуки формули (X) і (XI) можна піддавати реакції в підходящому розчиннику, такому як ДМФА, N-метилпіролідинон або диметилацетамід у присутності основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, у тепловому режимі або в мікрохвильовому реакторі.

Сполуки формули (X) можуть бути отримані відповідно до Схеми 6:



де М являє собою металоорганічну групу, як визначено в даному винаході вище.

Сполуки формули (Xa), (Xb) і (XI) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або їх одержують за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Спосіб ж) Сполуки формули (X) і (XII) можна піддавати сполученню в умовах, наведених у Спосібі в).

Сполуки формули (XII) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або їх одержують за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Приготування фармацевтично прийнятної солі знаходиться в компетенції середнього фахівця в галузі органічної хімії за допомогою стандартних методик.

Також слід врахувати, що певні різні кільцеві замісники в сполуках згідно із даним винаходом можуть бути введені за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення або отримані шляхом модифікації звичайних функціональних груп як перед, так і безпосередньо після способів, описаних вище, і по суті включені у варіант здійс-

нення способу відповідно до винаходу. Реагенти, використовувані для введення таких кільцевих замісників, є або комерційно доступними або можуть бути отримані способами, добре відомими в даній галузі.

Введенням замісників у кільце можна перетворювати одну сполуку формули (I) в іншу сполуку формули (I). Такі реакції й модифікації включають, наприклад, введення замісника за допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілювання замісників, окислення замісників, естерифікації замісників, амідуювання замісників, утворення гетероарильних кілець. Реагенти й умови реакцій для таких методик добре відомі в галузі хімії. Кращими прикладами реакцій ароматичного заміщення є введення алкоксидів, реакції діазотування з наступним введенням тіольної групи, спиртової групи, галогенової групи. Прикладами модифікацій є; окислення алкілтіогрупи до алкілсульфінілу або алкілсульфонілу.

Фахівець в галузі органічної хімії може застосовувати й модифікувати відомості, наведені у вищевказаних посиланнях, а також відомості, на які посилаються в цих заявках, і в супутніх прикладах у цих заявках, і також у прикладах, наведених у даному винаході, для одержання необхідних вихідних матеріалів і продуктів. Необхідні вихідні речовини для методик, такі як описані вище, якщо вони не є комерційно доступними, можуть бути отримані за допомогою методик, вибраних зі стандартних технологій органічної хімії, технологій, аналогічних до синтезу відомих структурно подібних сполук, або технологій, аналогічних до вищевказаних методик, або методик, описаних у прикладах. Слід зазначити, що багато вихідних речовин для способів синтезу, як описано вище, є комерційно доступними та/або добре описаними в науковій літературі, або можуть бути отримані з комерційно доступних сполук за допомогою модифікації способів, описаних у науковій літературі. Як основний посібник для умов здійснення реакції й реагентів автори посилаються на *Advanced Organic Chemistry*, 4-е видання, під ред. Jerry March, опубліковану John Wiley & Sons 1992.

Також слід врахувати, що для деяких реакцій, описаних у даному винаході, може бути необхідним/бажаним захищати будь-які чутливі групи сполук. Випадки, коли такий захист необхідний або бажаний, відомі фахівцям в даній галузі техніки, так само як і підходящі способи для такого захисту. Звичайні захисні групи можуть застосовуватися відповідно до загальноприйнятої практики (наприклад, див. T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991).

Прикладами підходящої захисної групи для гідроксильної групи є, наприклад, ацильна група, наприклад алканоїльна група, така як ацетил, ароїльна група, наприклад бензоїл, силільна група, така як триметилсиліл, або арилметильна група, наприклад бензил. Умови зняття захисту для вищевказаних захисних груп головним чином будуть залежати від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканоїльна або ароїльна група, можуть бути відщеплені, наприклад, за допомогою гідролізу з підходящою основою,

такою як гідроксид лужного металу, наприклад гідроксид літію або натрію. Альтернативно, силільна група, така як триметилсиліл, може бути відщеплена, наприклад, за допомогою фториду або аквокислоти; або арилметильна група, така як бензильна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі.

Підходящими захисними групами для аміногрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад алканойльна група, така як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад бензилоксикарбоніл, або ароїльна група, наприклад бензоїл. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп головним чином будуть залежати від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група або ароїльна група можуть бути відщеплені, наприклад, шляхом гідролізу з підходящою основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад гідроксид літію або натрію. Альтернативно, ацильна група, така як трет-бутоксикарбонільна група може бути відщеплена, наприклад, шляхом обробки підходящою кислотою, такою як соляна, сірчана або фосфорна кислота або трифтороцтова кислота й арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі або шляхом обробки кислотою Льюїса, наприклад, трис(трифторацетатом) бору. Підходящою альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїльна група, яка може бути відщеплена шляхом обробки з алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном або 2-гідроксietiламіном, або з гідразином.

Підходящою захисною групою для карбоксильної групи є, наприклад, етерифікована група, наприклад, метильна або етильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідролізу з основою, такою як гідроксид натрію, або, наприклад, трет-бутильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом обробки кислотою, наприклад, органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі.

Захисні групи можуть бути відщеплені на будь-якій підходящій стадії синтезу за допомогою звичайних методик, добре відомих в галузі хімії, або вони можуть бути відщеплені на пізній стадії реакції або обробки.

Якщо необхідна оптично активна форму сполуки за винаходом, то вона може бути отримана при здійсненні будь-якої з вищеписаних методик з використанням оптично активної вихідної речовини (утворюється, наприклад, шляхом асиметричної індукції підходящої стадії реакції), або шляхом розділення рацемічної форми сполуки або проміжного продукту за допомогою звичайної методики, або шляхом хроматографічного розділення діас-

тереомерів (якщо вони утворюються). Ферментативні методики також можуть бути придатними для одержання оптично активних сполук та/або проміжних продуктів.

Подібним чином, якщо потрібен чистий регіоізомер сполуки за винаходом, то він може бути отриманий при здійсненні будь-якої з вищеписаних методик з використанням чистого регіоізомеру як вихідної речовини, або шляхом розділення суміші регіоізомерів або проміжних продуктів за допомогою звичайної методики.

Способи дослідження активності ферменту

Сполуки тестували для визначення інгібування АТФ-азної активності GyrB за допомогою фосфатного методу виявлення на основі молібдату амонію/малахітового зеленого (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, i O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Дослідження здійснювали в багатолункових планшетах в 100 мкл реакційного середовища, що містить: 50 mM трис-буфер pH 7,5, 75 mM ацетат амонію, 5,5 mM хлорид магнію, 0,5 mM етилендіамінтетраоцтова кислота, 5% гліцерин, 1 mM 1,4-дитіо-DL-треїт, 200 нМ бичачий сироватковий альбумін, 16 мкг/мл деградованої ДНК сперми лосося, 4 н E. coli GyrA, 4 н E. coli GyrB, 250 мкМ АТФ і сполука в диметилсульфоксиді. Реакції зупиняли за допомогою 150 мкл реагенту, який виявляє, молібдат амонію/малахітовий зелений, що містить 1,2 mM гідрохлориду малахітового зеленого, 8,5 mM тетрагідрату молібдату амонію й 1 M соляну кислоту. Абсорбцію планшета аналізували в планшет-рідері при 625 нм і розраховували значення інгібування у відсотках, використовуючи контрольні диметилсульфоксид (2%-)вмісні реакційні середовища як 0% інгібування й новобіоцин-вмісні (2 мкМ) реакційні середовища як 100% інгібування. Сполуки тестували для визначення інгібування АТФазної активності топоізомерази IV, як описано вище для GyrB, за винятком того, що 100 мкл реакційної суміші містили наступні компоненти: 20 mM TRIS буфер pH 8, 50 mM ацетат амонію, 8 mM хлорид магнію, 5% гліцерин, 5 mM 1,4-дитіо-DL-треїт, 0,005% Brij-35, 5 мкг/мл деградованої ДНК сперми лосося, 10 н E. coli Gyr, 10 н E. coli Gyr, 160 мк АТФ, і сполука в диметил сульфоксиді. Ефективність сполуки розраховували на основі вимірювань значень IC₅₀, визначених з реакцій, проведених у присутності 10 різних концентрацій сполуки.

Сполуки із прикладів у цілому проявляли <20 мкг/мл.

Способи тестування чутливості бактерій

Сполуки досліджували щодо антибактеріальної дії з допомогою визначення чутливості в рідкому живильному середовищі. Сполуки розводили в диметилсульфоксиді й тестували в 10 дубльованих розведеннях у дослідженнях чутливості. Мікроорганізми, використовували в дослідженні, вирощували протягом ночі в підходящому середовищі на основі агару й потім суспендували в рідкому живильному середовищі, яке придатне для росту мікроорганізму. Суспензія являла собою 0,5 McFarland, і додаткове розведення 1 до 10 здійснювали в такому ж рідкому живильному середовищі для одержання кінцевої суспензії мікроор-

ганізму в 100 мкл. Планшети інкубували в підходящих умовах при 37°C протягом 24 годин перед визначенням. Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію як найменшу концентрацію лікарського

| № приклада | MIK HIN446 | MIK MCA445 | MIK SPN548 | MIK SAU516 | MIK 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 |
| 294 | 0,031 | 0,001 | 0,0039 | 0,031 | 0,016 |

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в способі терапевтичного лікування людини або тварини.

Нами було виявлено, що сполуки згідно із даним винаходом інгібують бактеріальну ДНК-гіразу й топоізомеразу IV і тому вони становлять інтерес щодо їх антибактеріальних дій.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується спосіб одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, що передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб інгібування бактеріальної ДНК-гірази та/або топоізомеразу IV у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, що передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даному винаході вище.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, що передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даному винаході вище.

Подальший варіант здійснення даного винаходу являє собою сполуку формули (I) і її фармацевтично прийнятні солі для застосування як лікарський засіб. Підходящий лікарський засіб являє собою антибактеріальний засіб.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для інгібування бактеріальної ДНК-гірази та/або топоізомеразу IV у теплокровної тварини, такої як людина.

Таким чином, відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично

засобу, здатну зменшувати ріст на 80% або більше.

Приклад 48 проявляє MIK 0,13 мкг/мл по відношенню до *Streptococcus pneumoniae*. Результати для інших прикладів наведені в таблиці нижче.

прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для інгібування бактеріальної ДНК-гірази та/або топоізомеразу IV у теплокровної тварини, такої як людина.

Таким чином, відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

Для застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, (надалі в цьому розділі стосовно фармацевтичної композиції "сполуки за даним винаходом") для терапевтичного (включаючи профілактичне) лікування ссавців, включаючи людей, зокрема, для лікування інфекцій, її звичайно готують відповідно до стандартної фармацевтичної технології приготування лікарських форм у вигляді фармацевтичної композиції.

Отже, в іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), як визначено в даному винаході вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм для застосування для одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), як визначено в даному винаході вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм для застосування для інгібування бактеріальної ДНК-гірази та/або топоізомеразу IV у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична компо-

зиція, яка містить сполуку формули (I), як визначено в даному винаході вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм для застосування для лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

Композиції за винаходом можуть знаходитися у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, у вигляді таблеток, коржів, твердих або м'яких капсул, водних або масляних суспензій, емульсій, диспергованих порошків або гранул, сиропів або еліксирів), для місцевого введення (наприклад, у вигляді паст, мазей, гелів, водних або масляних розчинів або суспензій), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку або рідкого аерозолу), для введення шляхом вдихання (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку), або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або масляного розчину для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового введення, або у вигляді супозиторію для ректального введення).

Композиції за винаходом можуть бути отримані звичайними способами при використанні звичайних фармацевтичних наповнювачів, добре відомих у даній галузі. Таким чином, композиції, призначені для перорального введення, можуть містити, наприклад, один або декілька барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів та/або консервантів.

Підходящі фармацевтично прийнятні наповнювачі для таблеток включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі як лактоза, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію, гранулюючі і дезинтегруючі засоби, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні речовини, такі як крохмаль; замаслювачі, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк; консерванти, такі як етил або пропіл п-гідроксibenзоат, і антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота. Лікарські препарати у вигляді таблеток можуть бути без покриття або можуть мати покриття або для модифікації їх розпаду й наступного всмоктування активної речовини в шлунково-кишковому тракті, або для поліпшення їх стабільності та/або зовнішнього вигляду, для цього використовуються звичайні засоби для покриття й методики, які добре відомі в даній галузі.

Композиції для перорального застосування можуть знаходитися у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний компонент змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний компонент змішаний з водою або маслом, таким як арахісова олія, рідкий парафін або маслинова олія.

Водні суспензії, як правило, містять активний компонент у формі тонкоподрібненого порошку разом з одним або більше суспендуючими засобами, такими як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівініл-піролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь; диспергуючими або

змочувальними засобами, такими як лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад поліоксіетиленстеарат), або продукти конденсації етиленоксиду із довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з похідними неповних складних ефірів жирних кислот і гекситу, такі як поліоксіетиленсорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду із довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з похідними неповних складних ефірів жирних кислот і гекситу, такі як поліоксіетиленсорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з похідними неповних складних ефірів жирних кислот з ангідридами гекситу, наприклад поліетиленсорбітмоноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервантів (такі як етил або пропіл п-гідроксibenзоат, антиоксиданти (такі як аскорбінова кислота), барвників, ароматизаторів та/або підсолоджувачів (такі як сахароза, сахарин або аспартам).

Масляні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування активного компонента в рослинній олії (такій як арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія) або в мінеральному маслі (такому як рідкий парафін). Масляні суспензії також можуть містити загусники, такі як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Також можуть додаватися підсолоджувачі, такі як перераховані вище, і ароматизатори для одержання смачного препарату для перорального введення. Ці композиції також можуть бути захищені від розкладання шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Дисперговані порошки й гранули, які підходять для одержання водної суспензії шляхом додавання води, як правило, містять активний компонент разом з диспергуючим або змочувальним засобом, суспендуючим засобом і одним або більше консервантами. Прикладами підходящих диспергуючих або змочувальних засобів і суспендуючих засобів є засоби, згадані вище. Також можуть включатися додаткові наповнювачі, іакі як підсолоджувачі, ароматизатори й барвники.

Фармацевтичні композиції за винаходом також можуть знаходитися у вигляді емульсій масло-у-воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, така як маслинова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, таке як, наприклад, рідкий парафін або суміш будь-яких перерахованих засобів. Підходящими емульгуючими засобами можуть бути, наприклад, природні смоли, такі як аравійська камедь або трагакантова камедь, природні фосфатиди, такі як соя, лецитин, складні ефіри або похідні неповних складних ефірів жирних кислот з ангідридами гекситу (наприклад сорбітмоноолеат) і продукти конденсації вказаних неповних складних ефірів з етиленоксидом, такі як поліоксіетиленсорбітмоноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, ароматизатори й консерванти.

Сиропа й еліксири також можуть бути приготовлені з підсолоджувачами, такими як гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, аспартам або сахароза, а

також можуть містити засіб, який зменшує подразнення, консервант, ароматизатор та/або барвник.

Фармацевтичні композиції також можуть знаходитися у формі стерильного розчину для ін'єкцій або масляної суспензії, які можуть бути приготовлені відповідно до відомих методик, використовуючи один або більше підходящих диспергуючих або змочувальних засобів і суспендуючих засобів, описаних вище. Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний розчин для ін'єкції або суспензію в нетоксичному розріджувачі або розчиннику, який є прийнятним для парентерального введення, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі.

Композиції для введення шляхом інгаляції можуть знаходитися у вигляді звичайного аерозолу під підвищеним тиском, пристосованого для розподілу активного компонента, або у вигляді аерозолу, що містить тонкоподрібнену тверду речовину або рідкі краплі. Можуть застосовуватися звичайні пропеленти для аерозолу, такі як леткі фторовані вуглеводні або вуглеводні, і аерозольний пристрій являє собою звичайний пристрій для розподілу дозованої кількості активного компонента.

Додаткова інформація щодо приготування лікарських препаратів міститься в главі 25.2, том 5 «Загальної медичної хімії» (Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch; голова редакційної колегії), Pergamon Press 1990.

Кількість активного компонента, яка необхідна для одержання одниничної лікарської форми в сполученні з одним або декількома наповнювачами, неодмінно змінюється залежно від організму, який піддається лікуванню, і конкретного шляху введення. Наприклад, препарат, призначений для перорального введення людям, як правило, містить, наприклад, від 0,5 мг до 2 г активного компонента в сполученні з підходящою й прийнятною кількістю наповнювачів, що може змінюватися від приблизно 5 до приблизно 98% від загальної маси композиції. Стандартні дозовані форми звичайно містять приблизно від 1 мг до 500 мг активного компонента. Додаткова інформація щодо шляхів введення й режимів введення міститься в главі 25.3 том 5 «Загальної медичної хімії» (Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch; голова редакційної колегії), Pergamon Press 1990.

Додатково до сполук за даним винаходом фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу також може включати або спільно вводиться (одночасно, послідовно або окремо) з одним або декількома відомими лікарськими засобами, вибраними з інших застосованих у клініці антибактеріальних засобів (наприклад, макролідами, хінолонами, β -лактамами або аміноглікозидами) та/або іншими протигрибковими засобами (наприклад, протигрибковим триазолом або амфотерицином). Вони можуть включати карбапенеми, наприклад, меропенем або іміпенем, для розширення терапевтичної ефективності. Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть включати або спільно вводиться з бактерицидним/збільшувачем проникності білковим (BPI) про-

дуктами або інгібіторами вивідних pomp для посилення активності по відношенню до грамнегативних бактерій і бактерій, резистентних до антимікробних засобів.

Як зазначалося вище, величина дози, необхідної для терапевтичного або профілактичного лікування конкретного хворобливого стану, звичайно змінюється залежно від організму, який піддається лікуванню, шляху введення й тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню. Переважно застосовувана добова доза перебуває в діапазоні 1-50 мг/кг. Однак добова доза звичайно змінюється залежно від організму, який піддається лікуванню, переважного шляху введення й тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню. Отже, оптимальна доза може бути визначена лікарем індивідуально для кожного пацієнта.

Додатково їх застосування в терапевтичній медицині, сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі також корисні як фармацевтичні засоби для розвитку й стандартизації тестованих систем в умовах *in vitro* і *in vivo* для оцінки дій інгібіторів ДНК-гірази в лабораторних тварин, таких як коти, собаки, кролики, мавпи, щури й миші, для пошуку нових терапевтичних засобів.

В інших вищевказаних варіантах фармацевтичної композиції, способу, методу, застосування й приготування лікарського засобу також застосовуються альтернативні й кращі варіанти здійснення сполук, описані в даному винаході.

Приклади

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його обсягу, у яких, якщо спеціально не вказано інакше:

(i) випаровування здійснюють на роторному випарнику у вакуумі й процедуру обробки здійснюють після видалення залишків твердих речовин шляхом фільтрації;

(ii) реакції здійснюють при температурі навколишнього середовища, яка звичайно знаходиться в діапазоні 18-26°C, і при наявності повітря, якщо спеціально не вказано інакше, або якщо фахівець у даній галузі не вважає потрібним працювати в інертній атмосфері;

(iii) колонкову хроматографію (за допомогою флеш-методики) застосовують для очищення сполук і здійснюють на силікагелевій колонці Merck Kieselgel (арт. 9385), якщо спеціально не вказано інакше;

(iv) виходи представлені тільки з метою ілюстрації, і необов'язково, що можуть бути досягнуті максимальні значення;

(v) структуру кінцевих продуктів за винаходом, як правило, підтверджували та допомогою ЯМР і мас-спектральних методів [спектри протонного магнітного резонансу вказували в дужках і звичайно вимірювали в ДМСО- d_6 , якщо спеціально не вказано інакше, використовуючи спектрометр Bruker DRX-300, працюючи при напруженості поля 300 МГц. Значення хімічних зсувів вимірювали в част, на млі, відносно тетраметисилану як внутрішнього стандарту (δ шкала) і піки мультиплетності представляли в такий спосіб: s, синглет; d, дублет; AB або dd, дублет дублетів; dt, дублет триплетів; dm, дублет мультиплетів; t, триплет; m,

мультиплет; br, широкий; мас-спектральні дані звичайно одержували при бомбардуванні швидкими атомами (FAB), використовуючи спектрометр Platform (який поставляється Micromass) при електророзпилювальній іонізації й, якщо було доцільно, дані позитивних іонів або дані негативних іонів збирали; або використовуючи Agilent, серії 1100, РХ/МСД, обладнане Sedex 75ELSD, працюючи в АРСІ-режимі, і, якщо було доцільно, дані позитивних іонів або дані негативних іонів збирали; обертання площини поляризованого світла визначали при 589 нм при температурі 20°C, використовуючи поляриметр Perkin Elmer 341; ВТРХ зі зверненою фазою за допомогою YMC Pack ODS- AQ (внутрішні розміри 100x20 мм, розмір частинок S- 5μ, розмір пор 12 нм);

(vi) кожний проміжний продукт очищали до звичайного рівня, необхідного для наступної стадії, і характеризували достатньо для того, щоб підтвердити правильність заданої структури; очищення оцінювали за допомогою ВТРХ, ТШХ або ЯМР і ідентифікацію здійснювали шляхом інфрачервоної спектроскопії (ІЧ), мас спектроскопії або ЯМР спектроскопії, які є підходящими;

(vii) у яких можуть використовуватися наступні скорочення:

ДМФА являє собою N,N-диметилформамід; DMA являє собою N,N-диметилацетамід; ТШХ означає тонкошарову хроматографію; ВТРХ означає рідинну хроматографію високого тиску; ДМСО являє собою диметилсульфоксид; CDCl₃ означає дейтерований хлороформ; МС означає мас-спектрометрію; АРСІ означає хімічну іонізацію при атмосферному тиску; EtOAc означає етилацетат; MeOH означає метанол; DIEA означає діізопропілетиламін; ТФК означає трифтороцтову кислоту; НАТУ являє собою N-[(диметиламіно)-1H,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-ілметиле]-N-метилметанамінін гексафторфосфат N-оксид; HOAT означає 1-гідрокси-7-азабензотриазол; NMP означає N-метилпіролідинон; ТГФ означає тетрагідрофуран; EtOH означає етанол; РХМС означає рідинну хроматографію/мас-спектрометрію; ДХМ означає дихлорметан;

(viii) температура наведена в градусах Цельсія °C;

(ix) мікрохвильовий синтезатор Сміта (Smith) належить до обладнання, у якому використовується енергія мікрохвиль для нагрівання органічних реакцій за короткий проміжок часу; його використовували відповідно до інструкцій виробника й одержували від Personal Chemistry Uppsala AB; і

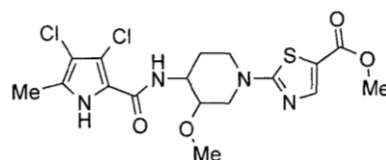
(x) перегонка Kugelrohr належить до типу встановлення, що переганяє рідини й нагріває чутливі сполуки за допомогою температури повітряного термостата; його використовували відповідно до інструкцій виробника й одержували від Büchi, Швейцарія або Aldrich, Мілуокі, США;

(xi) якщо використовується позначення цис(±) або транс(±), то необхідно врахувати, що воно стосується рацемічної суміші цис або транс ізомерів, (-) або (+) стосується окремого енантіомеру, як у випадку R,R або S,S коли наведено в дужках. Обертання вимірювали для першої хіральної сполуки в схемі синтезу (див., наприклад, проміжні сполуки 57 і 58) шляхом визначення обертання потоку, що випливає з хіральної колонки, за допомогою поляриметра Perkin Elmer 341, у точці, у якій елююється енантіомер, потім номенклатура цис(-) або цис (+) продовжується для всіх сполук у синтезі (наприклад, Приклад 42 являє собою кінцеву сполуку в синтезі, для якої як вихідну речовину використовували проміжну сполуку 57); і

(xii) ГХМС являє собою хроматографію в газовій фазі (модель 6890N) з мас-спектрометром (модель 5973), що виготовлена Agilent і використовується відповідно до вказівок виробника.

Приклад 1

Цис(±)метил 2-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат



Метод 1

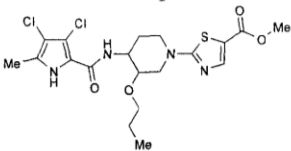
Цис(±)3,4-дихлор-N-(3-метоксипіперидин-4-іл)-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (Проміжна сполука 50; 380 мг), метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат (276 мг), розчиняли в безводному DMA (5 мл). Додавали DIEA (216 мкл) і суміш нагрівали при 120°C протягом 7 годин (год). Суміш розводили EtOAc, ретельно промивали цитратним буфером, водою, соляним розчином, і висушували над Na₂SO₄. Органічну фазу концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (337 мг).

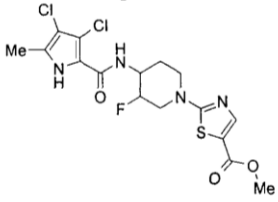
Метод 2

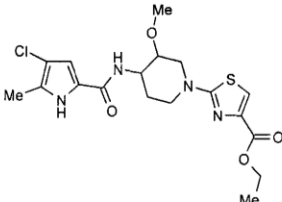
Альтернативно вказані в заголовку сполуки одержували за допомогою мікрохвильового синтезатора, піддаючи реакційну суміш однорежимному впливу мікрохвиль при 150°C цроіагом 30 хвилин (хв.) або до завершення реакції, що оцінювали за допомогою РХМС, використовуючи полярний аprotонний розчинник, такий як DMA, NMP або 1-бутил-3-метил імідазолій-тетрафторборат як розчинники реакції. 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).

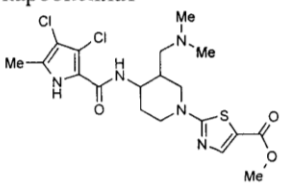
Приклади 2-33

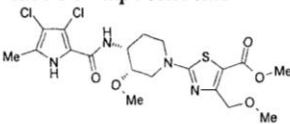
Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 1, із вказаних вихідних речовин (BP).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|---|
| 2 | метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[<i>(</i> 3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ :447 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 51 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 3 | метил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[<i>(</i> 3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ :447 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 52 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 4 | <i>Цис</i> (±)метил 2-(4-[[<i>(</i> 3,4-дифтор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ :414 для $C_{17}H_{20}F_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 56 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 5 | <i>Цис</i> (±)метил 2-(4-[[<i>(</i> 3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-пропоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ :475 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 53 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

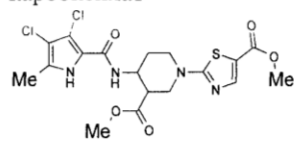
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|---|
| 6 | <i>Цис</i> (±)метил 2-(3-(алілокси)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ :473 для $C_{19}H_{22}Cl_2N_4O_4S$; ЯМР: 1,94 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,84 (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) | Проміжна сполука 54 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 7 | <i>Цис</i> (±)етил 4-(3-(алілокси)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ :531 для $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ | Проміжна сполука 54 і Проміжна сполука 10 |
| 8 | <i>Цис</i> (±)етил 4-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-пропоксипіперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ :533 для $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_4$ | Проміжна сполука 53 і Проміжна сполука 10 |
| 9 | <i>Цис</i> (±)метил-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 32 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 10 | <i>Транс</i> (±)метил-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ :435, 437 для $C_{16}H_{17}Cl_2FN_4O_3S$ | Проміжна сполука 34 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|---|
| 11 | метил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 33 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 12 | <i>Цис</i> (±)етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 499, 501 для $C_{16}H_{17}Cl_2FN_4O_3S$ | Проміжна сполука 32 і етил 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 13 | <i>Цис</i> (±)Етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 511, 513 для $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 50 і етил 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 14 | <i>Цис</i> (±)Метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 477, 479 для $C_{18}H_{20}Cl_3N_5O_4$; 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) | Проміжна сполука 50 і метил 2,6-дихлорпіримідин-4-карбоксилат |
| 15 | <i>Цис</i> (±)Етил 2-(4-[[4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 427, 429 для $C_{18}H_{23}ClN_4O_3$; 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) | Проміжна сполука 55 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 16 | <i>Цис</i> (±)етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ES) (М + Н): 461, 463 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S | Проміжна сполука 50 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |
| 17 | <i>Цис</i> (±)етил 4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат | МС (ES) МН ⁺ : 455 для C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ | Проміжна сполука 50 і етил 4-хлорпіридин-2-карбоксилат (WO 2004007657) |
| 18 | <i>Цис</i> (±)метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(метоксиметил)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) МН ⁺ : 461 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S | Проміжна сполука 74 і метил-2-бромтіазол-5-карбоксилат |
| 19 | <i>Цис</i> (±)метил-2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-[(метиламіно)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) МН ⁺ : 460 для C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ S | Проміжна сполука 75 і метил-2-бромтіазол-5-карбоксилат |
| 20 | <i>Цис</i> (±)метил 2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-[(диметиламіно)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) МН ⁺ : 474 для C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ S | Проміжна сполука 76 і метил-2-бромтіазол-5-карбоксилат |
| 21 | <i>Цис</i> (±)метил-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1-метил-1-фенілетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) МН ⁺ : 574 для C ₂₇ H ₃₂ ClN ₅ O ₅ S | Проміжна сполука 16 і Проміжна сполука 55 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|---|
| 22 | <i>Цис</i> (±)метил-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 55 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 23 | <i>Цис</i> (±)метил-2-хлор-6-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 442 для $C_{18}H_{21}Cl_2N_5O_4S$; 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) | Проміжна сполука 55 і метил 2,6-дихлорпіримідин-4-карбоксилат |
| 24 | <i>Цис</i> (±)метил-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 55 і Проміжна сполука 17 |
| 25 | <i>Цис</i> (±)метил-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 50 і Проміжна сполука 17 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 26 | <i>Цис</i> (±)етил 4-(4-{[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 471 для $C_{24}H_{27}ClN_4O_4$; 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) | Проміжна сполука 55 і Проміжна сполука 10 |
| 27 | <i>Цис</i> (±)етил-2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинат | МС (ES) MH^+ : 455 для $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_4$; 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) | Проміжна сполука 50 і етил 2-фторізонікотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140) |
| 28 | <i>Цис</i> (±)етил-4-(4-{[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 421 для $C_{20}H_{25}ClN_4O_4$; 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) | Проміжна сполука 55 і етил 4-хлорпіридин-2-карбоксилат (WO 2004007657) |
| 29 | <i>Цис</i> (±)3,4-дихлор-N-[3-метокси-1-(2-метилхінолін-4-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) MH^+ : 447 для $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_2$ | Проміжна сполука 50 і 4-хлор-2-метилхінолін |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|---|
| 30 | Цис(±)Метил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-1-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-3-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 474 $C_{18}H_{22}ClN_5O_5S$; 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) | Проміжна сполука 35 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 31 | Цис(±)етил 2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат | МС(ES) MH^+ : 477, 479 для $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 55 і етил 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 32 | Цис(±)етил 4-(4-{{(3,4-дифтор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 472 для $C_{24}H_{26}F_2N_4O_4$ | Проміжна сполука 56 і Проміжна сполука 10 |
| 33 | метил 2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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 (br s, 1H) | Проміжна сполука 36 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

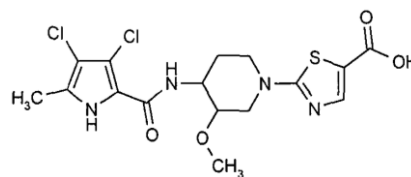
Приклад 34

Цис(±)метил 4-(амінокарбоніл)-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Цис(±)метил-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1-метил-1-фенілетил)аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (Приклад 21; 0,058 г, 0,1 ммоль) розчиняли в рівних об'ємах ТФК і ДХМ. Реакційну суміш нагрівали в запечатаній трубці до зовнішньої температури 85°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували для видалення ДХМ і надлишку ТФК. Залишок розподіляли з EtOAc і NaHCO₃ і органічні екстракти висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (0,050 г, 100%). МС (ES) MH^+ : 456 для $C^{18}H_{22}ClN_5O_5S$.

Приклад 35

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

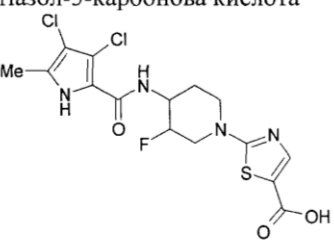


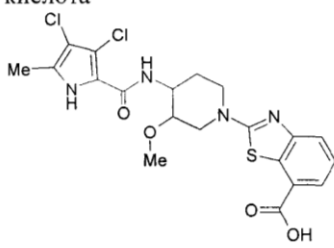
Цис(±)метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (Приклад 1; 200 мг) розчиняли в ТГФ (50 мл). Додавали 2 н. LiOH (100 мл) і суміш нагрівали при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й підкисляли за допомогою 20% водної лимонної кислоти. Водну фазу екстрагували EtOAc і органічну фазу промивали водою, соляним розчином, висушували над Na₂SO₄. Органічну фазу концентрували у вакуумі й розтирали в порошок із простим діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. (164 мг).

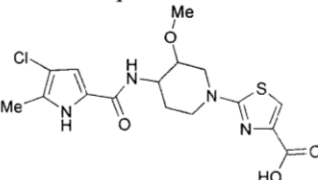
МС (ES) MH^+ : 433, 431 для $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_4S$; ЯМР:
1,87 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,32 (m, 6H), 3,63 (s, 1H),
3,87 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,90 (s, 1H),
11,97 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

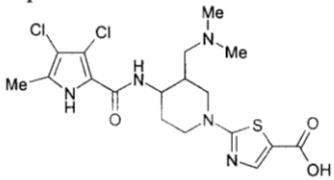
Приклади 36-71

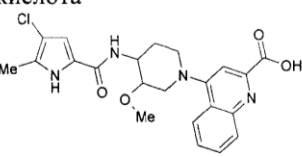
Наступні Приклади синтезували за допомогою
методу, аналогічного до описаного в прикладі 35, з
вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

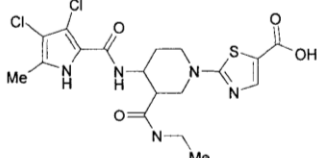
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-------------|-----------|
| 36 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-пропоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 0,87 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 12,34 (s, 1H) | 461 | Приклад 5 |
| 37 | <i>Цис</i> (±)2-(3-(алілокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 6 |
| 38 | <i>Цис</i> (±)4-(3-(алілокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова 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 | Приклад 7 |
| 39 | <i>Цис</i> (±)4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-пропоксипіперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова 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 | Приклад 8 |
| 40 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 9 |

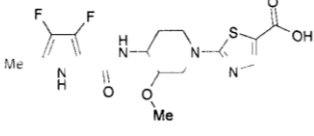
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|----------|------------|
| 41 | <i>Транс</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,74-1,79 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,86-3,92 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,84-4,97 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 12,11 (s, 1H) | 421, 423 | Приклад 10 |
| 42 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 33 |
| 43 | 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 11 |
| 44 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 12 |
| 45 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 13 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|---|----------|------------|
| 46 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 31 |
| 47 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 16 |
| 48 | <i>Цис</i> (±)2-хлор-6-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова 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 | Приклад 14 |
| 49 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 2 |
| 50 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 15 |
| 51 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 86 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|----------|------------|
| 52 | 2-((3R,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 85 |
| 53 | Цис(±)2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(метоксиметил)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 18 |
| 54 | Цис(±)2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-[(метиламіно)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 19 |
| 55 | Цис(±)2-{4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-[(диметиламіно)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 20 |
| 56 | Цис(±)2-(4-[[4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 22 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|------------|
| 57 | <i>Цис</i> (±)2-хлор-6-{{4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-метоксипіридин-1-іл)піримідин-4-карбонова 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 | Приклад 23 |
| 58 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-метоксипіридин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 24 |
| 59 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-метоксипіридин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 25 |
| 60 | <i>Цис</i> (±)4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-метоксипіридин-1-іл)хінолін-2-карбонова 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 | Приклад 26 |
| 61 | <i>Цис</i> (±)4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно}}-3-метоксипіридин-1-іл)піридин-2-карбонова 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 | Приклад 17 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|---|----------|------------|
| 62 | Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинава 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 | Приклад 27 |
| 63 | Цис(±)2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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) | | Приклад 78 |
| 64 | Цис(±)2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-[(диметиламіно)карбоніл]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,75 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,36 (m [під піком води], 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 | Приклад 79 |
| 65 | Цис(±)2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-[(етиламіно)карбоніл]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | 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 | Приклад 80 |
| 66 | Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-{{(2-гідроксіетил)аміно}карбоніл}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 (під піком води, 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 | Приклад 81 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-------------|------------|
| 67 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-{{метокси(метил)аміно]карбоніл}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 (під піком води, 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 | Приклад 82 |
| 68 | <i>Цис</i> (±)4-(амінокарбоніл)-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 34 |
| 69 | 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 3 |
| 70 | <i>Цис</i> (±)2-(4-{{(3,4-дифтор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | 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 | Приклад 4 |
| 71 | <i>Цис</i> (±)4-(4-{{(3,4-дифтор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота | 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 | Приклад 32 |

Приклад 72

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-N-метокси-1,3-тіазол-5-карбоксамід

Цис(±)2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (Приклад 35; 100 мг) розчиняли в безводному DMA (2 мл). Додавали НАТУ (97 мг), НОАТ (31 мг), DIEA (41 мкл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали N-метоксіамін гідрохлорид (19,3 мг), потім додавали DIEA (41 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали H₂O, 20% розчином

лимонної кислоти, H₂O, насич. NaHCO₃, H₂O, соляним розчином і висушували над Na₂SO₄. Органічну фазу концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (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).

Приклад 73

Наступний Приклад готували за допомогою методики, описаної в прикладі 72, із вказаної вихідної речовини (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|------------|
| 73 | 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-((3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)- <i>N</i> -метокси-1,3-тіазол-5-карбоксамід | МС (ES) (М + Н): 462, 464 (М + Н), 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) | Приклад 52 |

Приклад 74

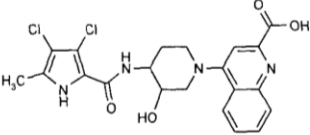
Цис(±)2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Цис(±)2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (Приклад 35; 100 мг) суспендували в безводному ДХМ. Додавали VBr₃/ДХМ (15 мл) і суміш нагрівали при 40°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до -50°C і додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc і

органічну фазу промивали водою, висушували над Na₂SO₄. Органічну фазу концентрували у вакуумі, одержуючи ясно-коричневу тверду речовину, яку розчиняли в суміші ацетонітрил/вода й ліофілізували (46 мг). МС (ES) МН⁺: 419 для C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₄S; ЯМР: 1,87 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3-4 (brm, 6H), 6,9 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).

Приклад 75

Наступний Приклад готували за допомогою методики, описаної в прикладі 74, із вказаної вихідної речовини (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|------------|
| 75 | Цис(±)4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота  | МС (ES) МН ⁺ : 463 для C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ ; 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) | Приклад 76 |

Приклад 76

Цис(±)4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота

Цис(±)3,4-дихлор-*N*-[3-метокси-1-(2-метилхінолін-4-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1*H*-пірол-2-карбоксамід (Приклад 29; 170 мг) розчиняли в піридині (5 мл). Додавали діоксид селену (211 мг) і суміш нагрівали при 130°C протягом 3 годин. Коричневий розчин охолоджували до кімнатної температури, розводили водою й фільтрували через шар целіту. Фільтрат екстрагували EtOAc, промивали водою й висушували над Na₂SO₄, концентрували у вакуумі. Коричневу тверду речовину, яку відокремлювали, розтирали в порошок з Et₂O, фільтрували, ретельно промивали «-гексанами й висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (176 мг). МС (ES) 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).

Приклад 77

Цис(±)4-((3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-3-карбонова кислота

Гідрохлорид Цис(±)4-((3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-3-карбонової кислоти (Проміжна сполука 79; 1,84 г) розчиняли в безводному ДМФА (20 мл) в атмосфері аргону в круглодонній колбі об'ємом 100 мл. Додавали метил 2-бромтіазол-5-карбоксилат (1,43 г), потім додавали *N,N*-діізопропілетиламін (3,6 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 55°C протягом 14 годин охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили EtOAc (250 мл) і промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (125 мл), потім насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл). EtOAc розчин висушували над безводним MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи 0-10% CH₃OH у ДХМ. Відновлений продукт перекристалізовували з EtOAc для подальшого посилення діастереомерного надлиш-

ку, підвищуючи його від 90:10 цис.транс суміші до 96:4 цистранс суміші (відповідно до ВТРХ аналізу). Перекристалізований продукт використовували в наступній реакції (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).

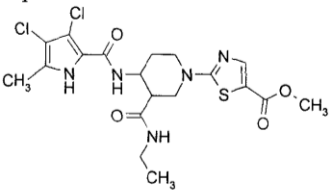
Приклад 78

Цис(±)метил 2-[4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку готували способом, аналогічним до (Проміжна сполука 37), використовуючи як вихідну речовину цис(±)4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-1-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-3-карбонову кислоту (Приклад 77) і морфолін. МС (ES⁺): 530, 532 для C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₅S.

Приклади 79-82

Синтезували наступні сполуки за допомогою методу, аналогічного до описаного в прикладі 78 із прикладі 77 і вихідних речовин, наведених у таблиці нижче.

| Пр. | Сполука | m/z | ВР |
|-----|--|--|---------------------------------------|
| 79 | Цис(±)метил 2-[4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-[[диметиламіно]карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | M/z 488, 490 | Диметиламін (2 М у ТГФ) |
| 80 | Цис(±)метил 2-[4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-[[етиламіно]карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | M/z 488, 490 | Етиламін (2 М у ТГФ) |
| 81 | Цис(±)метил 2-[4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-[[2-гідроксietил]аміно]карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | M/z 504, 506 | Етаноламін |
| 82 | Цис(±)метил 2-[4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-[[метокси(метил)аміно]карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | 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-гідроксиламін гідрохлорид |

Приклад 83

Цис(±)6-(4-[[[(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл]-2-метоксипіримідин-4-карбонова кислота

Цис(±)метил 2-хлор-6-(4-[[[(4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл]піримідин-4-карбоксилат (Приклад 23; 0,12 г, 0,27 ммоль) розчиняли в 0,5 М метаноляті натрію в MeOH (5,4 мл, 2,7 ммоль) і нагрівали під впливом мікрохвиль протягом 1,5 години при 85°C. Ре-

акційну суміш підкисляли за допомогою 1 н. HCl і продукт екстрагували EtOAc, висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи тверду речовину, яку очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою (елювання градієнтом від 20-50% CH₃CN у воді з 0,5%ТФК). При сушінні виморожуванням одержували продукт у вигляді білої твердої речовини. МС (ES) MH⁺: 424 для C₁₈H₂₂ClN₅O₅; 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).

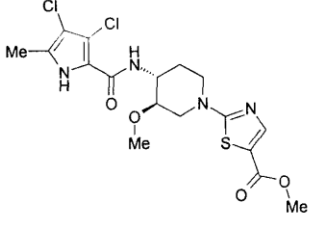
Приклад 84

Наступну сполуку готували за допомогою методики із прикладу 83, із вказаної вихідної речовини (ВР).

| Пр. | Сполука | ЯМР | M/z | ВР |
|-----|--|---|----------|------------|
| 84 | Цис(±)6-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-2-метоксипіримідин-4-карбонова 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 | Приклад 14 |

Приклади 85-86

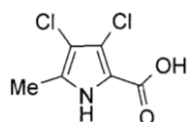
Наступні сполуки одержували за допомогою методики для проміжної сполуки 37, використовуючи вказані вихідні речовини (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 85 | Метил 2-((3R,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) МН ⁺ :447 для C ₁₇ H ₂₀ ClN ₄ O ₄ S; 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) | Проміжна сполука 30 і Проміжна сполука 1 |
| 86 | Метил 2-((3S,4S)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) МН ⁺ :447 для C ₁₇ H ₂₀ ClN ₄ O ₄ S; 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) | Проміжна сполука 31 і Проміжна сполука 1 |

Синтез вихідних речовин для прикладів 1-86

Проміжна сполука 1

3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота



Етил

3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (Проміжна сполука 2; 7,765 г, 0,03496 моль) розчиняли в MeOH (80 мл) і ДХМ (10 мл) і повільно додавали до 70°C розчину 2 н. LiOH (105 мл, 0,21 моль). Через 2 години, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й потім

на льодяній бані, після цього підкисляли за допомогою 2 н. HCl. Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, і пурпурну тверду речовину фільтрували, промивали водою й ліофілізували протягом ночі, одержуючи 4,314 г (0,0222 моль, вихід 64%) необхідного продукту. МС (ES⁻): 192,13, 194,13 для C₆H₅Cl₂NO₂; ЯМР: 2,17 (s, 3H).

Проміжна сполука 2

Етил 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Метод 1

Розчин етил 5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 3; 7,00 г, 0,0457 моль) у тетрагорметані (30 мл) охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. Резинову мембрану, використовувану в апарату, прокалювали голкою, і після цього по

краплях додавали SO_2Cl_2 (7,8 мл, 0,096 моль) протягом 25 хв. Протягом 1 години, реакційна суміш утворювала суспензію. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації з відсмоктуванням, промивали холодним тетраклорметаном, і висушували у вакуумі протягом ночі, одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді твердої речовини персикового кольору (7,84 г, 0,0353 моль, 77% вихід). МС (ES^-): 222,00, 224,00 для $\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$; ЯМР: 1,34-1,40 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,32-4,38 (m, 2H).

Метод 2

В 4-х горлу круглодонну колбу об'ємом 22 л, обладнану верхньою мішалкою, дефлегматором, вхідним отвором для азоту й датчиком внутрішньої температури, вносили (Проміжна сполука 253, 1000 г, 3,9 моль), 1-метил-2-піролідінон (10 л) і ціаноборогидрид натрію (382 г, 6,1 моль, 1,56 екв). Отриманий розчин нагрівали при 75-80°C протягом 6 годин і дозволяли охолонути до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційний розчин вливали у воду (20 л), одержуючи ясно-коричневу суспензію й продукт екстрагували метил трет-бутиловим ефіром (2x10л). Органічний шар висушували за допомогою сульфату натрію й концентрували при зниженому тиску в густу суспензію, яку фільтрували й тверду речовину висушували в конвекційній печі, одержуючи 4 (518 г, 60%) у вигляді ясно-коричневої твердої речовини.

Проміжна сполука 3

Етил 5-м етил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Натрій (2,79 г, 0,121 ммоль) розчиняли в безводному ЕтОН (100 мл), потім додавали 2,2,2-трихлор-1-(5-метил-1Н-пірол-2-іл)етанон (Проміжна сполука 4; 22,5 г, 0,099 ммоль) невеликими порціями. Темно-коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після цього концентрували у вакуумі до невеликого об'єму. Суміш охолоджували на льодяній бані й повільно додавали 3 н. HCl додавали, потім екстрагували простим діетиловим ефіром (3x100 мл). Ефірні екстракти промивали 10% NaHCO_3 , водою й соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. (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).

Проміжна сполука 4

2,2,2-трихлор-1-(5-метил-1Н-пірол-2-іл)етанон 2-метил-1Н-пірол (Проміжна сполука 5; 10 г, 0,123 ммоль) у безводному простому діетиловому ефірі (30 мл) по краплях додавали протягом 1 години до перемішаного розчину триацетилхлориду (29 г, 0,16 ммоль) у безводному Et_2O (100 мл). Суміш перемішували додатково протягом 1 години, потім повільно додавали K_2CO_3 (10 г/30 мл) через краплинну лійку. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 і обробляли знебарвлюючим деревним вугіллям (3 г) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Отриманий пурпурний розчин концентрували й розтирали в порошок з н-гексанами, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді пурпурної твердої речовини. (16,72 г). ЯМР (CDCl_3): 2,36 (s, 3H), 6,04 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 10,344 (s, 1H).

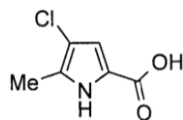
Проміжна сполука 5

2-метил-1Н-пірол

Гідроксид калію (50 г, 0,89 ммоль) додавали до розчину етиленгліколю (750 мл) і 1Н-пірол-2-карбальдегіду (50 г, 0,53 ммоль). Гідрат гідразину (37 мл, 0,745 ммоль) повільно додавали протягом 15 хв. Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником при 90°C протягом 90 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали холодну воду (250 мл). Водну суміш екстрагували ДХМ (250 мл). Органічну фазу промивали водою (250 мл), висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. При перегонці Kugelrohr одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої безбарвної рідини (29,75 г). ЯМР: 2,1 (s, 3H), 5,77 (s, 1H), 5,9 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 10,54 (s, 1H).

Проміжна сполука 6

4-хлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонова кислота



Гідроксид літію (2 М, 4 мл) нагрівали до 50°C і й до нього додавали розчин етил 4-хлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 7; 0,30 г, 1,60 ммоль) в MeOH . Реакційну суміш нагрівали до 80°C і перемішували протягом двох годин. MeOH видаляли й водний розчин охолоджували до 0°C і підкисляли за допомогою 30% HCl . Осаджений продукт (0,23 г, 92%) фільтрували й висушували. МС (ES): 160 ($\text{M}+1$) для $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}_2$; ЯМР (CDCl_3): 2,25 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 8,98 (brs, 1H).

Проміжна сполука 7

Етил 4-хлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Н-Хлорсукцинімід (0,67 г, 5,08 ммоль) додавали до розчину етил 5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 3; 0,65 г, 4,23 ммоль) у хлороформі (20 мл). Рсакційну суміш нагрівали до 40°C і перемішували протягом 4 годин, потім вливали в хімічну склянку, що містить 2 н. NaOH (20 мл) при 0°C. Шари розділяли й водний шар екстрагували хлороформом (x3). Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом магнію й концентрували. Отриману не зовсім білу тверду речовину очищали шляхом флеш-хроматографії (гексани/ EtOAc , 16:1), одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (0,3 г, 38%). МС (ES): 188 ($\text{M}+1$) для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$; ЯМР (CDCl_3): 1,34 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 6,76 (s, 1H), 9,07 (brs, 1H).

Проміжна сполука 8

3,4-дифтор-2-метил-1Н-пірол

BH_3THF (400 мл, 1М у ТГФ) по краплях додавали до розчину 3,4-дифтор-1Н-пірол-2-карбальдегіду (Проміжна сполука 19; 3,82 г) у ТГФ (50 мл), охолоджену на водно-льодяній бані в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Повільно додавали MeOH для пригнічення надлишку BH_3 і потім розчинник видаляли у вакуумі при 0°C. Отримане жовте масло розтирали в порошок з

гексанами/ДХМ і жовтий осад видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат промивали NaHCO_3 , H_2O і соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при 0°C у вакуумі, одержуючи ясно-жовте масло (3,8 г). МС (ES) MH^+ : 116 для $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_2\text{N}$; ЯМР (CDCl_3): 2,15 (s, 3H), 6,22 (m, 1H).

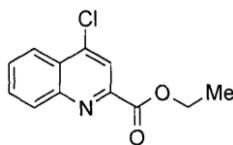
Проміжна сполука 9

1-трет-бутил-3-метил-4-гідрокси-5,6-дигідропіридин-1,3-(2H)-дикарбоксилат

Метил-4-гідрокси-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-карбоксилат-гідрохлорид (25 г) суспендували в ДХМ (250 мл). DIEA (41,6 г) додавали однією порцією й отриманий гомогенний розчин охолоджували до 0°C . ДХМ розчин ди-трет-бутил дикарбонату (29,5 г, 1,05 молів) по краплях додавали протягом 1 години. Після додавання, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до половини об'єму й промивали водою, соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Неочищений продукт очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи за допомогою (20% $\text{EtOAc}/80\%$ гексани), і одержували вказаний у заголовку 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).

Проміжна сполука 10

Етил 4-хлорхінолін-2-карбоксилат



Фосфористий оксихлорид (5 мл) додавали до етил 4-гідроксихінолін-2-карбоксилату (1,01 г). Реакційну суміш піддавали однорежимному впливу мікрохвиль при 100°C протягом 30 хвилин за допомогою мікрохвильового синтезатора Сміта. Розчинник видаляли у вакуумі й перекристалізовували з ацетону, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (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, $J=8,29$).

Проміжна сполука 11

2-(Метилтіо)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Етил 2-(метилтіо)-1,3-тіазол-4-карбоксилат (5,0 г) (Sinha, Subhash C і ін. Tet.Lett. 20UU, 41 (43), 8243-8246) розчиняли в MeOH (50 мл) і додавали 2 н. LiOH (74 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом п'яти хвилин реакційну суміш концентрували для видалення MeOH і залишок суспендували у воді й підкисляли за допомогою конц. HCl до pH 3. Білий осад фільтрували й висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,42 г). ЯМР: 2,72 (s, 3H), 8,35 (s, 1H).

Проміжна сполука 12

2-(Метилтіо)-4-тіазолкарбоніл хлорид

2-(Метилтіо)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (Проміжна сполука 11; 1,0 г) у тіонілхлориді (10 мл)

нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Залишок промивали безводний ТГФ і концентрували, одержуючи чорну тверду речовину, яку висушували й зберігали охолодженим в атмосфері азоту (1,2 г). ЯМР (CDCl_3): 2,76 (s, 3H), 8,32 (s, 1H).

Проміжна сполука 13

N-(1-Метил-1-фенілетил)-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Триетиламін (2,24 мл) додавали до розчину куміламіну (3,2 мл) у безводному ТГФ (30 мл). Після перемішування протягом 15 хв, додавали розчин 2-(метилтіо)-4-тіазолкарбоніл хлориду (Проміжна сполука 12; 3,1 г) у безводному ТГФ і реакційну суміш концентрували у вакуумі через 15 хв. Залишок розподіляли з EtOAc і водою, висушували за допомогою MgSO_4 , і концентрували, одержуючи жовтогаряче масло. При флеш-очистці на силікагелі при ізократичному елююванні ДХМ одержували продукт у вигляді жовтого масла (3,7 г). МС (ES) MH^+ : 293 для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2$; 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), 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

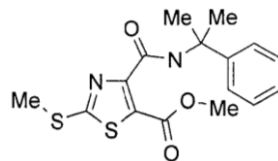
Проміжна сполука 14

4-{[(1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл}-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Діізопропіламін (4,2 мл) розчиняли в безводному ТГФ (100 мл) охолоджували до -78°C і до нього додавали н-бутил літій (12 мл) повільно. Розчин повільно нагрівали до 0°C і після цього знову охолоджували до -78°C . Повільно додавали розчин N(1-метил-1-фенілетил)-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду (Проміжна сполука 13; 2,8 г) у безводному ТГФ, підтримуючи температуру нижче -70°C . Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали однією порцією розчин метилціанформіату (1,6 мл) у безводному ТГФ і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, після цього повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили водою й екстрагували простим ефіром. Водну порцію підкисляли за допомогою конц. HCl, екстрагували EtOAc , висушували за допомогою MgSO_4 і концентрували, одержуючи жовтогарячу тверду речовину (0,9 г). МС (ES) MH^+ : 337 для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$; 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).

Проміжна сполука 15

Метил 4-{[(1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл}-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-5-карбоксилат



Карбонат калію (0,37 г) і йодметан (0,17 мл) додавали до розчину 4-{[(1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл}-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-

5-карбонової кислоти (Проміжна сполука 14; 0,9 г) у ДМФА (20 мл) і нагрівали в запечатаній трубці при зовнішній температурі 85°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували для видалення ДМФА й розподіляли з EtOAc і водою. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували за допомогою MgSO_4 , і концентрували, одержуючи жовтогарячу тверду речовину (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).

Проміжна сполука 16

Метил 4-((1-метил-1-фенілетил)аміно)карбоніл}-2-(метилсульфоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

3-Хлорпербензойну кислоту (0,89 г) додавали до розчину метил 4-((1-метил-1-фенілетил)аміно)карбоніл}-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (Проміжна сполука 15; 0,63 г) у ДХМ (25 мл). Після перемішування протягом ночі реакція завершувалася. Водний розчин бісульфіту додавали для видалення будь-яких непрореагованих пероксидів і розчин промивали насич. NaHCO_3 . Органічну порцію висушували за допомогою MgSO_4 і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (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).

Проміжна сполука 17

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

трет-бутил нітрит (2,2 мл, 18,6 ммоль) і хлорид міді (1,5 г) суспендували в безводному CH_3CN (100 мл). Метил 2-аміно-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (2,5 г) отриманий, як описано в (Kennedy, Alan R. і ін. *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications* (1999, C55 (7) 2) додавали однією порцією. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і температуру підвищували до 70°C протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували. Фільтрат вливали в 6 н. HCl , екстрагували EtOAc, висушували за допомогою MgSO_4 і концентрували, одержуючи чорне масло. При флеш-очистці на силікагелі з елююванням градієнтом (гексан до EtOAc) одержували продукт у вигляді жовтої рідини (0,82 г). ЯМР: 3,31 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,71 (s, 2H).

Проміжна сполука 18

3,4-дифтор-1H-пірол

3,4-дифтор-1H-пірол готували, як описано в Eric K. Woller і ін., *J. Org. Chem.*, 1998 63(16), 5706-5707) і посиланнях, наведених у цьому джерелі. Таким чином, до розчину 3,3,4,4-тетрафтор-піролідін гідрохлориду (30,2 г) у безводному ДМСО (250 мл), охолоджену на льодяно-водній бані, додавали трет-БуОК (100 г) в атмосфері N_2 . Після завершення додавання (~0,5 год), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 0,5 год. Її охолоджували до 0°C і загартовували за допомогою суміш води з льодом (300 мл). Після розчинення твердої речовини, суміш розводили до ~1,5 л водою, нейтралізували до pH 7 за допомогою HCl , і екстрагували

ДХМ. Об'єднані ДХМ екстракти промивали водою, соляним розчином, висушували над MgSO_4 і фільтрували. ДХМ видаляли у вакуумі при 0°C, і отримане жовтогаряче масло розчиняли в пентані при кімнатній температурі, охолоджували до -20°C протягом ночі й фільтрували в атмосфері N_2 , одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді золотавих кристалів (4,6 г). ЯМР (CDCl_3): 6,38 (d, 1H), 6,41 (d, 1H).

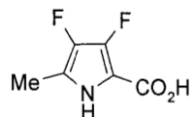
Проміжна сполука 19

3,4-дифтор-1H-пірол-2-карбальдегід

ДМФА (4,3 мл) охолоджували на льодяно-водній бані в атмосфері N_2 і по краплях додавали POCl_3 (5,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Льодяно-водну баню заміняли, і суміш розводили ДХМ (45 мл). По краплях додавали розчин 3,4-дифтор-1H-піролу (Проміжна сполука 18; 4,57 г) у ДХМ (45 мл). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, охолоджували до кімнатної температури й повільно додавали розчин NaOAc (23 г) у воді (60 мл). Отриману суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, органічну фазу відокремлювали й водну фазу екстрагували ДХМ. Об'єднану органічну фазу промивали NaHCO_3 , висушували над Na_2SO_4 , і концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину розтирали в порошок із ДХМ (20 мл)/пентаном (100 мл), і потім охолоджували до -20°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневих голчастих кристалів (4,73 г). ЯМР (CDCl_3): 6,87 (m, 1H), 9,6 (m, 1H).

Проміжна сполука 20

3,4-дифтор-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота



2,2,2-трихлор-1-(3,4-дифтор-5-метил-1H-пірол-2-іл)етанон (Проміжна сполука 80; 1,03 г) додавали до водного розчину NaOH (18 мл) при 0°C в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 2 годин, охолоджували до 0°C і підкисляли за допомогою HCl до ~pH 2. Коричневий осад продукту збирали шляхом фільтрації. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою EtOAc/гексанів (1:1). При розтиранні в порошок із ДХМ (1 мл)/пентанами (6 мл) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (306 мг). $t_{\text{пл}}$ 140°C (розкл.). МС (ES) MH^+ : 160, 161 для $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}_2$; ЯМР (CDCl_3): 2,15 (s, 3H), 11,5 (s, 1H), 12,8 (brs, 1H).

Проміжна сполука 21

Цис(±)етил 4-аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат гідрохлорид

Вказана в заголовку сполука може бути отримана, як описано в Lee, C. і ін. *Synth. Comm.* 2001, 31(7), 10881-10890 і/або WO 94/12494 або із Проміжної сполуки 157 за допомогою наступної методики;

До перемішаного розчину бензиламіну (36,45 г, 125 ммоль) і 10% паладію на активованому вугіллі (50 мас.%; приблизно 4 г) у метанолі (250 мл), при кімнатній температурі й в атмосфері N_2 , додавали формиат амонію (31,50 г, 500 ммоль) у вигляді твердої речовини. Температуру підвищували до 70°C; реакційну суміш перемішували протягом ночі при цій температурі, в атмосфері N_2 . Повне перетворення шдіверджували за допомогою ТШХ (6% метанол в етилацетаті; $R_f \sim 0,06$ у розчині 15% метанолу й 30% ацетону в метилеңлориді) ранком. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі. До залишку додавали приблизно 50 мл води; із цієї суміші екстрагували неочищений продукт за допомогою розчину ~3% метанол у хлороформі (4X300 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над сульфатом маґнію, і концентрували. Одержували 24,18 г (96%) не зовсім білої твердої речовини.

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

Проміжна сполука 22

Цис(±)етил 4-[[бензилокси]карбоніл]аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат

Бензил хлороформиат (3,3 мл) по краплях додавали до охолодженого розчину Цис(±)етил 4-аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат гідрохлориду (Проміжна сполука 21; 5 г) у насиченому $NaHCO_3$. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Білий осад фільтрували, ретельно промивали водою, висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (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), 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).

Проміжна сполука 23 і Проміжна сполука 24

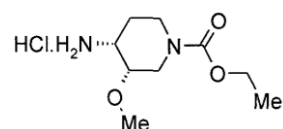
етил (3R,4S)-4-[[бензилокси]карбоніл]аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат і

етил (3S,4R)-4-[[бензилокси]карбоніл]аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат

Цис(±)етил 4-[[бензилокси]карбоніл]аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 22; 6,2 г) розділяли на його енантиомери за допомогою хіральної хроматографії на колонці Chiralcel OJ (елюант: гексан/MeOH/EtOH; 70/15/15; 0,1% діетиламін). Фракції, що відповідають першому хроматографічному піку (Цис(-)ізомер), збирали й упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,62 г). Фракції, що відповідають другому хроматографічному піку (Цис(+)-ізомер), збирали й упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,71 г). МС (ES) $(M+Na)^+$: 360 для $C_{17}H_{24}N_2O_5$; 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).

Проміжна сполука 25

етил (3S,4R)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат



Етил (3S,4R)-4-[[бензилокси]карбоніл]аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 24; 3,98 г) розчиняли в MeOH (100 мл) і 1 н. HCl (50 мл). Додавали 10% Pd на вугіллі (600 мг), дегазували й піддавали гідрогенолізу в атмосфері H_2 газу при кімнатній температурі протягом 3 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту, концентрували у вакуумі й ліофілізували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,8 г). МС (ES) MH^+ : 202 для $C_9H_{18}N_2O_3$.

Проміжна сполука 26

Наступну сполуку готували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 25, із вказаної вихідної речовини.

| Пром. | Сполука | МС | ВР |
|-------|---|--|---------------------|
| 26 | етил (3R,4S)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 202 для $C_9H_{18}N_2O_3$ | Проміжна сполука 23 |

Проміжна сполука 27

Цис(±)етил-3-(алілокси)-4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

50% водний розчин гідроксиду натрію (3 мл) додавали до суспензії алілброміду (693 мг, 5,70 ммоль), цис(±)етил 4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (посилання: С. Н. Lee і ін. Syn. Commun., 2001, 31, 1081.), (750 мг, 2,6 ммоль), хлориду бензилтриетиламонію (4 мг, кат.) і толуолу (8 мл). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили EtOAc (150 мл) і водою (35 мл). Органічну фазу відокремлювали й водну фазу знову екстрагували EtOAc (2x30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентру-

вали. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан/EtOAc. 3:2), одержуючи 734 мг вказаної в заголовку сполуки. МС (ES) $(M+H)^+$: 329. Для $C_{16}H_{28}N_2O_5$; 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).

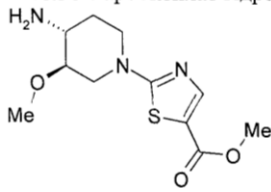
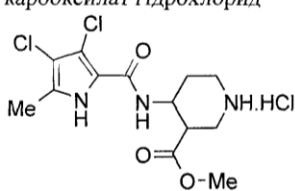
Проміжна сполука 28

Цис(±)етил-3-(алілокси)-4-амінопіперидин-1-карбоксилатгідрохлорид

4 н. HCl/діоксан (20 мл) додавали до цис(±)етил-3-(алілокси)-4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 27; 572 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хв. Розчинник видаляли у вакуумі, висушували у ваку-

умі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді маслянистої піни, яку використовували без додаткового очищення (449 мг). МС (ES)(M+H): 228.для C₁₁H₂₀N₂O₃.

Проміжні сполуки 29-36
Наступні сполуки одержували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 28, із вказаної вихідної речовини (ВР).

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|---|---------------------|
| 29 | Цис(±)етил-4-аміно-3-пропіоксипіперидин-1-карбоксилат гідрохлорид | МС (ES)(M+H): 220 для C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ | Проміжна сполука 81 |
| 30 | Метил 2-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат гідрохлорид  | 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) | Проміжна сполука 68 |
| 31 | Метил 2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат гідрохлорид | 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) | Проміжна сполука 69 |
| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
| 32 | Цис(±)3,4-дихлор-N-[3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід гідрохлорид | 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) | Проміжна сполука 49 |
| 33 | 3,4-дихлор-N-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід гідрохлорид | МС (ES) (M+H): 294, 296 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O | Проміжна сполука 45 |
| 34 | Транс(±)3,4-дихлор-N-[3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід гідрохлорид | МС (ES)(M+H): 294, 296 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O | Проміжна сполука 44 |
| 35 | Цис(±)метил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-3-карбоксилат гідрохлорид  | МС (ES)(M+H): 332 для C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ | Проміжна сполука 46 |
| 36 | 3,4-дихлор-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід гідрохлорид | МС(ES)M+H): 294,296 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O | Проміжна сполука 48 |

Проміжна сполука 37

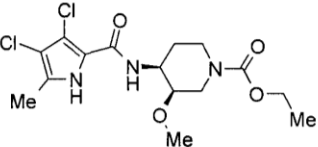
Цис(±)етил 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат

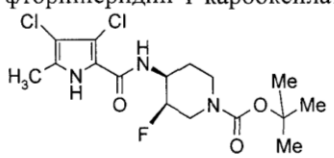
3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука 1; 304 мг) розчиняли в безводному ДМФА. Додавали НАТУ (596 мг), НОАТ (213 мг) і DIEA (274 мкл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хв. Додавали цис(±)етил 4-аміно-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 21; 317 мг) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18

годин. Суміш розводили EtOAc і промивали водою, 1 н. HCl, бікарбонатним буфером, водою, соляним розчином і висушували над Na₂SO₄. Розчин концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (503 мг). МС (ЕС) МН⁺: 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).

Проміжні сполуки 38-49

Наступні сполуки одержували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 37, із вказаної вихідної речовини (ВР).

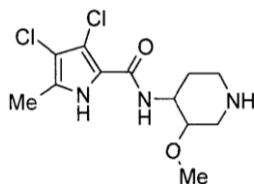
| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|--|
| 38 | Цис(±)етил-4-[[3,4-дифтор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 344 для C ₁₅ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,3 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,85 (q, 2H), 4,41 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 11,54 (s, 1H) | Проміжна сполука 20 і Проміжна сполука 21 |
| 39 | етил (3S,4R)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ЕС) 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) | Проміжна сполука 25 і Проміжна сполука 1 |
| 40 | етил (3R,4S)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат  | МС (ЕС) 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) | Проміжна сполука 26 і Проміжна сполука 1 |

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|---|---|
| 41 | Етил 4-{{[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-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) | Проміжна сполука 21 і Проміжна сполука 6 |
| 42 | <i>Трис</i> (±)етил 3-(алілокси)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 402, 404 для $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_4$ | Проміжна сполука 1 і Проміжна сполука 28 |
| 43 | <i>Цис</i> (±)етил 4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-пропоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 404, 406 для $C_{17}H_{25}Cl_2N_3O_4$ | Проміжна сполука 1 і Проміжна сполука 29 |
| 44 | <i>Транс</i> (±) <i>трет</i> -бутил-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) (M + Na): 416, 418 для $C_{16}H_{22}Cl_2FN_3O_3$ | Проміжна сполука 60 і Проміжна сполука 1 |
| 45 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат  | МС (ES) (M + Na): 416, 418 для $C_{16}H_{22}Cl_2FN_3O_3$ | Проміжна сполука 61 і Проміжна сполука 1 |

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|--|---|
| 46, 47 | 1-трет-бутил 3-метил 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1,3-дикарбоксилат Примітка для прикладів 46 і 47: Отриману неочищену суміш розчиняли в ДХМ, додавали до силікагелевої колонки, і очищали, використовуючи градієнт 10-50% EtOAc у гексанах. Відновлену суміш діастереомерів ресуспендували в EtOAc (200 мл), нагрівали до 50°C, і фільтрували. Тверду речовину промивали EtOAc і висушували, одержуючи 90:10 <i>цис:транс</i> суміш діастереомерів (2,3 г, 30,6% вихід) (Проміжна сполука 46). Після цього фільтрат піддавали перекристалізації, використовуючи EtOAc і <i>n</i> -гептан, і 90:10 <i>транс:цис</i> суміш (2,65 г, 35,3% вихід) (Проміжна сполука 47) відновлювали. | 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) | Проміжна сполука 70 і Проміжна сполука 1 |
| 48 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) (M + Na): 416, 418 для C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ | Проміжна сполука 64 і Проміжна сполука 1 |
| 49 | <i>Цис</i> (±) <i>трет</i> -бутил-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-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) | Проміжна сполука 59 і Проміжна сполука 1 |

Проміжна сполука 50

Цис(±)3,4-дихлор-N-(3-метоксипіперидин-4-іл)-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід



Вказану в заголовку сполуку готували за допомогою методів, описаних нижче:

Метод А

Цис(±)етил 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-

карбоксилат (Проміжна сполука 37; 503 мг) розчиняли в MeOH (30 мл). 1 M NaOH додавали й суміш нагрівали при 100°C протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й екстрагували EtOAc, промивали водою, висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої маслянистої смоли, яку використовували без додаткового очищення (336 мг).

Метод В

Цис(±)етил 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 37; 3,85 г) суспендували в безводному CH₃CN. Повільно додавали йодтриметилсилан (2,2 мл). Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протя-

гом декількох годин до завершення за допомогою РХМС. Неочищену реакційну суміш розводили водою й підкисляли за допомогою 1 н. HCl до pH 3. Розчин екстрагували EtOAc. Водний шар підлугували за допомогою 50% NaOH до pH 10. Водний шар насичували хлоридом натрію й екстрагували ТГФ, висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи жовто-коричневу тверду речовину (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),

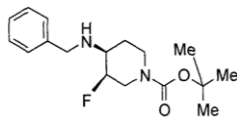
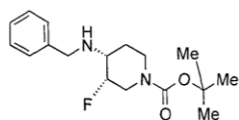
2,16-2,20 (m, 3H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,90 (d, J=13,19 Гц, 1H), 3,18 (dd, J=13,75, 3,01 Гц, 1H), 3,30-3,35 (m, 3H), 3,56-3,64 (m, 1H), 4,04-4,15 (m, J=8,10, 7,72, 7,72, 3,01 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,29 Гц, 1H).

Проміжні сполуки 51-56

Наступні Проміжні сполуки одержували, як описано в загальних методах, наведених для проміжної сполуки 50, із вказаних вихідних речовин (BP).

| Пр. ом. | Сполука | Дані | BP |
|---------|---|---|---------------------|
| 51 | 3,4-дихлор-N-[(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-3-метоксипіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | 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). | Проміжна сполука 39 |
| 52 | 3,4-дихлор-N-(3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)[3-метоксипіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | 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). | Проміжна сполука 40 |
| 53 | Цис(±)3,4-дихлор-5-метил-N-(3-пропоксипіперидин-4-іл)-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | M/z 334 | Проміжна сполука 43 |
| 54 | Цис(±)3,4-дихлор-5-метил-N-(3-аліоксипіперидин-4-іл)-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | M/z 332 | Проміжна сполука 42 |
| 55 | Цис(±)4-хлор-N-(3-метоксипіперидин-4-іл)-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | 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) | Проміжна сполука 41 |
| 56 | Цис(±)3,4-дифтор-N-(3-метоксипіперидин-4-іл)-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | 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). | Проміжна сполука 38 |

Проміжна сполука 57 і Проміжна сполука 58 трет-бутил-(3*S*,4*R*)-4-(бензиламіно)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат і трет-бутил-(3*R*,4*S*)-4-(бензиламіно)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат



Цис(±)трет-бутил-4-(бензиламіно)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 82; 2,2 г) розділяли на вказані в заголовку сполуки за допомогою хіральної ВТРХ, способом, аналогічним до описаного для Проміжної сполуки 23 і Проміжної сполуки 24 на колонку Chiralpak AD (елюент: гексани/MeOH/EtOH; 90/2,5/2,5; 0,1% діе-

тиламін). Фракції, що відповідають першому хроматографічному піку (Цис(+)-ізомер; Проміжна сполука 57) збирали й упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (942 мг). Фракції, що відповідають другому хроматографічному піку (Цис(-)-ізомер; Проміжна сполука 58) збирали й упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (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).

Проміжна сполука 59

Цис(±)трет-бутил-4-аміно-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

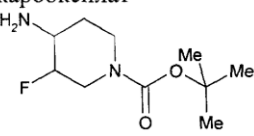
Цис(±)трет-бутил-4-(бензиламіно)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 82; 711 мг), форміат амонію (582 мг), і 10% Pd/C (200 мг) в MeOH (10 мл) нагрівали до 50°C протя-

гом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через діатомову землю й концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (503 мг, кількісний). ЯМР (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m,

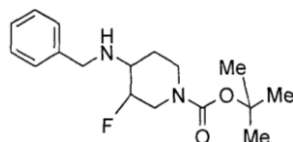
2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H).

Проміжні сполуки 60-64

Наступні Проміжні сполуки одержували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 59, із вказаних вихідних речовин (BP).

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|---------------------|
| 60 | Транс(±)трет-бутил-4-аміно-3-фторпіперидин-1-карбоксилат  | 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) | Проміжна сполука 65 |
| 61 | трет-бутил (3R,4S)-4-аміно-3-фторпіперидин-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) | Проміжна сполука 58 |
| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
| 62 | трет-бутил [(3R,4R)-3-метоксипіперидин-4-іл]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) | Проміжна сполука 66 |
| 63 | трет-бутил [(3S,4S)-3-метоксипіперидин-4-іл]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) | Проміжна сполука 67 |
| 64 | трет-бутил (3S,4R)-4-аміно-3-фторпіперидин-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) | Проміжна сполука 57 |

Проміжна сполука 65
Транс(±)трет-бутил 4-(бензиламіно)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку готували, як описано в Monique B. van Neil і ін. J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104 і посиланнях, наведених у цьому джерелі. 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).

Проміжна сполука 66
трет-бутил [(3R,4R)-1-бензил-3-метоксипіперидин-4-іл]карбамат

Вказану в заголовку сполуку (150 мг) готували з трет-бутил [(3R,4R)-1-бензил-3-гідроксипіперидин-4-іл]карбамату за допомогою методики, описаної (для подібних сполук) 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).

Проміжна сполука 67
трет-бутил [(3S,4S)-1-бензил-3-метоксипіперидин-4-іл]карбамат

Вказану в заголовку сполуку (426 мг) готували з трет-бутил [(3S,4S)-1-бензил-3-гідроксипіперидин-4-іл]карбамату за допомогою

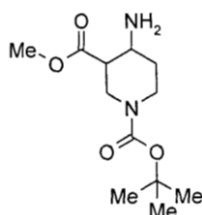
методики, описаної (для подібних сполук) в Synth. Commun., 2001, 31, 1081-1089. ЯМР (CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 1,97-2,11 (m, 3H), 2,68 (d, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H).

Проміжні сполуки 68-69

Наступні Проміжні сполуки одержували за допомогою методики, описаної в Прикладі 1, із вказаних вихідних речовин (BP).

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|---|
| 68 | 2-{(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл)аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл}-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 62 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 69 | 2-{(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл)аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл}-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 63 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

Проміжна сполука 70
1-трет-бутил-3-метил-4-амінопіперидин-1,3-дихарбоксилат



Вказану в заголовку сполуку готували згідно із (Cordero, F.M і ін. Gazz. Chim. Ital. 1997, 127,25-29). Таким чином, 1-трет-бутил-3-метил-4-гідрокси-5,6-дигідропіперидин-1,3-(2H)-дихарбоксилат (Проміжна сполука 9; 33 г) і NH₄OAc (100 г) розчиняли в безводному MeOH (250 мл). Додавали NaCNBH₃ (8,1 г) трьома рівними порціями з інтервалами 1 год. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. За реакційною сумішшю спостерігали за допомогою GC/MS і додатково додавали NH₄OAc (2,5 еквів.) і NaCNBH₃ (0,25 еквів.) до завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до -10°C і підкисляли до pH=2 за допомогою концентрованої HCl і розчинник видаляли у вакуумі. Тверду речовину, яка залишилася, розчиняли у воді, і екстрагували Et₂O. pH водної фази доводили до 8-9 за допомогою твердого KOH, розчин насичували за допомогою NaCl і екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували над K₂CO₃, фільтрували й концентрували, одержуючи масло (25 г). GC/MS: 258 для C₁₂H₂₂N₂O₄.

Проміжна сполука 71

Цис(±)трет-бутил-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

Цис(±)1-трет-бутил-3-метил-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-піперидин-1,3-дихарбоксилат (Проміжна сполука 46; 4,26 г) і LiBH₄ (321 мг) об'єднували в безводному ТГФ (20 мл). Додавали MeOH (600 мкл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc і промивали 0,5% HCl. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували, одержуючи тверду речовину, яку очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи за допомогою (60% EtOAc/40% гексани), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,11 г). МС (ES) (M⁺): 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).

Проміжна сполука 72

Цис(±)трет-бутил-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси}-метилпіперидин-1-карбоксилат

Цис(±)трет-бутил-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 71; 1,46 г) розчиняли в безводному піридині (20 мл) і охолоджували до 0°C. Додавали тозилхлорид (822 мг) однією порцією. Реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Суміш розводили EtOAc і промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Піну очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи за допомогою (40% EtOAc/60% гексани), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,58 г). МС (ES) (M⁺): 560 для C₂₄H₃₁Cl₂N₃O₆S; ЯМР (CDCl₃): 1,46 (brs, 11H), 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).

Проміжна сполука 73

трет-бутиловий ефір *цис*(±)4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоніл)-аміно]-3-метоксиметил-піперидин-1-карбонової кислоти.

Цис-трет-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-[[[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси]метил]піперидин-1-карбоксилат (Проміжну сполуку 72; 325 мг) розчиняли в 5 мл 30 мас.% розчину MeOH, що містить NaOMe і додатково 5 мл безводного MeOH. Гомогенну реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. При здійсненні реакції тверді речовини починали осаджуватися з розчину. Реакційну суміш концентрували до твердого залишку, повторно розчиняли в EtOAc і промивали насиченим NH₄Cl (2x10 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Речовину, що залишилася, очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи за до-

помогою (1:1 EtOAc/гексани), одержуючи вказану в заголовку сполуку (192 мг). МС (ES) (MH⁺): 420 для C₁₉H₂₇Cl₂N₃O₄.

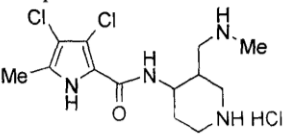
Проміжна сполука 74

Цис(±)3,4-дихлор-N-[3-(метоксиметил)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид

Цис(±)трет-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 73; 192 мг, 0,45 ммоль) розчиняли в 4 н. HCl у діоксані (10 мл) і 10 мл MeOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, концентрували насухо й азеотропували з MeOH для видалення надлишку HCl (5x20 мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку, яку використовували без очищення, (неочищена суміш 195 мг). МС (ES) (MH⁺): 320 для C₁₃H₁₉Cl₂N₃O₂.

Проміжні сполуки 75-76

Наступні Проміжні сполуки одержували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 74, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|---------------------|
| 75 | (3-метиламінометил-піперидин-4-іл)-амід гідрохлорид <i>цис</i> (±)3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти  | МС (ES) MH ⁺ : 319 для C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O | Проміжна сполука 77 |
| 76 | (3-диметиламінометил-піперидин-4-іл)-амід гідрохлорид <i>цис</i> -3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти | МС (ES) MH ⁺ : 333 для C ₁₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O | Проміжна сполука 78 |

Проміжна сполука 77

трет-бутиловий ефір *цис*(±)4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоніл)-аміно]-3-метиламінометил-піперидин-1-карбонової кислоти

Цис(±)трет-бутил-4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-[[[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси]метил]піперидин-1-карбоксилат (Проміжну сполуку 72; 500 мг, 0,89 ммоль) розчиняли в 5 мл 2,0 М розчину ТГФ, що містить MeNH₂. Реакційну посудину запечатували й нагрівали до 100°C протягом 2 годин. Суміш

охолоджували до кімнатної температури й розводили EtOAc, потім промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували до неочищеної твердої піни, яку використовували без додаткового очищення. МС (ES)MH⁺: 419 для C₁₈H₂₈Cl₂N₄O₃.

Проміжна сполука 78

Вказану в заголовку сполуку готували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 77 із вказаної вихідної речовини.

| Пр ом. | Сполука | МС | ВР |
|-----------|--|--|---|
| 78 | трет-бутиловий ефір цис(±)4- [(3,4-дихлор-5-метил-1Н- пірол-2-карбоніл)-аміно]-3- диметиламінометил- піперидин-1-карбонової кислоти | МС (ES) MH^+ : 433 для $C_{19}H_{30}Cl_2N_4O_3$ | Проміжна сполука 72 і диметиламін |

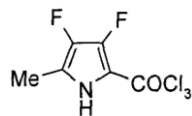
Проміжна сполука 79

гідрохлорид цис(±)4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]амінопіперидин-3-карбонової кислоти

ТГФ (10 мл) і MeOH (8 мл) додавали до цис(±)1-трет-бутил 3-метил 4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]амінопіперидин-1,3-дикарбоксилату (Проміжна сполука 46; 2,24 г). Отриману суміш охолоджували до 0°C, і по краплях додавали розчин гідроксиду літію (0,37 г) у воді (5 мл) при 0°C за допомогою піпетки, одержуючі прозорий, злегка жовтий розчин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, зберігали протягом ночі в морозилці без перемішування, потім знову перемішували при 0°C протягом шести годин. Реакційну суміш підкисляли до pH 3 за допомогою 2 н. HCl (9-7 мл), і концентрували у вакуумі. Отриману суміш розчиняли в EtOAc (125 мл) і насиченому водному розчині хлориду натрію (40 мл), потім додавали 2 н. HCl (~1 мл) для підкислення водного шару до pH 1. Фази розділяли й водний шар промивали EtOAc (2x60 мл). Об'єднані EtOAc шари висушували над безводним $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Отриману білу тверду речовину суспендували в безводному ТГФ (35 мл) в атмосфері аргону, охолоджували до 0°C, потім додавали 4 М HCl в 1,4-діоксані (10 мл, 40 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, одержуючі прозорий оранжево-червоний розчин. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім додавали 5 мл 4 М HCl в 1,4-діоксані. Реакційну суміш перемішували протягом двох днів при кімнатній температурі, потім нагрівали до 50°C протягом двох годин, і дозволяли повільно охолонути до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і використовували в наступній реакції без додаткового очищення (5,16 ммоль). МС (ES)($M+H^+$): 320, 322 для $C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_3$.

Проміжна сполука 80

2,2,2-трихлор-1-(3,4-дифтор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)етанол



3,4-дифтор-2-метил-1Н-пірол (Проміжна сполука 8; 3,8 г) розчиняли в безводному простому діетиловому ефірі (100 мл). Додавали безводний K_2CO_3 (12,5 г), потім додавали трихлорацетилхлорид (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 2 годин, вливали в холодний насичений розчин $NaHCO_3$, перемішували протягом 10 хвилин, і екстрагували простим ефіром. Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючі червоно-коричнєве масло. При розтиранні в порошок з пентаном (50 мл)/ДХМ (2 мл), при -20°C протягом ночі, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого порошку (1,3 г). МС (ES) MH^+ : 262 для $C_7H_4Cl_3 F_2NO$; ЯМР ($CDCl_3$): 2,35 (d, 3H), 9,0 (brs, 1H).

Проміжна сполука 81

Цис(±)етил-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(пропіоксипіперидин-1-карбоксилат

Цис(±)етил-3-(алілокси)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 27; 528 мг) розчиняли в MeOH (20 мл). Додавали 10% Pd-C (100 мг) і суміш відкачували й два рази заміняли H_2 газом. Суміш перемішували в атмосфері H_2 газу протягом 12 годин. Каталізатор видаляли через шар целіту й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючі вказану в заголовку сполуку у вигляді 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).

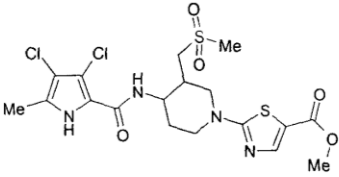
Проміжна сполука 82

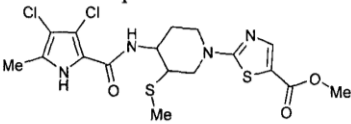
Цис(±)трет-бутил 4-(бензиламіно)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

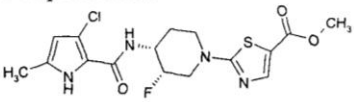
Вказану в заголовку сполуку готували, як описано в Monique B. van Neil і ін. J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104 і посиланнях, наведених у цьому джерелі. ЯМР ($CDCl_3$): 1,40 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,66 (d, 1H).

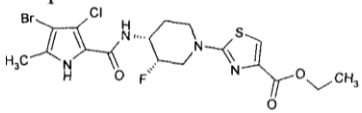
Приклади 87-193

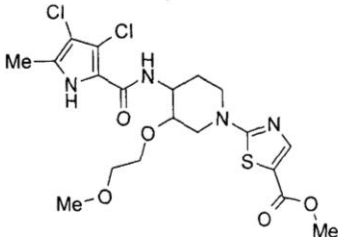
Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 1, із вказаних вихідних речовин (ВР).

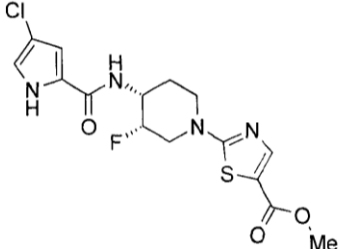
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 87 | Цис(±)-метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат. | МС (ES) MH^+ : 447, 449 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_4S$. | Проміжна сполука 115 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 88 | Цис(±)-метил 2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-[(метилтіо)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат. | МС (ES) MH^+ : 477, 479 для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_3S_2$. | Проміжна сполука 116 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 89 | Цис(±)-метил 2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-[(метилсульфініл)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 493, 495 для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_4S_2$. | Приклад 88 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 90 | Цис(±)-метил 2-{4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-[(метилсульфоніл)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 509, 511 для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_5S_2$. | Приклад 88 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 91 | Етил 2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат. | МС (ES) MH^+ : 463, 465 для $C_{18}H_{21}Cl_2FN_4O_3S$. | Проміжна сполука 36 і Проміжна сполука 179 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|---|
| 92 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ЕС) MH^+ : 475, 477 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_4S$. | Проміжна сполука 51 і Проміжна сполука 179 |
| 93 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-5-форміл-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ЕС) MH^+ : 477, 479 для $C_{18}H_{19}Cl_2FN_4O_4S$. | Проміжна сполука 36 і Проміжна сполука 181 |
| 94 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-5-[(метоксіміно)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ЕС) MH^+ : 506, 508 для $C_{19}H_{22}Cl_2FN_5O_4S$; 1H 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) | Проміжна сполука 93 і метоксіамін гідрохлорид |
| 95 | Цис(±)-метил 2-[-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(метилтіо)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ЕС) MH^+ : 463,1 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) | Проміжна сполука 117 і Проміжна сполука 1 |
| 96 | Цис(±)-метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) MH^+ : 495 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_5S_2$; 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) | Проміжна сполука 95 |

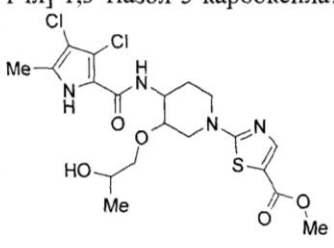
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|--|
| 97 | <i>Цис</i> (±)метил 2-(3-(бензилокси)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 523 для $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; ЯМР: 1,73 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,68 (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) | Проміжна сполука 118 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 98 | <i>Цис</i> (±)-метил 2-[4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 471 для $C_{19}H_{20}Cl_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 119 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 99 | <i>Транс</i> (±)метил 2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 433 для $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 120 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 100 | метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 121 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 101 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 121 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |

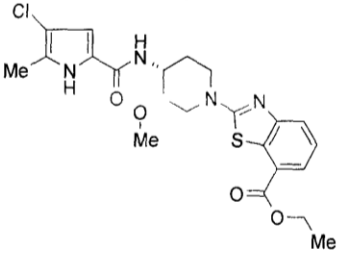
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 102 | етил 2-((3S,4R)-4-{{(3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 465 для $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$; ЯМР δ : 1,44 (t, 3H); 2,03 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 4,36 (m, 2H); 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) | Проміжна сполука 121 і етил 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат |
| 103 | метил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 446 для $C_{16}H_{18}BrFN_4O_3S$; 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) | Проміжна сполука 122 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 104 | метил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 480 для $C_{16}H_{17}BrClFN_4O_3S$; ЯМР δ : 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) | Проміжна сполука 123 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 105 | етил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 494 для $C_{17}H_{19}BrClFN_4O_3S$; ЯМР δ : 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) | Проміжна сполука 123 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |
| 106 | ізопропіл 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинат | 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) | Проміжна сполука 123 і ізопропіл 2-бром-ізонікотинат |

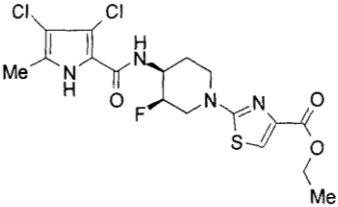
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 107 | метил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 524 для $C_{18}H_{21}BrClFN_4O_4S$; ЯМР δ : 1,86 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,29 (s, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 4,57 (s, 3H); 4,90 (d, br, 1H); 7,27 (d, 1H); 12,17 (s, 1H) | Проміжна сполука 123 і Проміжна сполука 17 |
| 108 | етил 2-((3S,4R)-4-{{(3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинат | 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) | Проміжна сполука 121 і етил 2-бром-ізонікотинат |
| 109 | етил 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинат | 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) | Проміжна сполука 122 і етил 2-бром-ізонікотинат |
| 110 | Цис(±)-Метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 124 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

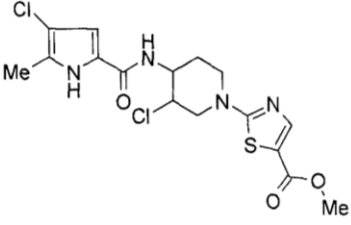
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|---|
| 111 | <i>Цис</i> (±)-Етил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 505 для $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_5S$ | Проміжна сполука 124 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |
| 112 | <i>Цис</i> (±)-Етил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 519 для $C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_5S$; 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, схований під піком води), 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) | Проміжна сполука 124 і етил 2-хлор-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 113 | <i>Цис</i> (±)-Етил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]ізонікотинат | МС (ES) MH^+ : 499 для $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_5$ | Проміжна сполука 124 і етил 2-фторізонікотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140) |
| 114 | <i>Цис</i> (±)-Етил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 555 для $C_{24}H_{28}Cl_2N_4O_5S$ | Проміжна сполука 124 і етил 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат |
| 115 | Метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 387 для $C_{15}H_{16}ClFN_4O_3S$; 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) | Проміжна сполука 95 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

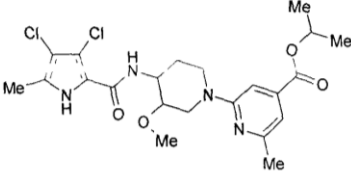
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|---|
| 116 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 429 для $C_{18}H_{22}ClFN_4O_3S$; ЯМР: 1,23 (t, 3H), 1,62-1,77 (m, 1H), 1,83-2,00 (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) | Проміжна сполука 260 і етил 2-хлор-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 117 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 415 для $C_{17}H_{20}ClFN_4O_3S$; 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) | Проміжна сполука 95 етил 2-хлор-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 118 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 449 для $C_{17}H_{19}Cl_2FN_4O_3S$; 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) | Проміжна сполука 128 і етил 2-хлор-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 119 | Метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 421 для $C_{15}H_{15}Cl_2FN_4O_3S$ | Проміжна сполука 128 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

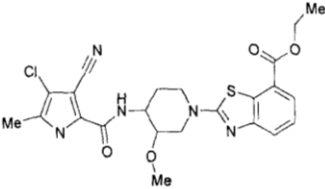
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|--|
| 120 | <p><i>Цис</i>(±)-Метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-гідроксипропокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p>  | <p>МС (ЕС) MH^+: 491 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_5S$; ЯМР: 0,95 (d, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,15-3,47 (піки перекриваються із сигналом H_2O), 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)</p> | Проміжна сполука 126 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 121 | <p><i>Цис</i>(±)-Метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксипропокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 505 для $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_5S$</p> | Проміжна сполука 125 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 122 | <p>етил 2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 511 для $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; 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)</p> | Проміжна сполука 51 і 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 123 | <p>етил 2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 511 для $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; 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)</p> | Проміжна сполука 52 і 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 124 | <p><i>Цис</i> (±)етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 448 для $C_{17}H_{19}Cl_2FN_4O_3S$</p> | Проміжна сполука 32 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |

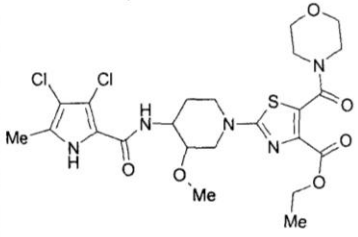
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|---|
| 125 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат  | МС (ЕС) МН ⁺ : 475 для C ₂₂ H ₂₄ ClN ₄ O ₄ S | Проміжна сполука 129 і 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 126 | Цис(±)метил 2-(4-{{(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 427 для C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S | Проміжна сполука 130 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 127 | Цис(±)етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)[1,3]тіазоло[4,5- <i>b</i>]піридин-7-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 513 для C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ S | Проміжна сполука 51 і Проміжна сполука 204 |
| 128 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 448 для C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S | Проміжна сполука 31 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |
| 129 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 448 для C ₁₈ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ S | Проміжна сполука 130 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|---|
| 130 | <p>етил 2-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат</p>  | <p>МС (ЕС) МН⁺: 448 для C₁₇H₁₉Cl₂FN₄O₃S</p> | Проміжна сполука 33 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |
| 131 | <p><i>Цис</i>(±)метил 2-(3-хлор-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) МН⁺: 451 для C₁₆H₁₇Cl₃N₄O₃S; 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)</p> | Проміжна сполука 131 і 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 132 | <p>метил 2-{{(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-хлор-3-[(<i>E</i>)-(метоксиіміно)метил]-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл]карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) МН⁺: 456 для C₁₈H₂₁ClFN₅O₄S;</p> | Проміжна сполука 132 і метил-2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 133 | <p><i>Цис</i>(±)-етил 2-(3-хлор-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) МН⁺: 515 для C₂₁H₂₁Cl₃N₄O₃S</p> | Проміжна сполука 131 і 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 134 | <p><i>Цис</i>(±)-етил 2-(3-хлор-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) МН⁺: 495 для C₁₈H₂₁Cl₃N₄O₄S</p> | Проміжна сполука 131 і Проміжна сполука 215 |

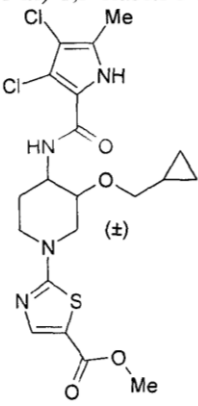
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|--|
| 135 | <p><i>Цис(±)</i>-метил 2-(3-хлор-4-{{(4-хлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p>  | <p>МС (ЕС) MH^+: 417 для $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_3S$</p> | Проміжна сполука 133 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 136 | <p><i>Цис(±)</i>-метил 2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 495 для $C_{18}H_{21}Cl_3N_4O_4S$</p> | Проміжна сполука 131 і Проміжна сполука 17 |
| 137 | <p><i>Цис(±)</i>-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-нітроізонікотинат</p> | <p>МС (ЕС) 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> | Проміжна сполука 226 і Проміжна сполука 50 |
| 138 | <p><i>Цис(±)</i>-метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метилпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) 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> | метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат і Проміжну сполуку 134 |
| 139 | <p><i>Цис(±)</i>-метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-2-метилпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) 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> | метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат і Проміжну сполуку 135 |

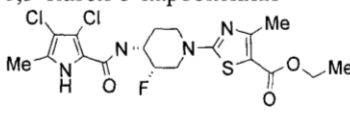
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 140 | Цис(±)-ізопропіл 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-6-метилізонікотинат  | МС (ЕС) МН ⁺ : 483 для C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ ; ЯМР: 0,9 (m, 1H), 1,3 (d, 6H), 1,7, (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 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) | Проміжна сполука 227 і Проміжна сполука 50 |
| 141 | Цис(±)-ізопропіл 5-хлор-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 503 для C ₂₁ H ₂₅ Cl ₃ N ₄ O ₄ | Проміжна сполука 226 і Проміжна сполука 50 |
| 142 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 479 для C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₄ S; 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) | Проміжна сполука 215 і Проміжна сполука 36 |
| 143 | Цис(±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 491 для C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; 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) | Проміжна сполука 215 і Проміжна сполука 50 |
| 144 | Цис(±)-етил 2-(4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 438 для C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₄ S; 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) | Проміжна сполука 136 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

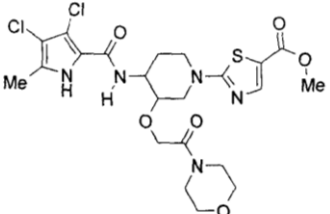
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 145 | Цис(±)-етил 2-(4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат  | МС (ЕС) МН ⁺ : 502 для C ₂₃ H ₂₄ ClN ₅ O ₄ S; ЯМР: 1,35 (t, 3H), 1,6-2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 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) | Проміжна сполука 136 і етил 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 146 | Цис(±)-етил 2-(4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 460 для C ₂₂ H ₂₆ ClN ₅ O 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) | Проміжна сполука 136 і Проміжна сполука 230 |
| 147 | метил 2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 426 для C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₅ O ₃ S; 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) | Проміжна сполука 137 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 148 | етил 2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 490 для C ₂₂ H ₂₁ ClFN ₅ O ₃ S; 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) | Проміжна сполука 137 і етил 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (патент US 5770758) |
| 149 | ізопропіл 2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинат | МС (ЕС) 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) | Проміжна сполука 137 і Проміжна сполука 230 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|--|
| 150 | <p><i>Цис(+)</i>-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат</p>  | <p>МС (ЕС) MH^+: 579 для $C_{23}H_{29}Cl_2N_5O_6S$; 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)</p> | Проміжна сполука 231 і Проміжна сполука 50 |
| 151 | <p><i>Цис(±)</i>-ізопропіл 6-ціано-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 494 для $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_4$; 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)</p> | Проміжна сполука 231 і Проміжна сполука 50. |
| 152 | <p><i>Цис(±)</i>-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4,5-дикарбоксамід</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 475 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_6O_4S$; 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)</p> | 2-хлор-1,3-тіазол-4,5-дикарбоксамід (Robba, M.; Le Guen, Y. <i>Bulletin de la Societe Chimique de France</i> (1969), (6), 2152-7) і Проміжна сполука 50. |
| 153 | <p>2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4,5-дикарбоксамід</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 463 для $C_{16}H_{17}Cl_2N_6O_3S$; 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)</p> | 2-хлор-1,3-тіазол-4,5-дикарбоксамід (Robba, M.; Le Guen, Y. <i>Bulletin de la Societe Chimique de France</i> (1969), (6), 2152-7) і Проміжна сполука 36. |

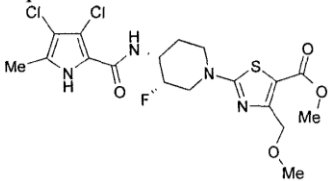
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|---|
| 154 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-формілізонікотинат | МС (ES) MH^+ : 483 для $C_{21}H_{24}Cl_2N_4O_5$ | Проміжна сполука 202 і Проміжна сполука 50 |
| 155 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 449 для $C_{17}H_{19}Cl_2FN_4O_3S$; 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) | Проміжна сполука 138 і етил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 156 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-5-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 465 для $C_{18}H_{19}Cl_2FN_4O_5S$; 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) | Проміжна сполука 138 і Проміжна сполука 252 |
| 157 | метил 4-ацетил-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 489 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_5S$; 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) | Проміжна сполука 212 і Проміжна сполука 51 |
| 158 | метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 505 для $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_5S$; 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) | Проміжна сполука 214 і Проміжна сполука 51 |
| 159 | метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)тієно[2,3- <i>d'</i>][1,3]тіазол-6-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 503 для $C_{19}H_{20}Cl_2N_4O_4S_2$; 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) | Проміжна сполука 213 і Проміжна сполука 51. |

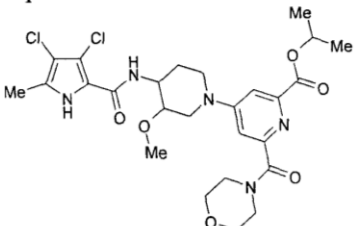
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|--|
| 160 | <p>Цис(±)-метил 2-(3-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-ил)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p>  <p>(±)</p> | <p>МС (ESI) М: 487 для C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₄S; ЯМР 0,11 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,24-3,45 (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)</p> | Проміжна сполука 139 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 161 | <p>Цис(±)-метил 2-[4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(1,3-тіазол-2-ілметокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ESI) М: 530 для C₂₀H₂₁Cl₂N₅O₄S₂; 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)</p> | Проміжна сполука 140 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |
| 162 | <p>Цис(±)-Метил 2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-етоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p> | <p>МС (ES) МН⁺: 461, 463 для C₁₈H₂₂Cl₂N₄O₄S; ¹H-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)</p> | Проміжна сполука 141 і метил-2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|---|
| 163 | <i>Цис</i> (±)-Метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-етоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 505, 507 для $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_5S$; 1H -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) | Проміжна сполука 141 і Проміжна сполука 17 |
| 164 | <i>Цис</i> (±)-Етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 475, 477 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; 1H -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) | Проміжна сполука 50 і Проміжна сполука 236 |
| 165 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 463 465 для $C_{18}H_{21}Cl_2FN_4O_3S$; ЯМР: 1,23 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 3,35 (m, 1H перекривання водою) 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) | Проміжна сполука 36 і Проміжна сполука 236 |
| 166 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 475, 477 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; 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) | Проміжна сполука 51 і Проміжна сполука 236 |
| 167 | <i>Транс</i> (±)метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 530, 532 для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_5S$; 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) | Проміжна сполука 142 |

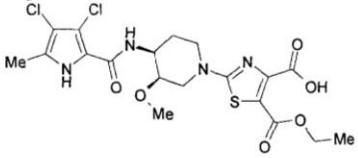
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|----------------------|
| 168 | <i>Цис</i> (±)метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 530, 532 для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_5S$; ЯМР: 1,79 (dq, 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) | Проміжна сполука 143 |
| 169 | <i>Цис</i> (±)({4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-1-[5-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-3-іл}окси)оцтова 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) | Проміжна сполука 144 |
| 170 | <i>Цис</i> (±)метил 2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-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) | Приклад 169 |
| 171 | Метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-гідроксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 433, 435 для $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_4S$ | Проміжна сполука 244 |
| 172 | Метил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-{{(етиламіно)карбоніл}окси}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 504, 506 для $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ | Приклад 171 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 173 | Метил 2-(3- {[(аліламіно)карбоніл]окси}-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> - пірол-2- іл)карбоніл]аміно}піперидин- 1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 516, 518 для $C_{20}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ | Приклад 171 |
| 174 | етил 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4- дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2- іл)карбоніл]аміно}-3- фторпіперидин-1-іл)піридин-2- карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 443 для $C_{19}H_{21}Cl_2FN_4O_3$; 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) | Проміжна сполука 32 і етил 4- хлорпіридин-2- карбоксилат (WO 2004007657) |
| 175 | <i>Цис</i> (±)-діетил 2-(4-{{[(3,4- дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2- іл)карбоніл]аміно}-3- метоксипіперидин-1-іл)-1,3- тіазол-4,5-дикарбоксилат | МС (ES) MH^+ : 533 для $C_{21}H_{26}Cl_2N_4O_6S$; 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) | Проміжна сполука 50 і Проміжна сполука 244 |
| 176 | діетил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4- дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2- іл)карбоніл]аміно}-3- фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол- 4,5-дикарбоксилат | МС (ES) MH^+ : 521 для C_{20} $H_{23}Cl_2FN_4O_5S$; 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) | Проміжна сполука 32 і Проміжна сполука 247 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 177 | <i>Цис</i> (±)-етил 4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 521 для $C_{20}H_{25}ClN_4O_4$ 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) | Проміжна сполука 55 і етил 4-хлорпіридин-2-карбоксилат (WO 2004007657) |
| 178 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 622 для $C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_5S$ | Проміжна сполука 50 і Проміжна сполука 55 |
| 179 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинат | МС (ES) MH^+ : 443 для $C_{19}H_{21}Cl_2FN_4O_3$ | Проміжна сполука 32 і етил 2-фторізонікотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140) |
| 180 | метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 479 для $C_{18}H_{21}Cl_2FN_4O_4S$ 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) | Проміжна сполука 32 і Проміжна сполука 17 |
| 181 | етил 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 493 для $C_{23}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ | Проміжна сполука 32 і Проміжна сполука 10 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 182 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинат | МС (ЕС) MH^+ : 421 для $C_{20}H_{25}ClN_4O_4$ 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) | Проміжна сполука 55 і етил 2-фторізонікотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140) |
| 183 | метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) MH^+ : 491 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_5S$ 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) | Проміжна сполука 51 і Проміжна сполука 17 |
| 184 | метил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) MH^+ : 491 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_5S$ | Проміжна сполука 52 і Проміжна сполука 17 |
| 185 | Цис(±)-ізопропіл 4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-6-(морфолін-4-іл)карбоніл)піридин-2-карбоксилат  | МС (ЕС) MH^+ : 582 для $C_{26}H_{33}Cl_2N_5O_6$ | Проміжна сполука 50 і Проміжна сполука 249 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 186 | ізопропіл 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[<i>(</i> 3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 570 для $C_{25}H_{30}Cl_2FN_5O_5$ 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) | Проміжна сполука 32 і Проміжна сполука 249 |
| 187 | ізопропіл 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[<i>(</i> 3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-6-[[<i>(</i> диметиламіно)карбоніл]піридин-2-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 528 для $C_{23}H_{28}Cl_2FN_5O_4$ | Проміжна сполука 32 і Проміжна сполука 250 |
| 188 | Цис(±)-2-(4-[[<i>(</i> 3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 505 для $C_{19}H_{22}Cl_2N_4O_6S$ 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) | Проміжна сполука 50 і Проміжна сполука 252 |
| 189 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[<i>(</i> 3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-5-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 493 для $C_{18}H_{19}Cl_2FN_4O_5S$ 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) | Проміжна сполука 32 і Проміжна сполука 252 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|--|
| 190 | 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота  | МС (ЕS) 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) | Проміжна сполука 52 і Проміжна сполука 252 |
| 191 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-карбокси-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕS) 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) | Проміжна сполука 51 і Проміжна сполука 252 |
| 192 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ЕS) МН ⁺ : 461 для C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S | Проміжна сполука 51 і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат |
| 193 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинат | МС (ЕS) 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) | Проміжна сполука 51 і етил 2-фторізонікотинат (Konno, Akinori <i>J. Fluorine Chemistry</i> (1998), 87(2), 137-140) |

Приклад 194

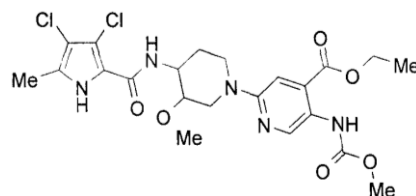
Цис(±)-етил 5-аміно-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинат

Розчин дигідрату SnCl₂ (870 мг, 3,8 ммоль) в 5 мл концентрованої НСl додавали до розчину 436 мг (0,87 ммоль) Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-нітроізонікотинату (Приклад 308) в 30 мл оцтової кислоти. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли й залишок розподіляли між водою й EtOAc. EtOAc відокремлювали й промивали соляним розчином. При здійсненні висушування (MgSO₄), видаленні розчинника й хроматографії на силікагелі (100% CH₂Cl₂ з наступним елююванням градієнтом до 100% EtOAc і потім до 10% MeOH в EtOAc) одержували 230 мг продукту. МС (ЕS) (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).

Приклад 195

Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-[(метоксикарбоніл)аміно]ізонікотинат



Метилхлорформат (15 мкл, 0,19 ммоль) додавали до розчину 60 мг (0,13 ммоль) Цис(±)-етил 5-аміно-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинату (Приклад 194) в 3 мл піридину.

Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, додавали ще 7 мкл метилхлороформіату. Розчинник видаляли й залишок розподіляли між EtOAc і NaHCO₃ (водний). EtOAc відокремлювали й промивали водою й соляним розчином. При здійсненні висушування (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували 43 мг продукту. ЯМР (d₆-ДМСО): 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).

Приклад 196

Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-[(метилсульфоніл)аміно]ізонікотинат

Метансульфонілхлорид (16 мкл, 21 ммоль) додавали до 66 мг (0,14 ммоль) Цис(±)-етил 5-аміно-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинату (Приклад 194) в 3 мл піридину. Після перемішування протягом 1 години, додавали ще 5 мкл метансульфонілхлориду. Перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли, і залишок розподіляли між EtOAc і Na₂CO₃ (водний). EtOAc відокремлювали й промивали водою й соляним розчином. При здійсненні висушування (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували 63 мг продукту. МС (ES) МН⁺: 534 для C₂₁H₂₇Cl₂N₅O₆S. ЯМР (d₆-ДМСО): 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).

Приклад 197

Цис(±)-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(етоксикарбоніл)нікотина кислота

Розчин 133 мг (0,84 ммоль) KMnO₄ в 5 мл води додавали до розчину Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-

дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-формілізонікотинату (Приклад 154) в 20 мл ацетону, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після загартування за допомогою водного NaHCO₃, суміш підкисляли приблизно до pH=4 за допомогою 1 н. HCl і два рази екстрагували EtOAc. EtOAc екстракти промивали соляним розчином, висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи тверду речовину, яку розтирали в порошок з MeOH, одержуючи 175 мг продукту. МС (ES) МН⁺: 499 для C₂₁H₂₄Cl₂N₄O₆; 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 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

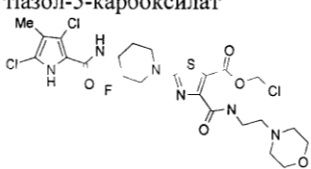
Приклад 198

Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-[[1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл]ізонікотинат

НАТУ (87 мг, 24 ммоль) додавали до розчину 118 мг (0,24 ммоль) Цис(±)-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(етоксикарбоніл)нікотина кислота (Приклад 197), 0,040 мл (28 ммоль) Et₃N і 33 мг (0,24 ммоль) куміламіну в 3 мл ДМФА. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш розводили водою й екстрагували EtOAc. EtOAc 2 рази промивали водою й один раз соляним розчином, потім висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи 103 мг твердої речовини. МС (ES) МН⁺: 616 для C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₅.

Приклади 199-200

Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 198, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|---|
| 199 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-іл)-4-[[1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл]-1,3-тіазол-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) | Приклад 156 і куміламін |
| 200 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-іл)-4-[[2-морфолін-4-ілетил)аміно]карбоніл]-1,3-тіазол-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) | Приклад 156 і (2-морфолін-4-ілетил)амін |

Приклад 201

Цис(±)-етил 5-(амінокарбоніл)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинат

Розчин 103 мг (0,17 ммоль) Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-[[1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл]ізонікотинату (Приклад 198) в 10 мл ТФК нагрівали при 40°C

протягом ночі й при 50°C протягом 6 годин. Розчинник видаляли й залишок розтирали в порошок з MeOH, одержуючи 62 мг білої твердої речовини. МС (ES) МН⁺: 498 для C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₅.

Приклад 202

Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 201, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|-------------|
| 202 | 5-тіазолкарбонова кислота, 4-(амінокарбоніл)-2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,5-дихлор-4-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фтор-1-піперидиніл]-, етиловий ефір | МС (ES) МН ⁺ :492 для C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ SE | Приклад 199 |

Приклад 203

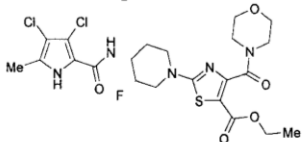
Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[[диметиламіно]карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат

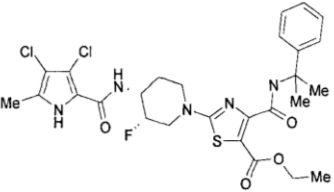
Розчин Цис(±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (0,062 г, 0,12 ммоль, Приклад 188), диметиламіну (0,06 мл, 2М розчин у ТГФ, Aldrich), НАТУ (0,05 г, 0,13 ммоль) і триетиламіну (0,018 мл, 0,13 ммоль) перемішували при кімнатній температурі до завершення за допомогою РХМС (близько 30

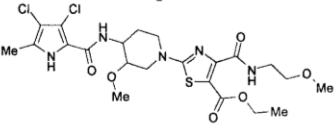
хв). Неочищену реакційну суміш повільно вливали у воду й отриманий білий осад фільтрували, промивали водою й висушували у вакуумі, одержуючи чистий продукт (0,028 г). МС (ES) МН⁺: 532 для C₂₁H₂₇Cl₂N₅O₅S; ЯМР: 1,20 (t, 3H) 1,76 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,78 (s, 3H) 2,93 (s, 3H) 3,29 (d, 1H) 3,36 (s, 3H) 3,39-3,43 (m, 1H) 3,55 (s, 1H) 3,91 (s, 1H) 4,15 (q, 2H) 4,29 (s, 2H) 7,15 (d, 1H) 12,14 (s, 1H).

Приклади 204-241

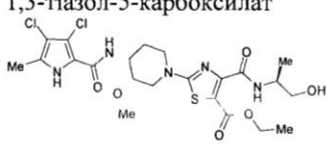
Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 203, із вказаних вихідних речовин (ВР)

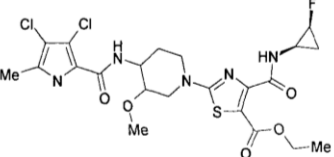
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|---------------------------------------|
| 204 | Цис(±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 574 для $C_{23}H_{29}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 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) | Приклад 188 і морфолін |
| 205 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{22}H_{26}Cl_2FN_5O_5S$; 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) | Приклад 189 і морфолін |
| 206 | Цис(±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(метоксиаміно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 188 і метоксиамін гідрохлорид |
| 207 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-[(метоксиаміно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 522 для $C_{19}H_{22}Cl_2FN_5O_5S$; 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) | Приклад 189 і метоксиамін гідрохлорид |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|-------------------------|
| 208 | Цис(±)-етил 2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 572 для $C_{24}H_{31}Cl_2N_5O_5S$; 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) | Приклад 188 і піперидин |
| 209 | етил 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{[(1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 622 для $C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_5S$; 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) | Приклад 190 і куміламін |
| 210 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-{[(1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 610 для $C_{27}H_{30}Cl_2FN_5O_4S$; 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, 1H) | Приклад 189 і куміламін |
| 211 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-[(метиламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 506 для $C_{19}H_{22}Cl_2FN_5O_4S$; 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) | Приклад 189 і метиламін |

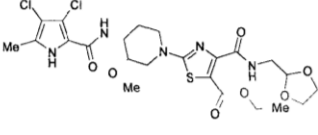
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|-----------------------------------|
| 212 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-гідроксіетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 548 для $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_6S$ | Приклад 188 і 2-аміноетанол |
| 213 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1-метил-1-фенілетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-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) | Приклад 191 і куміламін |
| 214 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(метиламіно)карбоніл}-1,3-тіазол-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) | Приклад 188 і метиламін |
| 215 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-метоксіетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-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) | Приклад 188 і (2-метоксіетил)амін |

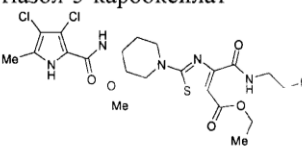
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|-------------------------------------|
| 216 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-гідрокси-1-метилетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 1,08 (d, 2H) 1,22 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,47 (d, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 3,99 (s, 1 H) 4,17 (q, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 12,17 (s, 1 H) | Приклад 188 і 2-амінопропан-1-ол |
| 217 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-гідроксипропіл)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 1,07 (d, 3 H) 1,21 (t, 3 H) 1,75 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,03 - 3,18 (m, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,41 (s, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,74 (s, 1 H) 3,98 (s, 1 H) 4,11 - 4,19 (m, 2 H) 4,19 (s, 1 H) 4,30 (s, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 8,33 - 8,43 (m, 1 H) 12,16 (s, 1 H) | Приклад 188 і 1-амінопропан-2-ол |
| 218 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(метиламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 518 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_5S$; ЯМР: 1,21 (s, 3 H) 1,74 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 3,17 (s, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,55 (s, 1 H) 3,98 (s, 1 H) 4,14 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 12,17 (s, 1 H) | Приклад 191 і метиламін гідрохлорид |
| 219 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-метоксіетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_6S$ | Приклад 191 і (2-метоксіетил)амін |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|---|
| 220 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[(1 <i>S</i>)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S | Приклад 191 і (2 <i>S</i>)-2-амінопропан-1-ол |
| 221 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[(1 <i>R</i>)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) МН ⁺ : 562 для C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S | Приклад 191 і [(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилетил]амін |
| 222 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[(2,2-дифторетил)аміно}карбоніл]-1,3-тіазол-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) | Приклад 188 і дифторетиламін |
| 223 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[[ізоксазол-3-іламіно]карбоніл]-1,3-тіазол-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) | Приклад 188 і ізоксазол-3-амін |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 224 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(3 <i>R</i>)-тетрагідрофуран-3-іламіно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 574 для $C_{23}H_{29}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 188 і (3 <i>R</i>)-тетрагідрофуран-3-амін 4-метилбензолсульфо нат |
| 225 | <i>Цис</i> (±)-етил 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропіл)аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{22}H_{26}Cl_2FN_5O_5S$; 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) | Приклад 188 і (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропана мін 4-метилбензолсульфо нат |
| 226 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилетил)аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 576 для $C_{23}H_{31}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 191 і [(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилетил)амін |
| 227 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[[проп-2-ін-1-іламіно]карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 542 для $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_5S$; 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) | Приклад 191 і пропаргіламін |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|---|
| 228 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 576 для $C_{23}H_{31}Cl_2N_5O_6S$ 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) | Приклад 191 і 2-аміно-2-метилпропан-1-ол |
| 229 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{22}H_{26}Cl_2FN_5O_5S$ 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 (s, 1 H) 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) | Приклад 191 і (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропана мін 4-метилбензолсульфонат |
| 230 | етил 4-{{[(1-ціаноциклопропіл)аміно]карбоніл}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 569 для $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_5S$ 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 (s, 1 H) 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) | Приклад 191 і 1-аміноциклопропанкарбонітрил |
| 231 | етил 4-{{[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 544 для $C_{22}H_{27}Cl_2N_5O_5S$ 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) | Приклад 191 і циклопропіламін |

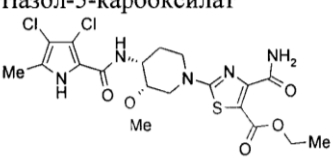
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|---|
| 232 | етил 4-{{(1-ціано-1-метилетил)аміно}карбоніл}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 571 для $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_5S$; ЯМР: 1,23 (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) | Приклад 191 і 2-аміно-2-метилпропаннітрил |
| 233 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1-(гідроксиметил)-2-метокси-2-оксоетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 606 для $C_{23}H_{29}Cl_2N_5O_8S$ 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) | Приклад 191 і метил серинат |
| 234 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-морфолін-4-ілетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 617 для $C_{25}H_{34}Cl_2N_6O_6S$; 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) | Приклад 191 і (2-морфолін-4-ілетил)амін |
| 235 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1,3-діоксолан-2-ілметил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 590 для $C_{23}H_{29}Cl_2N_5O_7S$ 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) | Приклад 191 і (1,3-діоксолан-2-ілметил)амін |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|---|
| 236 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 629 для $C_{26}H_{34}Cl_2N_6O_6S$ | Приклад 191 і 1-(3-амінопропіл)піролідин-2-он |
| 237 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[піридин-2-ілметил]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 595 для $C_{25}H_{28}Cl_2N_6O_5S$; 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) | Приклад 191 і (піридин-2-ілметил)амін |
| 238 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[2-(метилтіо)етил]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 578 для $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_5S_2$ | Приклад 191 і [2-(метилтіо |
| 239 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[1,3-оксазол-2-ілметил]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 585 для $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_6S$; 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) | Приклад 191 і 1-(1,3-оксазол-2-іл)метанамін гідрохлорид |
| 240 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[2-фторетил]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 550 для $C_{21}H_{26}Cl_2FN_5O_5S$; 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) | Приклад 191 і 2-фторетанамін гідрохлорид |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|--|
| 241 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 576 для $C_{23}H_{31}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 191 і 1-аміно-2-метилпропан-2-ол |

Приклади 242-245

Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 34, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|-------------|
| 242 | Цис(±)-етил 4-(амінокарбоніл)-2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 504 для $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ | Приклад 178 |
| 243 | етил 4-(амінокарбоніл)-2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 504 для $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ | Приклад 209 |
| 244 | етил 4-(амінокарбоніл)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 492 для $C_{18}H_{20}Cl_2FN_5O_4S$ | Приклад 210 |
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
| 245 | етил 4-(амінокарбоніл)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 504 для $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ 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) | Приклад 213 |

Приклад 246

Цис(±)-етил 2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(морфолін-4-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

До розчину етил 2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-форміл-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,15 г, 0,31 ммоль, Приклад 252) у метиленхлориді (20 мл) додавали триацетоксиборогидрид натрію (0,1 г,

0,47 ммоль) і морфолін (0,03 мл, 0,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі й спостерігали за допомогою РХМС. Після завершення реакції, реакційну суміш розводили 1 н. HCl і потім розподіляли з EtOAc/насич. бікарбонатом натрію. Після промивання соляним розчином, висушування за допомогою MgSO₄ і концентрування одержували тверду речовину. При здійсненні очищення на силікагелевій флеш-колонці (елюювання градієнтом 70-100%

EtOAc/CH₂Cl₂) одержували чистий продукт (0,091 г) МС (ES) M+H⁺: 560 для C₂₃H₃₁Cl₂N₅O₅S; ЯМР: 1,24 (t, 3H) 1,75 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,32 (s, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,52 (s, 2H) 3,54 (d, 4H) 3,65-3,75 (m, 2H) 3,76-3,86 (m, 2H) 3,93 (s, 1H) 4,18 (q, 2H) 4,27 (s, 1H) 7,16 (d, 1H) 12,16 (s, 1H).

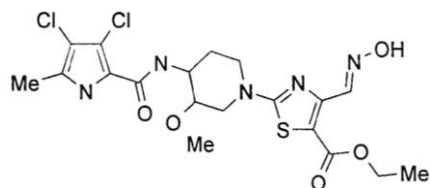
Приклади 247-249

Наступні Приклади готували за допомогою методики, описаної в Прикладі 246, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|------------------------------|
| 247 | Цис(±)-стил 4-[(трет-бутиламіно)метил]-2-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) M ⁺ : 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) | Приклад 252 і трет-бутиламін |
| 248 | Цис(±)-етил 2-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(піперидин-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) M ⁺ : 558 для C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ S | Приклад 252 і піперидин |
| 249 | етил 2-((3S,4R)-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(3-гідроксипіролідин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) M ⁺ : 560 для C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S | Приклад 252 і піролідин-3-ол |

Приклад 250

Цис(±)-етил 2-(4-[(3,4-Дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(Е)-(гідроксиіміно)метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат



Розчин Цис(±)-етил 2-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-форміл-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,10 г, 0,2 ммоль, Приклад 252), ацетату натрію (0,041 г,

0,5 ммоль) і гідрохлориду гідроксиаміну (0,028 г, 0,4 ммоль) нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в абсолютному етанолі протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури етанол видаляли при зниженому тиску, потім розподіляли між EtOAc/H₂O, висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (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).

Приклади 251

Наступний Приклад готували за допомогою методики, описаної в Прикладі 250, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 251 | етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(<i>E</i>)-(метоксііміно)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 518 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_5S$; ЯМР: 1,25 (t, 3 H) 1,76 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,30 - 3,32 (m, 2 H) 3,35 - 3,39 (m, 3 H) 3,57 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,04 (s, 1 H) 4,19 - 4,25 (m, 2 H) 4,25 - 4,33 (m, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H) | Приклад 252 і метоксиламін гідрохлорид |

Приклад 252

Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-форміл-1,3-тіазол-5-карбоксилат

До розчину Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,63 г, 1,3 ммоль, Приклад 143) у метиленхлориді додавали періодидан Десс-Мартина (0,61 г, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакція завершувалася. Неочищену реакційну суміш промивали водою (x2) і соляним розчином, потім висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували до мінімального об'єму метиленхлориду, потім його відразу наносили на силікагелеву флеш-колонку (елюювання градієнтом до 1:1 $EtOAc$ в CH_2Cl_2). Очищені фракції концентрували, одержуючи прозору, жовту тверду речовину (0,56 г). ЯМР: 1,29 (t, 3H) 1,75 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,38 (s, 4H) 3,44 (s, 1H) 3,57 (s, 1H) 4,03 (d, 1H) 4,22-4,35 (m, 4H) 7,15 (d, 1H) 10,31 (s, 1H) 12,16 (s, 1H).

Приклад 253

етил 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(диформетил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Діетиламінотрифторид сірки (0,03 мл, 0,22 ммоль) додавали до розчину етил 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-форміл-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,10 г, 0,2 ммоль, Приклад 252) у метиленхлориді. Реакція завершувалася після охолодження в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш промивали водою (x3) і соляним розчином (x1), висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину, з якої, після розтирання в порошок, одержували прозору білу тверду речовину (0,021 г). МС (ES) $M+H$: 511 для $C_{19}H_{22}Cl_2F_2N_4O^4S$; ЯМР: 1,26 (t, 3H) 1,75 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 3,43 (s, 1H) 3,56 (s, 1H) 3,96 (s, 1H) 4,25 (s, 1H) 4,36 (s, 2H) 7,16 (s, 1H) 7,31 (s, 1H) 12,17 (s, 1H).

Приклад 254

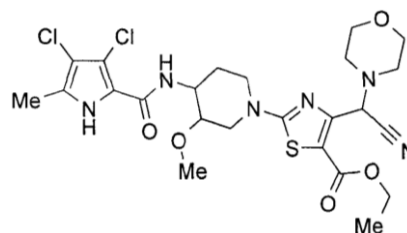
етил 4-(азидометил)-2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

До суспензії етил 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-

тіазол-5-карбоксилату (0,10 г, 0,2 ммоль, Приклад 143) у безводному толуолі додавали дифенілфосфорилазид (0,053 мл, 0,24 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0° і повільно додавали DBU. Після перемішування при 0° протягом 30 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Двофазну реакційну суміш промивали водою (x3), 1 н. HCl (x1), соляним розчином (x1), висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували (0,048 г). МС (ES) $M+H$: 516 для $C_{19}H_{23}Cl_2N_7O_4S$.

Приклад 255

Цис(±)-етил 4-[ціано(морфолін-4-іл)метил]-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-3-карбоксилат



Розчин ціаніду натрію (0,011 г, 0,22 ммоль) і морфоліну (0,018 мл, 0,21 ммоль) у воді (5 мл) охолоджували до 0°. Повільно додавали 1 н. HCl (0,22 мл, 0,22 ммоль). Після нагрівання до кімнатної температури, додавали розчин Цис(±)-етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-форміл-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,10 г, 0,2 ммоль, Приклад 252) у метанолі (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом шести тижнів реакція завершувалася. Реакційну суміш концентрували для видалення метанолу й залишок розводили водою й екстрагували $EtOAc$ (x3), промивали соляним розчином (x1), висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи жовтогарячу тверду речовину (0,055 г). МС (ES) $M+H$: 585 для $C_{24}H_{30}Cl_2N_6O_5S$.

Приклад 256

етил 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[[2-(метилсульфоніл)етил]аміно]карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

м-CPBA (0,091 г, 0,37 ммоль) додавали до охолодженого розчину етил 2-((3*S*,4*R*)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-

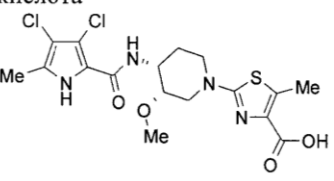
метоксипіперидин-1-іл)-4-([2-(метилтіо)етил]аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,107 г, 0,18 ммоль, Приклад 238) у метиленхлориді. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш промивали насич. бікарбонатом натрію (x3), висушували за допомогою $MgSO_4$, і концентрували, одержуючи білу тверду речовину (0,092 г). МС (ES) $M+H$: 610 для $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_7S_2$; ЯМР: 1,21 (q,

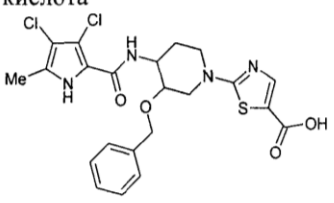
3H) 1,66-1,80 (m, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 3,29 (s, 4H) 3,36 (s, 3H) 3,51-3,62 (m, 3H) 3,99 (s, 1H) 4,17 (q, 2H) 4,28 (s, 2H) 7,15 (d, 1H) 8,72 (t, 1H) 12,17 (s, 1H).

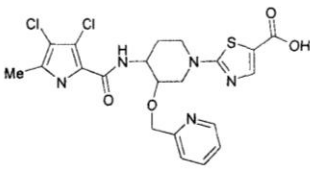
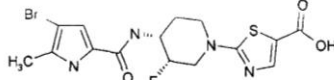
Приклади 257-381

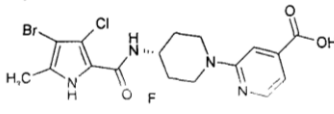
Наступні Приклади синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного в прикладі 35, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|---|-----|------------|
| 257 | Цис(±)-2-{4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-[(метилсульфініл)метил]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 89 |

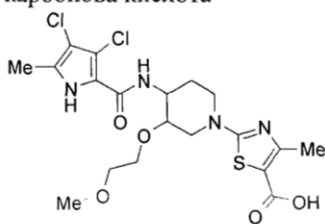
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-----|------------|
| 258 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-[[метилсульфоніл)метил]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,71 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 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 | Приклад 90 |
| 259 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 91 |
| 260 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-метил-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 92 |
| 261 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-5-[(метоксііміно)метил]-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 94 |
| 262 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 93 |
| 263 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл)аміно}-3-(метилтіо)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 95 |

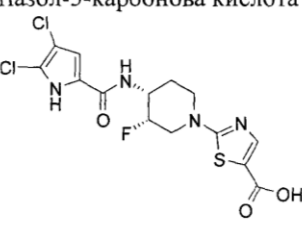
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|---------------------------|
| 264 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,70 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 3,30-3,45 (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 | Приклад 96 |
| 265 | <i>Цис</i> (±)-2-(3-(бензилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 97 |
| 266 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 98 |
| 267 | <i>Транс</i> (±)-2-(3-(бензилокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 99 і Бензилбромід |
| 268 | <i>Транс</i> (±)-2-(3-(алілокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 99 і алілбромід |
| 269 | <i>Транс</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-гідроксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 99 |

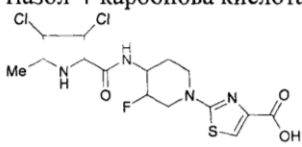
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|---------------------------------|
| 270 | Транс(±)2-[4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(піридин-2-ілметокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | 1,74 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,79 (m, 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 | Приклад 99 і 2-хлорметилпіридин |
| 271 | 2-((3S,4R)-4-{{[(3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 100 |
| 272 | 2-((3S,4R)-4-{{[(3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 101 |
| 273 | 2-((3S,4R)-4-{{[(3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 102 |
| 274 | 2-((3S,4R)-4-{{[(3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинова 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 | Приклад 108 |
| 275 | 2-((3S,4R)-4-{{[(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 103 |

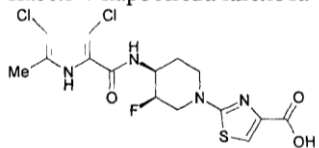
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-----|-------------|
| 276 | 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинава кислота | 1,72 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 3,10 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,86 (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 | Приклад 109 |
| 277 | 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 104 |
| 278 | 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 105 |
| 279 | 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 107 |
| 280 | 2-((3S,4R)-4-{{(4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинава 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 | Приклад 106 |
| 281 | Цис(±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(2-метоксietокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 110 |

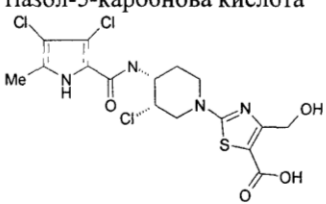
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|---|-----|-------------|
| 282 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота | 1,74-1,80 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,25-3,42 (піки перекриваються із 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 | Приклад 111 |
| 283 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]ізонікотинава 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 (піки перекриваються із 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 | Приклад 113 |
| 284 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]-1,3-бензотіазол-7-карбонова кислота | 1,79-1,75 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,27-3,45 (піки перекриваються із 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 | Приклад 114 |
| 285 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-іл]-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,70-1,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,39(s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, схований під піком води), 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 | Приклад 112 |

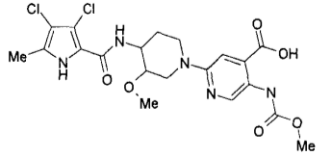


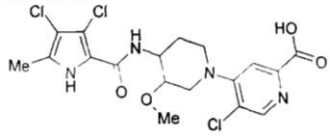
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|---|-----|-------------|
| 286 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,62-1,76 (m, 1H), 1,85-2,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,75 (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 | Приклад 115 |
| 287 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 116 |
| 288 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,68-1,74 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,30-3,54 (піки сховані під піком води), 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 | Приклад 117 |
| 289 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,69-1,74 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H, схований під піком води), 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 | Приклад 118 |
| 290 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | 1,64-1,74 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H, схований під піком води), 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 | Приклад 119 |

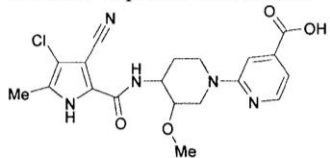
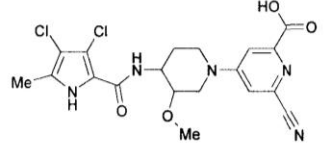
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|-------------|
| 291 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(2-гідроксипропокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 0,95 (d, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,19-3,36 (m, 6H, широкі піки), 3,61-3,67 (m, 3H), 3,94-4,30 (m, складно інтегрувати, тому що піки сховані під піком води), 7,16 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 12,11 (s, 1H) | 477 | Приклад 120 |
| 292 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(2-метоксипропокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 0,96 (d, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,28-3,67 (складно інтегрувати, тому що піки сховані під піком води), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,20-4,45 (m, 2H), 7,12(d, 1H), 7,72(s, 1H), 12,15 (s, 1H) | 491 | Приклад 121 |
| 293 | 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 123 |
| 294 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 122 |
| 295 | <i>Цис</i> (±)2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 124 |
| 296 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 125 |

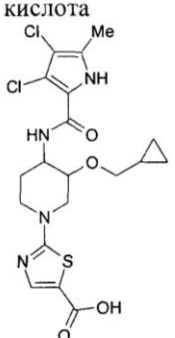
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|---|-----|-------------|
| 297 | <i>Цис</i> (±) 2-(4-[[4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,47 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 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 | Приклад 126 |
| 299 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 128 |
| 300 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 129 |
| 301 | 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 130 |
| 302 | <i>Цис</i> (±)2-(3-хлор-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 131 |
| 303 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-3-[(<i>E</i>)-(метоксііміно)метил]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 132 |

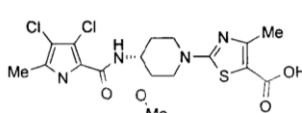
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|---|
| 304 | <i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)[1,3]тіазоло[4,5- <i>b</i>]піридин-7-карбонова кислота | 1,82(m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,43(t, 1H), 7,72 (t, 2H), 12,23 (s, 1H) | 489 | Приклад 133 |
| 305 | <i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 134 |
| 306 | <i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 135 |
| 307 | <i>Цис</i> (±)-2-(3-хлор-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 136 |
| 308 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-гідроксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Проміжна сполука 131 і 2-бром-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат |
| 309 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-нітроізонікотинова 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 | Приклад 137 |

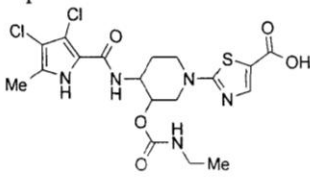
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|------|-------------|
| 310 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-[(метоксикарбоніл)аміно]ізонікотинова кислота  | 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,4-2,5 (m), 3,0-3,2 (m 2H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m 1H), 3,6 (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 | Приклад 195 |
| 311 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-[(метилсульфоніл)аміно]ізонікотинова кислота | 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 | Приклад 196 |
| 312 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метилпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 138 |
| 313 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-2-метилпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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; | Приклад 139 |
| 314 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-6-метилізонікотинова кислота | 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 | Приклад 140 |

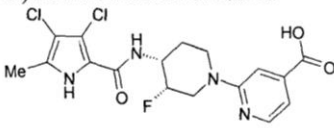
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|---|-----|------------------------------------|
| 315 | Цис(±)-5-хлор-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2-карбонова кислота  | ЯМР: 1,8, (m, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 12,1 (s, 1H), 12,4 (s, широкий, 1H). | 461 | Приклад 141 |
| 316 | 2-((3S,4R)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 142 і Проміжна сполука 215 |
| 317 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 143 |
| 318 | Цис(±)-2-(4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 144 |
| 319 | Цис(±)-2-(4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 145 |

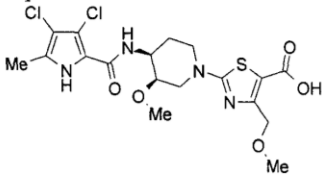
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|-------------|
| 320 | Цис(±)-2-(4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | ЯМР: 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 3,0-3,7 (m), 4,2 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 12,6 (s, 1H), 13,5 (s, 1H). | 418 | Приклад 146 |
| 322 | 2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-бензотіазол-7-карбонова 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 | Приклад 148 |
| 323 | 2-((3S,4R)-4-{{(4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинова 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 | Приклад 149 |
| 324 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-(морфолін-4-іл)карбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 150 |
| 325 | Цис(±)-6-ціано-4-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2-карбонова 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 | Приклад 151 |

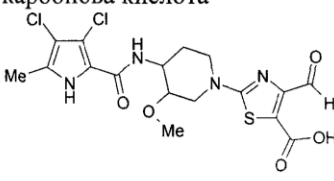
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|---|-----|-------------|
| 326 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | ЯМР: 1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 7,35(d, 1H), 7,8 (s, 1H), 12,6 (s, 1H) 12,7 (s, 1H). | 421 | Приклад 155 |
| 327 | 4-ацетил-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 157 |
| 328 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 158 |
| 329 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)тієно[2,3- <i>d</i>][1,3]тіазол-6-карбонова 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 | Приклад 159 |
| 330 | <p><i>Cis</i>(±)-2-(3-(циклопропілметокси)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно} піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 160 |

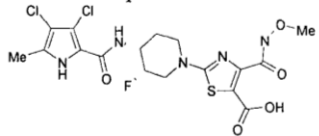
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|---|----------|-------------|
| 331 | 2-[4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(1,3-тіазол-2-илметокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,80 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,40 (d, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,33 (td, 1H), 4,46 (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 | Приклад 161 |
| 332 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-етоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 162 |
| 333 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-етоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 (перекривання m, 3H); 4,55 (s, 2H); 6,64 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 12,16 (s, 1H). | 435, 437 | Приклад 163 |
| 334 | 2-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,83 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,32 (m, перекривання водою); 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 | Приклад 165 |
| 335 | 2-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота Хіральна  | 1,72 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 3,26-3,35 (m перекривання з водою, 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 | Приклад 166 |
| 337 | <i>Транс</i> (±)2-[4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,89 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 3,24-3,70 (m, 11H [під піком 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 | Приклад 167 |

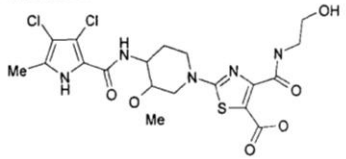
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-----|-------------|
| 338 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,79 (dq, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,21-3,42 (m, 6H), 3,49-3,72 (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 | Приклад 168 |
| 339 | <i>Цис</i> (±)-2-[4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,51 (dq, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,23-3,56 (m, 10H [під піком 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 | Приклад 169 |
| 340 | 2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-{{(етиламіно)карбоніл}окси}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 [під піком 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 | Приклад 172 |
| 341 | 2-(3-{{(аліламіно)карбоніл}окси}-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 173 |
| 342 | <i>Цис</i> (±)-4-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метокси)піперидин-1-іл)піридин-2-карбонова 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 | Приклад 177 |

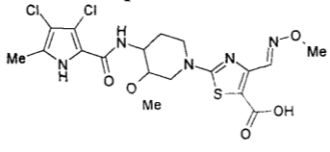
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|---|-----|-------------|
| 343 | <i>Cis</i> (±)-4-(амінокарбоніл)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,74 (s, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 4,01 (s, 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 | Приклад 242 |
| 344 | 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)піридин-2-карбонова 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 | Приклад 174 |
| 345 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)ізонікотинава 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, 1 H) 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 | Приклад 179 |
| 346 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 180 |
| 347 | 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова 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, 1 H) 8,08 - 8,22 (m, 2 H) 12,15 (s, 1 H) | 465 | Приклад 181 |
| 348 | <i>Cis</i> (±)-2-(4-{{(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинава 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 | Приклад 182 |

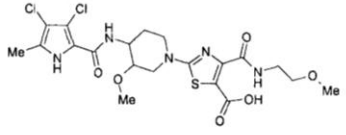
| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|-------------|
| 349 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,68 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,33 (m, 5 H) 3,48 (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 | Приклад 183 |
| 350 | 2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 184 |
| 351 | <i>Цис</i> (±)-4-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)піридин-2,6-дикарбонова 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 | Приклад 185 |
| 352 | 4-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-2-карбонова 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 | Приклад 187 |
| 353 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4,5-дикарбонова 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 | Приклад 175 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-----|-------------|
| 354 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4,5-дикарбонова 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 | Приклад 176 |
| 355 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-форміл-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 252 |
| 356 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[[диметиламіно]карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 203 |
| 357 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 204 |
| 358 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 205 |
| 359 | трифторацетат <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[[метоксіаміно]карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти | 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 | Приклад 206 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-----|-------------|
| 360 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-[(метоксіаміно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 207 |
| 361 | <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксіпіперидин-1-іл)-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 208 |
| 362 | 4-(амінокарбоніл)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксіпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 243 |
| 363 | 4-(амінокарбоніл)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 244 |
| 364 | трифторацетат <i>Цис</i> (±)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксіпіперидин-1-іл)-5-[[2-гідроксіетил]аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-4-карбоної кислоти (сіль) | 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 | Приклад 212 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|--|-----|-------------|
| 365 | Цис(±)-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[[2-гідроксіетил)аміно]карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 212 |
| 366 | 2-((3S,4R)-4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-іл)-5-[(метиламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-4-карбонова 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 | Приклад 211 |
| 367 | 2-((3S,4R)-4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-іл)-4-[(метиламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 211 |
| 368 | Цис(±)-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(гідроксііміно)метил]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 355 |
| 369 | Цис(±)-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(метиламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 214 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|---|-----|-------------|
| 370 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(E)-(метоксиіміно)метил]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | 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 | Приклад 251 |
| 371 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(морфолін-4-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 246 |
| 372 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(дифторметил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 253 |
| 373 | Цис(±)-4-[(трет-бутиламіно)метил]-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,26 (s, 9 H) 1,72 (s, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,32 (m, 3H) 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 | Приклад 247 |
| 374 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-гідрокси-1-метилетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 216 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|---|-----|-------------|
| 375 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-метоксиетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | 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 | Приклад 215 |
| 376 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-{{(2-гідроксипропіл)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота | 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 | Приклад 217 |
| 377 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-гідроксипропіл)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 217 |
| 378 | Цис(±)-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(піперидин-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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 | Приклад 248 |
| 379 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота | 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 | Приклад 192 |

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|-------------|
| 380 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(3-гідроксипіролідин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 249 |
| 381 | 4-[[1-карбоксициклопропіл)аміно]карбоніл]-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 402 |

Приклад 382

Цис(±)-5-(амінокарбоніл)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Розчин 55 мг (23 ммоль) Цис(±)-3,4-дихлор-N-[3-метоксипіперидин-4-іл]-5-метил-1*H*-пірол-2-карбоксаміду (Проміжна сполука 50), 55 мг (0,23 ммоль) етил 5-(амінокарбоніл)-2-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилату (Проміжна сполука 220) і 33 мг (0,23 ммоль) K₂CO₃ в 3 мл NMP нагрівали при 150°C протягом 1 години на мікрохвильовому реакторі. Додавали воду (0,1 мл) і суміш нагрівали при 150°C додатково протягом години. Розчин розводили водою й підкисляли за допомогою 1 н. HCl, потім два рази екстрагували за допомогою EtOAc. EtOAc екстракти промивали соляним розчином, висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи тверду речовину, яку розтирали в порошок з MeOH, одержуючи 41 мг білої твердої речовини. МС (ES) МН⁺: 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).

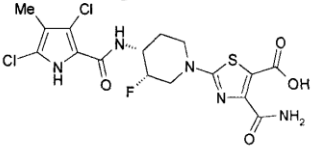
Приклад 383

Цис(±)-5-(амінокарбоніл)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинова кислота

Суміш 85 мг (0,17 ммоль) Цис(±)-етил 5-(амінокарбоніл)-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинату (Приклад 198) і 86 мг (0,50 ммоль) Ba(OH)₂ в 3 мл MeOH і 2 мл води нагрівали при 120°C протягом 1 години. Суміш підкисляли приблизно до pH=4 за допомогою 1 н. HCl і чотири рази екстрагували за допомогою EtOAc. EtOAc концентрували й залишок очищали шляхом ВТРХ із оберненою фазою (20-40% CH₃CN градієнт у воді з 0,1% ТФК), одержуючи 8 мг продукту у вигляді білої твердої речовини. 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).

Приклади 384-385

Наступні Приклади синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного в прикладі 383, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|---|---|---|-----------------------|
| 384 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-4-{{(2-морфолін-4-ілетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова 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) MH^+ : 577 для $C_{22}H_{27}Cl_2FN_6O_5S$ | Проміж на сполука 138 |
| 385 | 4-(амінокарбоніл)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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) MH^+ : 464 для $C_{16}H_{16}Cl_2FN_5O_4S$ | Приклад 202 |

Приклад 386

2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-((метиламіно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

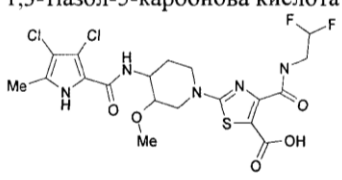
До суспензії/розчину етил 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-((метиламіно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,078 г, 0,15 ммоль, Приклад 218) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид барію (0,052 г, 0,30 ммоль) і воду (0,5 мл). Після перемішування протягом декількох годин реакція завершувалася. Реакційну суміш підкисляли за

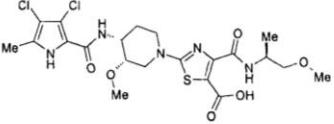
допомогою 1 н. HCl і після цього концентрували для видалення метанолу. Залишок екстрагували EtOAc (x3), висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи білу тверду речовину (0,059 г). МС (ES) $M+H^+$: 490 для $C_{18}H_{21}Cl_2N_5O_5S$; ЯМР: 1,76 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,86 (s, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,56 (s, 2H) 4,02 (s, 1H) 4,27 (s, 2H) 4,40 (s, 1H) 7,15 (s, 1H) 9,38 (s, 1H) 12,15 (s, 1H).

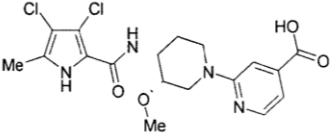
Приклади 387-412

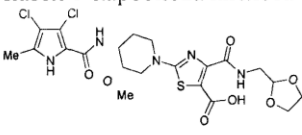
Наступні Приклади готували за допомогою методики, описаної в Прикладі 386, із вказаних вихідних речовин (ВР).

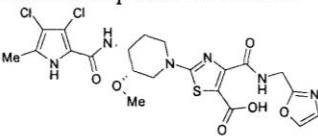
| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|-------------|
| 387 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-((2-метоксietил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 1,72 (s, 2H) 2,18 (s, 3H) 3,24 (s, 3H) 3,36 (s, 3H) 3,51 (s, 2H) 3,84 (s, 2H) 4,15 (s, 2H) 7,15 (s, 1H) 12,16 (s, 1H) 13,18 (s, 1H) | Приклад 219 |
| 388 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-((1 <i>S</i>)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_6S$; ЯМР: 1,19 (s, 3H) 1,77 (s, 2H) 2,19 (s, 3H) 3,38 (s, 3H) 3,47 (s, 3H) 3,58 (s, 1H) 4,04 (s, 1H) 4,29 (s, 2H) 4,91 (s, 1H) 7,18 (s, 1H) 8,79 - 8,94 (m, 1H) 12,16 (s, 1H) | Приклад 220 |
| 389 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-((1 <i>R</i>)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_6S$ | Приклад 221 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|-------------|
| 390 | <p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{[(2,2-дифторетил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота</p>  | <p>МС (ЕS) MH^+: 540 для $C_{19}H_{21}Cl_2F_2N_5O_5S$; 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)</p> | Приклад 222 |
| 391 | <p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-[(ізоксазол-3-іламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота</p> | <p>МС (ЕS) 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)</p> | Приклад 223 |
| 392 | <p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{[(3<i>R</i>)-тетрагідрофуран-3-іламіно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота</p> | <p>МС (ЕS) 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)</p> | Приклад 224 |
| 393 | <p><i>Цис</i>(±)-2-(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-фторциклопропіл]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота</p> | <p>МС (ЕS) 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)</p> | Приклад 225 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|-------------|
| 394 | 4-(азидометил)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- {[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> - пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3- метоксипіперидин-1-іл)-1,3- тіазол-5-карбонова 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) | Приклад 254 |
| 395 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- метил-1 <i>H</i> -пірол-2- іл)карбоніл]аміно}-3- метоксипіперидин-1-іл)-4- ($\{[(1S)-2-метокси-1-метилетил]аміно\}$ карбоніл)- 1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | МС (ES) MH^+ : 548 для $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 226 |
| 396 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- метил-1 <i>H</i> -пірол-2- іл)карбоніл]аміно}-3- метоксипіперидин-1-іл)-4- [(проп-2-ін-1- іламіно)карбоніл]-1,3-тіазол-5- карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 514 для $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_5S$; 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) | Приклад 227 |
| 397 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- метил-1 <i>H</i> -пірол-2- іл)карбоніл]аміно}-3- метоксипіперидин-1-іл)-4- $\{[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно\}$ карбоніл}- 1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 548 для $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 228 |
| 398 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4- метил-1 <i>H</i> -пірол-2- іл)карбоніл]аміно}-3- метоксипіперидин-1-іл)-4- $\{[(3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно\}$ карбоніл}-1,3-тіазол- 5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 546 для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 224 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|--|-------------|
| 399 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропіл]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{22}Cl_2FN_5O_5S$; 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) | Приклад 229 |
| 400 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)ізонікотинова кислота  | МС (ES) MH^+ : 427 для $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O_4$ 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) | Приклад 193 |
| 401 | 4-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 516 для $C_{20}H_{23}Cl_2N_5O_5S$; 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) | Приклад 231 |
| 402 | 1-({[2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-5-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}аміно)циклопропанкарбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 574 для $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_7S$; | Приклад 230 |
| 403 | 4-{{(1-карбокси-2-гідроксіетил)аміно}карбоніл}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 564 для $C_{20}H_{23}Cl_2N_5O_8S$; 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) | Приклад 233 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|-------------|
| 404 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-морфолін-4-ілетил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 589 для $C_{23}H_{30}Cl_2N_6O_6S$; 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) | Приклад 234 |
| 405 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(1,3-діоксолан-2-ілметил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | МС (ES) MH^+ : 562 для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_7S$; 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) | Приклад 235 |
| 406 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(піридин-2-ілметил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 567 для $C_{23}H_{24}Cl_2N_6O_5S$; 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) | Приклад 237 |
| 407 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 601 для $C_{24}H_{30}Cl_2N_6O_6S$; 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) | Приклад 236 |
| 408 | Цис(±)-4-[[ціано(морфолін-4-іл)метил]-2-(4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 557 для $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$; 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) | Приклад 255 |

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|-------------|
| 409 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{2-(метилсульфоніл)етил]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 582 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_7S_2$ 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) | Приклад 256 |
| 410 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{1,3-оксазол-2-ілметил]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | МС (ES) MH^+ : 557 для $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_6S$ 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) | Приклад 239 |
| 411 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{2-фторетил]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 522 для $C_{19}H_{22}Cl_2FN_5O_5S$ 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, $J=8,29$ Гц, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 12,29 (s, 1 H) 16,19 (s, 1 H) | Приклад 240 |
| 412 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{2-гідрокси-2-метилпропіл]аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 548 для $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_6S$ 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) | Приклад 241 |

Приклад 413

4-{{(1-ціаноциклопропіл)аміно}карбоніл}-2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

До розчину етил 4-{{(1-ціаноциклопропіл)аміно}карбоніл}-2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (0,09 г, 0,16 ммоль, Приклад 230) у метанолі (2 мл) додавали карбонат калію (0,022 г, 0,16 ммоль) і воду (0,5 мл). Після нагрівання під впливом мікрохвиль протягом 30 хвилин при 80°, реакція завершувалася відповідно до

аналізу за допомогою РХМС. Реакційну суміш розводили водою й підкисляли за допомогою 1 н. HCl. Після концентрування для видалення метанолу, отриманий білий осад фільтрували, промивали водою й висушували (0,071 г). МС (ES) $M+H^+$: 541 для $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_5S$; ЯМР: 1,33-1,41 (m, 2H) 1,64 (s, 2H) 1,75 (s, 2H) 2,19 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 3,43 (s, 1H) 3,57 (s, 1H) 4,08 (s, 1H) 4,27 (d, 2H) 4,40 (s, 1H) 7,16 (d, 1H) 9,87 (s, 1H) 12,17 (s, 1H).

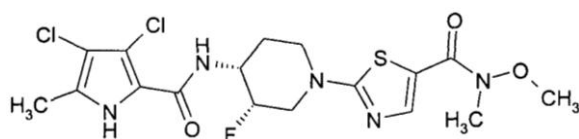
Приклад 414

Наступний Приклад готували за допомогою методики, описаної в Прикладі 413, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|-------------|
| 414 | 4-{{(1-ціано-1-метилетил)аміно}карбоніл}-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | МС (ES) MH^+ : 543 для $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$; 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) | Приклад 232 |

Приклад 415

2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-*N*-метокси-*N*-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід



2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (10 мг, 0,024 ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (10 мл), додавали НАТУ (9,1 мг, 0,024 ммоль), триетиламін (7,27 мг, 0,072 ммоль) і *N*,*O*-диметилгідроксіамін (4,65 мг, 0,048 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім вливали в холодну воду (30 мл), осад фільтрували, промивали водою й збирали у вигляді бажаного продукту (не зовсім біла тверда речовина, 10 мг).

МС (ESP): 465 (MH^+) для $C_{17}H_{20}Cl_2FN_5O_3S$

ЯМР ($CDCl_3$) δ : 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).

Наступну сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 415 із Прикладу 334 і *N*-метоксіамінгідрохлориду.

Приклад 416

2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-*N*-метокси-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід

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, схований під піком води), 3,35 (s, 3H), 3,50-3,55 (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)

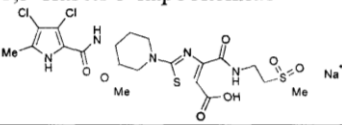
Приклад 417

натрій 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-метоксіетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Гідроксид натрію (0,056 мл, 0,056 ммоль, Acros 1 н.) додавали до суспензії 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-метоксіетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (0,03 г, 0,056 ммоль, Приклад 387) у метанолі (5 мл). Після перемішування протягом п'яти хвилин реакційна суміш ставала гомогенною. Реакційну суміш концентрували й отримали білу тверду речовину висушували протягом ночі (0,030 г). МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{24}Cl_2N_5O_6SNa$; ЯМР: 1,73 (s, 2H) 2,19 (s, 3H) 3,24 (s, 3H) 3,32 (s, 2H) 3,36 (s, 3H) 3,51 (s, 1H) 3,84 (s, 1H) 4,22 (d, 2H) 7,17 (d, 1H) 12,17 (s, 1H) 13,26 (s, 1H).

Приклади 419-423

Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 417, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|-------------|
| 419 | натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилетил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-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) | Приклад 395 |
| 420 | натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(1 <i>S</i>)-2-метокси-1-метилетил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 582 для $C_{20}H_{24}Cl_2N_5O_7S_2Na$ 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) | Приклад 409 |
| 421 | натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[(1,3-оксазол-2-ілметил)аміно]карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 556 для $C_{21}H_{21}Cl_2N_6O_6SNa$ 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) | Приклад 410 |
| 422 | натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фторциклопропіл]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{20}H_{21}Cl_2FN_5O_5SNa$ | Приклад 399 |
| 423 | Натрій-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 435,437 для $C_{16}H_{17}Cl_2FN_4O_3S$; 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) | Приклад 42 |

Приклад 424

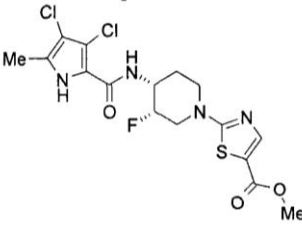
N-етилетанамін 2-((3*S*,4*R*)-4-{{[(3,4-Дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-метоксіетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Діетиламін (0,0058 мл, 0,056 ммоль, Aldrich) додавали до суспензії 2-((3*S*,4*R*)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-

метоксипіперидин-1-іл)-4-{{(2-метоксіетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-5-карбоневой кислоти (0,03 г, 0,056 ммоль, Приклад 387) у метанолі (5 мл). Після перемішування протягом п'яти хвилин, додавали метиленхлорид поки розчин не ставав гомогенним. Реакційну суміш концентрували й отриману тверду речовину висушували протягом ночі (0,024 г). МС (ES) MH^+ : 534 для $C_{24}H_{37}Cl_2N_6O_6S$; ЯМР: 1,16 (t, 3H) 1,74 (s, 2H)

2,19 (s, 3H) 2,91 (q, 3H) 3,25 (s, 3H) 3,32 (s, 4H)
3,37 (s, 3H) 3,42 (d, 2H) 3,53 (s, 1H) 3,94 (s, 1H)
4,22 (s, 2H) 7,17 (d, 1H).

Приклад 425
Наступну сполуку синтезували відповідно до
методики, описаної для Прикладу 424.

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|------------|
| 425 | <i>N</i> -етилетанаміній -2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 435,437 для $C_{16}H_{17}Cl_2FN_4O_3S$; 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) | Приклад 42 |

Приклад 426

Калій 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-Дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Водний розчин гідроксиду калію (0,1 М, 4,75 мл, 0,475 ммоль) додавали до розчину 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (Приклад 42, 200 мг, 0,475 ммоль) у метанолі (35 мл). Суміш перемішували протягом 1 години й після цього концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену сіль (230 мг). Сіль розчиняли в ацетоні/воді (50 мл; 48:2) і ацетон повільно додавали до перемішуваної суміші доти, поки вона не ставилася каламутною. Продовжували перемішувати й додатково додавали ацетон дуже повільно протягом 20 хв. Суміш зберігали при 4°C протягом ночі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації й висушували на повітрі протягом 24 годин, одержуючи сіль (160 мг).

МС (ESP): 421 (M+H) для $C_{15}H_{15}Cl_2FN_4O_3S$

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) 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).

Приклад 427

1,3-дигідроксид-2-(гідроксиметил)пропан-2-аміній 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-

пірол-2-іл)карбоніл}аміно)-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Трометамін (43 мг, 0,36 ммоль), 2-((3*S*,4*R*)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (Приклад 42, 150 мг, 0,36 ммоль), метанол (50 мл) і воду (5 мл) об'єднували й перемішували при 60°C доти, поки суміш не перетворювалася в гомогенний розчин (30 хв). Суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували при зниженому тиску. Неочищену сіль (80 мг) розчиняли в етилацетаті/ метанолі (8 мл; 50:50) і етилацетат повільно додавали до перемішуваного розчину доти, поки він не ставав каламутним. Продовжували перемішувати й до суміші повільно додатково додавали етилацетат (~15 мл). Суміш зберігали при 4°C протягом ночі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації й висушували на повітрі протягом 24 годин, одержуючи сіль (64 мг).

МС (ESP): 421 (M+H) для $C_{15}H_{15}Cl_2FN_4O_3S$

1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) 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).

Приклад 428

Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 1, з вихідних речовин (ВР), вказаних у нижчеподаній таблиці.

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|----------------------|
| 428 | метил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(4-хлор-3-фтор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ESP): 419 (MH^+) для $C_{16}H_{17}Cl_2N_4O_3S$ 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 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); ^{19}F -ЯМР ($CDCl_3$) δ : -158(s) | Проміжна сполука 261 |

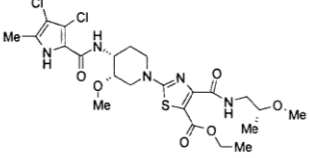
Приклад 429

Наступні Приклади синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного в прикладі 35, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|--|-----|-------------|
| 429 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(4-хлор-3-фтор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 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); ¹⁹ F-ЯМР (CDCl ₃) δ: -158(s)ppm | 405 | Приклад 428 |

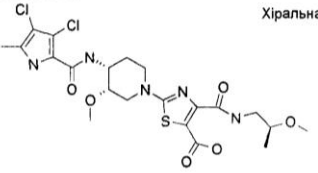
Приклад 430-433

Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 1, з вихідних речовин (ВР), вказаних у нижчеподаній таблиці.

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|--|---|
| 430 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[(2 <i>R</i>)-2-метоксипропіл]аміно} карбоні л)-1,3-тіазол-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) | Приклад 191 і Проміжна сполука 1725-162 |
| 431 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[(2 <i>S</i>)-2-метоксипропіл]аміно} карбоні л)-1,3-тіазол-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) | Приклад 191 і (2 <i>S</i>)-2-метоксипропан-1-амін гідрохлорид (1725-163) |
| 432 | Етил 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-{{[(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилетил]аміно} карбоні л)-1,3-тіазол-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) | Приклад 191 і (2 <i>R</i>)-1-метоксипропан-2-амін гідрохлорид (1725-177) |
| 433 | Цис(±)-метил 2-(3-азидо-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно} піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-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). | Проміжна сполука 272 і метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат |

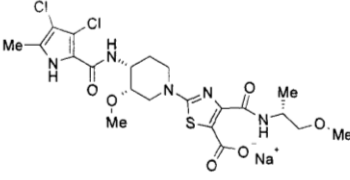
Приклади 434-437

Наступні Приклади синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного в прикладі 35, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр. | Сполука | ЯМР | m/z | ВР |
|-----|--|---|-----|-------------|
| 434 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(2 <i>R</i>)-2-метоксипропіл]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 430 |
| 435 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(2 <i>S</i>)-2-метоксипропіл]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | 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 | Приклад 431 |
| 436 | 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[(1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилетил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 432 |
| 437 | <i>Цис</i> (±)-2-(3-азидо-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова 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 | Приклад 433 |

Приклади 438-440

Наступні Приклади одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 417, із вказаних вихідних речовин (ВР)

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|-------------|
| 438 | натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2 <i>R</i>)-2-метоксипропіл)аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 547 для $C_{21}H_{26}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 434 |
| 439 | Натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((2 <i>S</i>)-2-метоксипропіл)аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 547 для $C_{21}H_{26}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 435 |
| 440 | Натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-(((1 <i>R</i>)-2-метокси-1-метилетил)аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 547 для $C_{21}H_{26}Cl_2N_5O_6S$; 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) | Приклад 436 |

Одержання вихідних речовин: Проміжні сполуки 83-278

Проміжна сполука 83

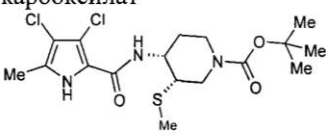
Цис(±)-етил (4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл}аміно}-3-метилпіперидин-1-карбоксилат

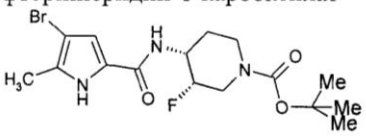
Розчин 167 мг (0,9 ммоль) Цис(±)-етил (4-аміно-3-метилпіперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 152), 235 мкл (1,25 ммоль) діізопропілетиламіну й 280 мг (1,35) 3,4-дихлор-5-метил-1*H*-пірол-2-карбоніл хлориду (Проміжна сполука 202) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розводили EtOAc і промивали водний Na_2CO_3 і соляним розчином. При здійснен-

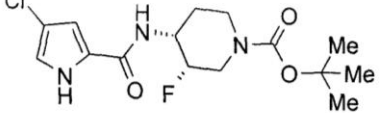
ні висушування $MgSO_4$ і видаленні розчинника одержували масло, яке очищали за допомогою хроматографії (100% CH_2Cl_2 з наступним елююванням градієнтом до 100% EtOAc), одержуючи 145 мг продукту. МС (ES) (MH^+): 362 для $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_3$; ЯМР (d_6 -DMCO): 0,8 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 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).

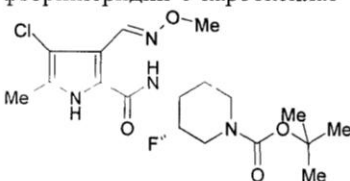
Проміжні сполуки 84-114

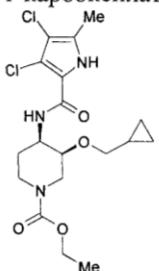
Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 37 або Проміжної сполуки 83, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Про м. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|---|---|--|
| 84 | <i>Цис(±)-трет-бутил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-[(метилтіо)метил]піперидин-1-карбоксилат</i> | Н/Д | Проміжна сполука 72 |
| 85 | <i>Цис(±)-трет-бутил-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(метилтіо)піперидин-1-карбоксилат</i>  | МС (ESP): 420,1 (М- Н) 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) | Проміжна сполука 184 і Проміжна сполука 1 |
| 86 | <i>Цис(±)-етил 3-(бензилокси)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат</i> | МС (ESP): 454 (М+Н) 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). | Проміжна сполука 158 і Проміжна сполука 1 |
| 87 | <i>Цис(±)-етил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-1-карбоксилат</i> | МС (ESP): 424 (М+Na) для C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ¹ Н 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). | Проміжна сполука 256 і Проміжна сполука 1 |

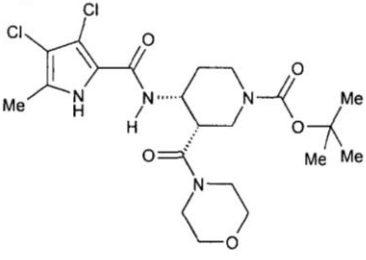
| Пром. | Сполука | Дані | ВР |
|-------|--|--|---|
| 88 | Транс-(±)трет-бутил 4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH ⁺ : 392 для C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; ЯМР: 1,45 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,67 (dd, 1H), 2,84 (brt, 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) | Проміжна сполука 185 і Проміжна сполука 1 |
| 89 | трет-бутил (3S,4R)-4-[[[3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH ⁺ : 360 для C ₁₆ H ₂₃ ClFN ₃ O ₃ | Проміжна сполука 196 і Проміжна сполука 64 |
| 90 | трет-бутил (3S,4R)-4-[[[4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-карбоксилат  | МС (ESN): 404 (M-1) для C ₁₆ H ₂₃ BrN ₃ O ₃ ЯМР (CDCl ₃) δ: 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) | Проміжна сполука 197 і Проміжна сполука 64 |
| 91 | трет-бутил (3S,4R)-4-[[[4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH ⁺ : 440 для C ₁₆ H ₂₂ BrClFN ₃ O ₃ ЯМР (CDCl ₃) δ: 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) | Проміжна сполука 198 і Проміжна сполука 64 |
| 92 | Цис-(±)-Етил 4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH ⁺ : 420 для C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₅ | Проміжна сполука 159 і Проміжна сполука 1 |

| Про м. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|--|---|---|
| 93 | <i>Цис</i> (±)-Етил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(2-метоксипропокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 436 для $C_{18}H_{27}Cl_2N_3O_5$ | Проміжна сполука 160 і Проміжна сполука 1 |
| 94 | <i>Цис</i> (±)-Етил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(2-гідроксипропокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 422 для $C_{17}H_{25}Cl_2N_3O_5$ | Проміжна сполука 161 і Проміжна сполука 1 |
| 95 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(4-хлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-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> -пірол-2-іл)етанон (<i>Tett lett.</i> 27, 2505-2508, 1979) і Проміжна сполука 64 |
| 96 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(4,5-дихлор-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-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) | Проміжна сполука 203 і Проміжна сполука 64 |
| 97 | Етил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-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) | Проміжна сполука 6 і Проміжна сполука 25 |

| Про м. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|---|---|--|
| 98 | <i>Цис</i> (±)-етил-4-{{[(4-хлор-3,5-диметил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 358 для $C_{16}H_{24}ClN_3O_4$. | Проміжна сполука 195 і Проміжна сполука 26 |
| 99 | <i>трет</i> -бутил (<i>Цис</i> (±)-3-хлор-4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно} піперидин-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) | Проміжна сполука 1 і Проміжна сполука 162 |
| 100 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-3-[(<i>E</i>)-(метоксиіміно)метил]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл]карбоніл]аміно]-3-фторпіперидин-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) | Проміжна сполука 199 і Проміжна сполука 64 |
| 101 | <i>трет</i> -бутил <i>Цис</i> (±)-3-хлор-4-{{[(4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно} піперидин-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 і Проміжна сполука 6 |
| 102a | <i>Цис</i> (±)-етил (4-{{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-2-метилпіперидин-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) | Проміжна сполука 202 і Проміжна сполука 164 |

| Про м. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|---|--|---|
| 102b | <i>Цис</i> (±)-етил 4-{[(4-хлор-3-ціано-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) (MH ⁺): 369 для C ₁₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ ; ЯМР (d ₆ -ДМСО): 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) | Проміжна сполука 200 і Проміжна сполука 21 |
| 103 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(4-хлор-3-ціано-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) (MH ⁺): 383 для C ₁₇ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ ; ЯМР (d ₆ -ДМСО): 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) | Проміжна сполука 200 і Проміжна сполука 59 |
| 104 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) (MH ⁺): 394 для C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ ; ЯМР (d ₆ -ДМСО): 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) | Проміжна сполука 201 і Проміжна сполука 59 |
| 105 | <i>Цис</i> (±)-Етил 3-(циклопропілметокси)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат  | МС (ESI) М: 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) | Проміжна сполука 165 і Проміжна сполука 1 |

| Про м. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|--|--|--|
| 106 | <i>Цис</i> (±)-етил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(1,3-тіазол-2-илметокси)піперидин-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) | Проміжна сполука 166 і Проміжна сполука 1 |
| 107 | <i>Цис</i> (±)-Етил (rel 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-етоксипіперидин-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) | Проміжна сполука 257 і Проміжна сполука 1 |
| 108 | 1-трет-бутил 3-метил 4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-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) | Проміжна сполука 167 і Проміжна сполука 1 |
| 109 | 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-{{(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-3-карбонова кислота | МС (ES) МН ⁺ : 420, 422 для C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₅ . | Проміжна сполука 108 і Проміжна сполука 1 |

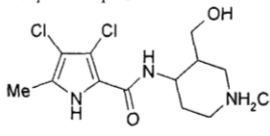
| Про м. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|---|---|---|
| 110 | <p><i>Цис(±)трет-бутил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-карбоксилат</i></p>  | <p>МС (ES) MH^+: 489, 491 для $C_{21}H_{30}Cl_2N_4O_5$; ЯМР: 1,40 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,81 (широкий s, 2H), 3,14 (dt, 1H), 3,24-3,40 (m, 2H [під піком 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> | Проміжна сполука 109 і Проміжна сполука 1 |
| 111 | <p><i>Транс(±)трет-бутил 4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-1-карбоксилат</i></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 [під піком H_2O]), 3,73 (dd, 1H), 4,37 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 12,08 (s, 1H)</p> | Проміжна сполука 109 і Проміжна сполука 1 |
| 112 | <p><i>Цис(±)етил 3-(2-трет-бутоксид-2-оксоетокси)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат</i></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> | Проміжна сполука 240 і Проміжна сполука 1 |
| 113 | <p><i>Транс(±)етил 3-(2-трет-бутоксид-2-оксоетокси)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат</i></p> | <p>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)</p> | Проміжна сполука 240 і Проміжна сполука 1 |

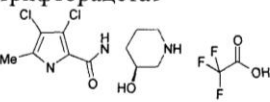
| Пром. | Сполука | Дані | ВР |
|-------|--|---|---|
| 114 | Етил 3- <i>{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}</i> -4- <i>{[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}</i> піперидин-1-карбоксилат | МС (ES)MH ⁺ : 478, 480 для C ₂₀ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ Si ; ЯМР: -0,07 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 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) | Проміжна сполука 112 і Проміжна сполука 1 |

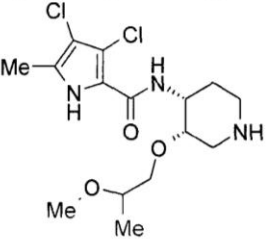
Проміжні сполуки 115-144

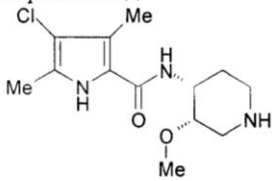
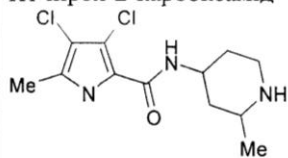
Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для

Проміжної сполуки 50 або Проміжної сполуки 74, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

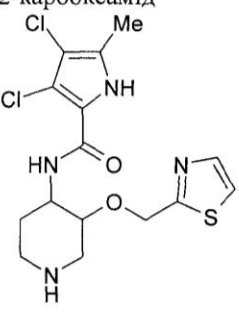
| Пром. | Сполука | Дані | ВР |
|-------|--|--|---------------------|
| 115 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-N-[3-(гідроксиметил)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид  | МС (ES) MH ⁺ : 306, 308 для C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ . | Проміжна сполука 71 |
| 116 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-5-метил-N-{3-[(метилтіо)метил]піперидин-4-іл}-1H-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид | МС (ES) MH ⁺ : 336, 338 для C ₁₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS. | Проміжна сполука 84 |
| 117 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-5-метил-N-[3-(метилтіо)піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід | МС (ESP): 463,1 (M+H) 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) | Проміжна сполука 85 |

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|---------------------|
| 118 | <i>Цис</i> (±)- <i>N</i> -[3-(бензилокси)піперидин-4-іл]-3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ESP): 382 (M+H) для C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ | Проміжна сполука 86 |
| 119 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-5-метил- <i>N</i> -[3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-4-іл]-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ESP): 330 (M+H) для C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ | Проміжна сполука 87 |
| 120 | <i>Транс</i> -(±)3,4-дихлор- <i>N</i> -[3-гідроксипіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід трифторацетат  | МС (ES) MH ⁺ : 292 для C ₁₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ | Проміжна сполука 88 |
| 121 | 3-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) MH ⁺ : 260 для C ₁₁ H ₁₅ ClFN ₃ O; 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) | Проміжна сполука 89 |
| 122 | 4-бром- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) MH ⁺ : 306 для C ₁₁ H ₁₅ BrN ₃ O | Проміжна сполука 90 |
| 123 | 4-бром-3-хлор- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) MH ⁺ : 340 для C ₁₁ H ₁₄ BrN ₃ O ЯМР δ: 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) | Проміжна сполука 91 |

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|---------------------|
| 124 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-N-[(3-(2-метоксіетокси)піперидин-4-іл)-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) MH^+ : 350 для $C_{14}H_{21}Cl_2N_3O_3$ | Проміжна сполука 92 |
| 125 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-N-[(3-(2-метоксипропокси)піперидин-4-іл)-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід  | МС (ES) MH^+ : 364 для $C_{15}H_{23}Cl_2N_3O_3$ | Проміжна сполука 93 |
| 126 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-N-3-(2-гідроксипропокси)піперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) MH^+ : 350 для $C_{14}H_{21}Cl_2N_3O_3$; | Проміжна сполука 94 |
| 127 | 4-хлор-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід гідрохлорид | МС (ES) MH^+ : 246 для $C_{10}H_{13}ClFN_3O$ | Проміжна сполука 95 |
| 128 | 4,5-дихлор-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід гідрохлорид | МС (ES) MH^+ : 280 для $C_{10}H_{12}Cl_2FN_3O$ | Проміжна сполука 96 |
| 129 | 4-хлор-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-(3-метоксипіперидин-4-іл)]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | 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) | Проміжна сполука 97 |

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|---|----------------------|
| 130 | <p><i>Цис</i>(±)-4-хлор-N-[(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-метоксипіперидин-4-іл]-3,5-диметил-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід</p>  | <p>МС (ЕС) MH^+: 287 для $C_{13}H_{20}ClN_3O_2$.</p> | Проміжна сполука 98 |
| 131 | <p>3,4-дихлор-N-[<i>Цис</i>(±)-3-хлорпіперидин-4-іл]-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 310 для $C_{11}H_{14}Cl_3N_3O$</p> | Проміжна сполука 99 |
| 132 | <p>4-хлор-N-[(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-3-[(<i>E</i>)-(метоксііміно)метил]-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 317 для $C_{17}H_{18}ClFN_4O_2$</p> | Проміжна сполука 100 |
| 133 | <p><i>Цис</i>(±)-3-хлор-N-[3-хлорпіперидин-4-іл]-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид</p> | <p>МС (ЕС) MH^+: 276 для $C_{11}H_{15}Cl_2N_3O$</p> | Проміжна сполука 101 |
| 134 | <p><i>Цис</i>(±)-3,4-дихлор-5-метил-N-[(3-метилпіперидин-4-іл)-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід</p> | <p>МС (ЕС) (MH^+): 290 для $C_{12}H_{17}Cl_2N_3O$.</p> | Проміжна сполука 83 |
| 135 | <p><i>Цис</i>(±)-3,4-дихлор-5-метил-N-[2-метилпіперидин-4-іл]-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід</p>  | <p>МС (ЕС) (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)</p> | Проміжна сполука 101 |

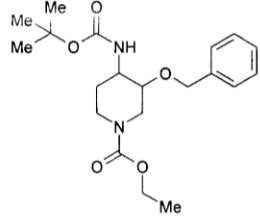
| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|--|----------------------|
| 136 | <i>Цис</i> (±)-4-хлор-3-ціано-N-[(3-метоксипіперидин-4-іл)-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) (M ⁺): 297 для C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ . ЯМР: 1,6-1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,7 (s, широкий, 1H) | Проміжна сполука 102 |
| 137 | 4-хлор-3-ціано-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) (M ⁺): 285 для C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O. 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) | Проміжна сполука 103 |
| 138 | (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,5-дихлор-4-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидиніум хлорид | МС (ES) (M ⁺): 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) | Проміжна сполука 104 |
| 139 | <i>Цис</i> (±)-3,4-дихлор-N-[3-(циклопропілметокси)піперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ES) M ⁺ : 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). | Проміжна сполука 105 |

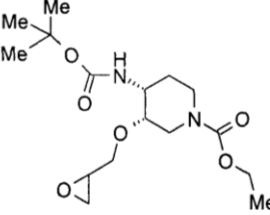
| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|--|----------------------|
| 140 | <p><i>Цис</i>(±)-3,4-дихлор-5-метил-N-[3-(1,3-тіазол-2-ілметокси)піперидин-4-іл]-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід</p>  | <p>МС (ESI) М: 389 для $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_2S$</p> | Проміжна сполука 106 |
| 141 | <p><i>Цис</i>(±)-3,4-дихлор-N-[(rel 3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-етоксипіперидин-4-іл]-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід</p> | <p>МС (ES) MH^+: 320 для $C_{13}H_{19}Cl_2N_3O_2$; 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)</p> | Проміжна сполука 107 |
| 142 | <p><i>Транс</i>(±)3,4-дихлор-5-метил-N-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид</p> | <p>МС (ES) MH^+: 389, 391 для $C_{16}H_{22}Cl_2N_4O_3$</p> | Проміжна сполука 111 |
| 143 | <p><i>Цис</i>(±)3,4-дихлор-5-метил-N-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-1<i>H</i>-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид</p> | <p>МС (ES) MH^+: 389, 391 для $C_{16}H_{22}Cl_2N_4O_3$</p> | Проміжна сполука 110 |
| 144 | <p><i>Цис</i>(±)[(4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1<i>H</i>-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-3-іл)окси]оцтова кислота</p> | <p>МС (ES)[(M+H)$^+$]: 350, 352 для $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_4$</p> | Проміжна сполука 112 |

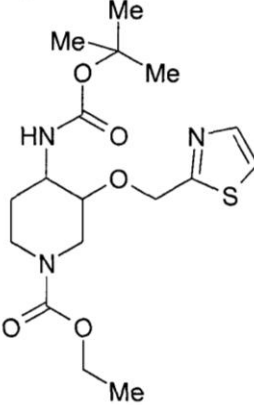
Проміжні сполуки 145-157

Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для

Проміжної сполуки 59, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|---|--|
| 145 | <p><i>Цис(±)</i>-етил 3-(бензилокси)-4-[(<i>трет</i>-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат</p>  | <p>МС (ESP): 401 (M+Na) для C₂₀H₃₀N₂O₅; ЯМР (CDCl₃) 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)</p> | <p><i>цис(±)</i>етил 4-[(<i>трет</i>-бутоксикарбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (WO9412494) і Бензилбромід</p> |
| 146 | <p><i>Цис(±)</i>-етил 4-[(<i>трет</i>-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-1-карбоксилат</p> | <p>ЯМР: (CDCl₃) 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)</p> | <p><i>цис(±)</i>етил 4-[(<i>трет</i>-бутоксикарбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (WO9412494) і Пропаргіл бромід</p> |
| 147 | <p><i>Цис(±)</i>-Етил (4-бензиламіно)-3-(2-метоксіетокси)піперидин-1-карбоксилат</p> | <p>МС (ES) MH⁺: 337 для C₁₈H₂₈N₂O₄</p> | <p>Проміжна сполука 169</p> |
| 148 | <p><i>Цис(±)</i>-Етил 4-[(<i>трет</i>-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-метоксипропокси)піперидин-1-карбоксилат</p> | <p>МС (ES) M+Na: 383 для C₁₇H₃₂N₂O₆</p> | <p>Проміжна сполука 149 і метилйодид</p> |

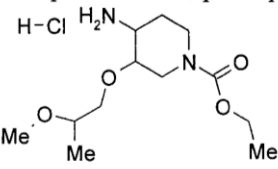
| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|--|
| 149 | <i>Цис</i> (±)-Етил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-гідроксипропокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ES) M + Na: 369 для C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O ₆ | Проміжна сполука 150 (<i>J.Org.Chem</i> , 60, 4922-4924, 1995) |
| 150 | <i>Цис</i> (±)-Етил 4-[(<i>трет</i> -бутоксикарбоніл)аміно]-3-(окітан-2-илметокси)піперидин-1-карбоксилат  | МС (ES) M + Na: 367 для C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₆ | Проміжна сполука 27 і м-СРВА |
| 151 | <i>трет</i> -бутил (<i>Цис</i> (±)-4-(бензиламіно)-3-хлорпіперидин-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). | Проміжна сполука 170 |
| 152 | <i>Цис</i> (±)-етил 4-(бензиламіно)-3-метилпіперидин-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). | етил 3-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (Ebnoether, A.; Niklaus, P.; Suess, R. <i>Helvetica Chimica Acta</i> (1969), 52(3), 629-38) |
| 153 | <i>Цис</i> (±)-етил (4-(бензиламіно)-2-метилпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) (MН ⁺): 277 для C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ : ЯМР (d ₆ -ДМСО): 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) | Проміжна сполука 164 |

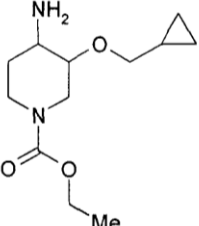
| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|-------------------------|
| 154 | Цис(±)-Етил 4-(бензиламіно)-3-(циклопропілметокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 333 для $C_{19}H_{28}N_2O_3$; ЯМР: 0,14 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,79-3,01 (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) | Проміжна сполука 171 |
| 155 | Цис(±)-етил 4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(1,3-тіазол-2-ілметокси)піперидин-1-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 386 для $C_{17}H_{27}N_3O_5S$; 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) | Проміжна сполука 235 |
| 156 | Цис(±)-Етил 4-(бензиламіно)-3-етоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 307 для $C_{17}H_{26}N_2O_3$; 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) | Проміжна сполука 172 |
| 157 | Цис(±)-етил 4-(бензиламіно)-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 293 для $C_{16}H_{24}N_2O_3$. 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) | Проміжна сполука 168 |

Проміжні сполуки 158-167

Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для

Проміжної сполуки 28 або Проміжної сполуки 59, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|---|
| 158 | <i>Цис</i> (±)-етил 4-аміно-3-(бензилокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ESP): 279 (M+H) для C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ | Проміжна сполука 145 |
| 160 | <i>Цис</i> (±)-Етил 4-аміно-3-(2-метоксипропокси)піперидин-1-карбоксилат гідрохлорид  | МС (ES) MH ⁺ : 261 для C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ | Проміжна сполука 148 |
| 161 | <i>Цис</i> (±)-Етил 4-аміно-3-(2-гідроксипропокси)піперидин-1-карбоксилат гідрохлорид | МС (ES) MH ⁺ : 247 для C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ | Проміжна сполука 149 |
| 162 | <i>трет</i> -бутил <i>Цис</i> (±)-4-аміно-3-хлорпіперидин-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) | Проміжна сполука 151 |
| 163 | етил <i>Цис</i> (±)-4-аміно-3-метилпіперидин-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) | Проміжна сполука 152 |
| 164 | <i>Цис</i> (±)-етил (4-аміно-2-метилпіперидин-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) | етил 2-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (EP 121972 A2) |

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|---|-------------------------|
| 165 | Цис(±)-Етил 4-аміно-3-(циклопропілметокси)піперидин-1-карбоксилат  | МС (ES) MH^+ : 243 для $C_{12}H_{22}N_2O_3$; 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) | Проміжна сполука 154 |
| 166 | Цис(±)-етил 4-аміно-3-(1,3-тіазол-2-ілметокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 286 для $C_{12}H_{19}N_3O_3S$; ЯМР ($DMSO$): 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) | Проміжна сполука 155 |
| 167 | 1-трет-бутил 3-метил 4-амінопіперидин-1,3-дикарбоксилат | МС ($TX-ED$) $[(M)^+]$: 258 для $C_{12}H_{22}N_2O_4$ | Проміжна сполука 237 |

Проміжна сполука 168

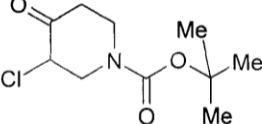
етил 3-метокси-4-оксопіперидин-1-карбоксилат

До перемішаного розчину метоксикеталю (Проміжна сполука 173, 55,15 г, 223 ммоль, неочищений) у безводному ТГФ (30 мл), при кімнатній температурі й у навколишній атмосфері, додавали водний розчин H_2SO_4 (5%, об./об., 190 мл). Температуру підвищували до 60°C; реакційну суміш перемішували при цій температурі. Повне перетворення підтверджували через 2 години за допомогою ТШХ (50% етилацетат у гексанах; пляма Hanessian; $R_f \sim 0,43$). Реакційної суміші дозволяли вернутися до кімнатної температури. ТГФ видаляли у вакуумі. До водного розчину додавали твердий бікарбонат натрію до одержання лужного розчину, і твердий хлорид натрію до насичення, з до-

додаванням, при необхідності, додаткової кількості води. Неочищений продукт екстрагували метиленхлоридом (3X300 мл); органічні шари об'єднували, висушували над сульфатом магнію, і концентрували. Неочищену речовину використовували без додаткового очищення; припускали кількісний вихід. МС (ESI) M : 201 для $C_9H_{15}NO_4$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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).

Проміжні сполуки 169-172

Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 168, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|--|--|
| 169 | Етил 3-(2-метоксїетокси)-4-оксопіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 246 для $C_{11}H_{19}NO_5$ | Проміжна сполука 174 |
| 170 | трет-бутил 3-хлор-4-оксопіперидин-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 | Етил 3-(циклопропілметокси)-4-оксопіперидин-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) | Проміжна сполука 255 і циклопропілметил бромід |
| 172 | Етил 3-етокси-4-оксопіперидин-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). | Проміжна сполука 175 |

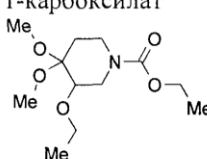
Проміжна сполука 173

етил 3,4,4-триметоксипіперидин-1-карбоксилат
До перемішаного розчину гідриду натрію (6,96 г, 290 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл), при 0°C і в атмосфері N_2 , додавали розчин гідроксикеталу (Проміжна сполука 255, 223 ммоль) у ТГФ (125 мл) приблизно протягом 30 хвилин, за допомогою додаткової лійки. Отриманий розчин перемішували при 0°C в атмосфері N_2 приблизно протягом 15 хвилин; після цього до нього додавали метилйодид (18,0 мл, 41,0 г, 290 ммоль) порціями, за допомогою шприца, приблизно протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері N_2 , поступово досягаючи кімнатної температури. Повне перетворення підтверджували за допомогою ТШХ (50% етилацетат у гексанах; пляма Hanessian; $R_f \sim 0,57$) зранку. Реакційну

суміш загартували за допомогою невеликого об'єму води, після цього концентрували у вакуумі. До залишку додавали приблизно 50 мл води; із цієї суміші екстрагували неочищений продукт за допомогою етилацетату (3X150 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над сульфатом магнію, і концентрували. Неочищену речовину використовували без додаткового очищення; припускали кількісний вихід. МС (ESI) M : 247 для $C_{11}H_{21}NO_5$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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).

Проміжні сполуки 174-175

Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 173, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пром. | Сполука | Дані | ВР |
|-------|---|---|---|
| 174 | Етил 4,4-диметокси-3-(2-метоксietокси)піперидин-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) | Проміжна сполука 255 і 1-бром-2-метоксietан |
| 175 | Етил 3-етокси-4,4-диметоксипіперидин-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) | Проміжна сполука 255 і етил йодид |

Проміжна сполука 176

Етил 2-оксобутаноат

Дітилоксалат (10 г; 68 ммоль) розчиняли в Et₂O (100 мл) і охолоджували до -78°C. Повільно додавали бромід етилмагнію (1,0 M у ТГФ; 72 мл; 71,8 ммоль; 1,05 еквів.) за допомогою шприца.

Бані сухий лід/ацетон дозволяли розплавитися й нагрівали до 10°C. За реакцією спостерігали за допомогою 1H ЯМР. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і загартували за допомогою насиченого NH_4Cl . Розводили водою H_2O і фази розділяли. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтру-

вали й концентрували. При виділенні одержували 7,6 г неочищеного жовтого масла з виходом 86%. Без додаткового очищення.

Проміжна сполука 177

Етил 3-бром-2-оксобутаноат

CuBr_2 (39,3 г; 176 ммоль; 3 еквів.) суспендували в EtOAc (160 мл). По краплях додавали CHCl_3 розчин, що містить етил 2-оксобутаноат (Проміжна сполука 176, 7,6 г; 58,7 ммоль). Після цього суспензію нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 6 годин і спостерігали за допомогою ^1H ЯМР. Тверді речовини фільтрували через шар целіту й маточну рідину концентрували. Неочищене масло пропускали через коротку пробку силікагелю й елюювали сумішшю 1:1 EtOAc/гексани. Жовту смугу збирали й концентрували, одержуючи 12,2 г продукту. Без додаткового очищення.

Проміжна сполука 178

Етил 2-аміно-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Етил 3-бром-2-оксобутаноат (Проміжна сполука 177, 12,2 г; 58,7 ммоль) і тиосечовину (4,46 г; 76,1; 58,7 ммоль) об'єднували й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником. Розчину дозволяли охолонути до кімнатної температури й перемішували протягом 12 годин. За реакційною сумішшю спостерігали за допомогою РХ/МС. Основа осаджували за допомогою 20% NH_4OH (10 мл) і потім повторно розчиняли з 1 н. HCl (100 мл) і після цього на закінчення повторно осаджували з 20% NH_4OH . Осад збирали й промивали H_2O . Потім неочищений продукт кристалізували з 9:1 етанол/вода, одержуючи 5,95 г продукту з виходом 55%. МС (ES) MH^+ : 187 для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$.

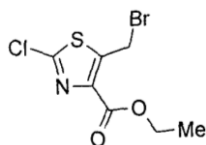
Проміжна сполука 179

Етил 2-хлор-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Етил 2-аміно-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат (Проміжна сполука 178, 3 г; 16,1 ммоль) і безводний CuCl_2 (3,25 г; 24,2 ммоль; 1,5 еквів.) об'єднували в безводному ацетонітрилі (28 мл). По краплях додавали *t*-бутил нітрит (90% тих; 2,77 г; 24,2 ммоль; 1,5 еквів.). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і спостерігали за допомогою РХ/МС. Ацетонітрil видаляли у вакуумі й тверду речовину повторно розчиняли в CHCl_3 і H_2O . Водний шар підкисляли за допомогою 2 н. HCl і фази розділяли. Назад екстрагували водний шар з CHCl_3 . Органічні екстракти об'єднували, висушували над Na_2SO_4 і знебарвлювали вугіллям впродовж 1 години. Фільтрували через шар целіту й концентрували, одержуючи масло. При виділенні одержували 2,62 г вказаної в заголовку сполуки з виходом 80%. Сполука додатково може бути очищена шляхом колонкової флеш-хроматографії й кристалізації. МС (ES) MH^+ : 206, 208 для $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$.

Проміжна сполука 180

Етил 5-(бромметил)-2-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилат



Етил 2-хлор-5-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат (Проміжна сполука 179, 2,8 г; 13,6 ммоль) розчиняли в CCl_4 (25 мл). NBS (2,3 г; 13 ммоль) і AIBN (2,12 г; 13 ммоль) додавали однією порцією й отриману реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Для завершення реакції додатково додавали NBS (690 мг; 0,3 еквів.) і AIBN (636 мг; 0,3 ммоль). Продовжували нагрівати додатково протягом 4 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували й концентрували маточну рідину. Повторно розчиняли в невеликій кількості ДМСО (7 мл) і очищали за допомогою Gilson BTPX (5-95% ACN/0,1% ТФК; час прогону = 35 хв). Виділяли 1,15 г необхідного продукту з виходом 29% МС (ES) MH^+ : 284, 286, 288 для $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrClNO}_2\text{S}$.

Проміжна сполука 181

Етил 2-хлор-5-форміл-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Етил 5-(бромметил)-2-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилат (Проміжна сполука 180, 920 мг; 3,2 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі висушували над молекулярними ситами. Розчин охолоджували до 0°C і NMO (570 мг; 1,5 еквів.) додавали однією порцією. За реакційною сумішшю спостерігали за допомогою РХ/МС. Додатково додавали 1,5 еквівалента NMO двома порціями протягом двох годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи твердий залишок, повторно розчиняли в EtOAc і промивали H_2O . Висушували органічні речовини над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Без додаткового очищення. МС (ES) MH^+ : 220, 222 для $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_3\text{S}$.

Проміжна сполука 182

трет-бутил 3-бром-4-оксопіперидин-1-карбоксилат

Хлортриметилсилан (5,6 мл, 44 ммоль) повільно додавали до розчину трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (комерційний, 8 г, 40 ммоль), триетиламіну (12,3 мл, 88 ммоль) і ДМФА (40 мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин нагрівали до 75°C і перемішували протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й потім на льодяній бані. До реакційної суміші повільно додавали холодний гексан (250 мл), потім холодний (насичений) водний бікарбонат натрію (50 мл). Органічну фазу відокремлювали й промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Неочищений силіловий еноловий ефір розчиняли в ТГФ (15 мл) і охолоджували до 0°C . N-Бромсукцинімід (7,1 г, 40 ммоль) розчиняли в ТГФ (120 мл) і додавали повільно (45 хв.) до реакційної суміші. Отриманої суміші дозволяли повільно нагрітись до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (гексани/етилацетат, 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (11 г).

МС (ESP): 222, 1 (M- *t*Bu) для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 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).

Проміжна сполука 183

трет-бутил 3-(метилтіо)-4-оксопіперидин-1-карбоксилат

Натрій тиометоксид (805 мг, 11,5 ммоль) додавали до розчину трет-бутил 3-бром-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 182, 3,20 г, 11,5 ммоль) і ТГФ (15 мл) при 0°C . Отриманої суміші дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш загартувували водою (15 мл) і розводили етилацетатом (150 мл). Органічну фазу відокремлювали й промивали соляним розчином. Об'єднану водну фазу знову екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (гексани/етилацетат, 7:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,4 г).

МС (ESP): 190,2 (M- tBu) для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 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).

Проміжна сполука 184

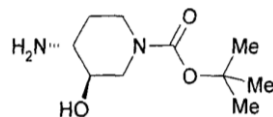
Цис(±)-трет-бутил-4-аміно-3-(метилтіо)піперидин-1-карбоксилат

Ціаноборогідрид натрію (344 мг, 5,48 ммоль) додавали до розчину трет-бутил 3-(метилтіо)-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 183, 1,07 г, 4,40 ммоль), ацетату амонію (3,24 г, 42 ммоль) і метанолу (15 мл). Отриману суміш перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш загартувували шляхом додавання 1 н. HCl (3 мл). До реакційної суміші повільно додавали водний бікарбонат натрію (насичений, 50 мл), потім екстрагували етилацетатом (3x75 мл). Об'єднану органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений амін.

МС (ESP): 247,3 (M+H) для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$.

Проміжна сполука 185

Транс(±)трет-бутил 4-аміно-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку готували, як описано в Marquis R.W. і ін. J. Med. Chem. 1998, 41, 3563-3567 і/або WO 9805336. МС (ES) MH^+ : 217 для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$; 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).

Проміжна сполука 186

Етил 3-хлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат
Сполуку готували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 2.

МС (ESP): 188 (MH^+) для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$

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

Проміжна сполука 187

Етил 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат
Сполуку готували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 2.

МС (ESP): 234 (MH^+) для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$

^1H -ЯМР δ : 1,27 (t, 3H); 2,17 (s, 3H); 4,22 (q, 2H); 6,74 (s, 1H); 12,10 (s, br, 1H).

Проміжна сполука 188

4 Етил 4-бром-3-хлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Етил 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (Проміжна сполука 187, 2,87 г, 12,4 ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (30 мл), додавали N-хлорсукцинімід (1,66 г, 12,4 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали ще N-хлорсукцинімід (0,83 г, 6,2 ммоль) і температуру реакції підвищували до 35°C , перемішували протягом 4 годин. Суміш вливали в холодний водний розчин гідроксиду натрію (2М) (50 мл), екстрагували простим діетиловим ефіром (2x50 мл). Потім органічну фазу промивали водою (20 мл) і соляним розчином (20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію й очищали шляхом колонкової хроматографії (гексани/етилацетат, градієнт), одержуючи необхідний продукт у вигляді білого кристала. (1,2 г).

МС (ESP): 268 (MH^+) для $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrClNO}_2$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H); 2,30 (s, 3H); 4,34 (q, 2H); 9,0 (br, 1H)

Проміжна сполука 189

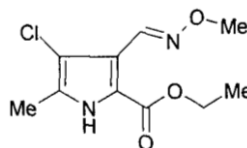
етил 4-хлор-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилат

N-Хлорсукцинімід (1,77 г, 13,25 ммоль) додавали до розчину етил 3,5-диметил-2-пірол карбоксилату (2,11 г, 12,62 ммоль) у хлороформі (45 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і потім вливали в 2 н. NaOH . Органічний шар промивали водою й соляним розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену тверду речовину. Неочищену тверду речовину розчиняли в гарячому MeOH , охолоджували до кімнатної температури, і осад збирали шляхом фільтрації (493 мг, 19%).

МС (ES) MH^+ : 174 для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$.

Проміжна сполука 190

етил 4-хлор-3-[(Е)-(метоксііміно)метил]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат



Розчин Проміжної сполуки 191 (300 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (5 мл) і піридині (1,5 мл) з гідрохлоридом метиламіну (255 мг, 3,06 ммоль) нагрівали до 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й потім розподіляли між метиленхлоридом і 10% HCl . Органічний шар висушували над сульфатом натрію,

фільтрували, і концентрували при зниженому тиску, одержуючи не зовсім білу тверду речовину.

МС (ES) MH^+ : 245 для $C_{10}H_{13}ClN_2O_3$;

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).

Проміжна сполука 191

етил 4-хлор-3-форміл-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

$POCl_3$ в 1,2-дихлоретане (14 мл) повільно додавали до розчину ДМФА (4,37 мл, 59,79 ммоль) в 1,2-дихлоретане (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв і потім додавали Проміжну сполуку 7 (2,04 г, 10,87 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш обробляли ацетатом натрію (10 г) у воді (25 мл) і перемішували протягом 1 години. Суміш екстрагували метилеңхлоридом, промивали водою, висушували над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. При очищенні шляхом колонової флеш-хроматографії (діоксид кремнію, 2:1 гексани/етилацетат) одержували необхідну сполуку (720 мг). МС (ES) MH^+ : 216 для $C_9H_{10}ClNO_3$.

Проміжна сполука 192

етил 3-бром-4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Бром (0,56 мл, 11 ммоль) додавали до розчину 1 г (5,3 ммоль) етил 4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 7) і 0,8 мл (5,7 ммоль) Et_3N в CH_2Cl_2 . Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали водний $NaHSO_3$ і видаляли CH_2Cl_2 і водний залишок розподіляли між водою й $EtOAc$. $EtOAc$ відокремлювали й промивали соляним розчином. При здійсненні висушування ($MgSO_4$) і видаленні розчинника одержували 1,5 г продукту у вигляді твердої речовини. 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).

Проміжна сполука 193

етил 4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Азотний газ барботували через суміш 1,4 г (5,25 ммоль) етил 3-бром-4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 192), 470 г (4 моль) $Zn(CN)_2$, 250 мг (0,26 ммоль) $Pd_2(dba)_3$ і 302 мг (0,26 ммоль) $dppf$ в 15 мл ДМФА протягом 15 хв. Суміш нагрівали при $130^\circ C$ протягом 1 години. Додатково додавали $Zn(CN)_2$ (1 г), $Pd_2(dba)_3$ (500 мг) і $dppf$ (604 мг). Після барботування через N_2 протягом 15 хв і нагрівання при $130^\circ C$ протягом 2 годин, додатково додавали $Zn(CN)_2$ (0,5 г), $Pd_2(dba)_3$ (250 мг) і $dppf$ (302 мг). Продовжували нагрівання при $130^\circ C$ протягом 2 годин. Розчинник видаляли й залишок розподіляли між $EtOAc$ і водою. $EtOAc$ відокремлювали й промивали соляним розчином. Об'єднані водні шари знову екстрагували $EtOAc$, що промивали соляним розчином. Об'єднані $EtOAc$ екстракти висушували ($MgSO_4$) і концентрували. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (100% CH_2Cl_2 з наступним елююванням градієнтом до 5% $MeOH$ в CH_2Cl_2), одержуючи 750 мг продукту у вигляді твердої речовини. 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).

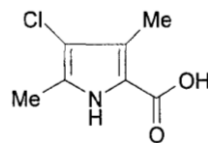
Проміжна сполука 194

етил 3,5-дихлор-4-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Et_3N (5,5 мл, 39 ммоль) повільно додавали до розчину 2,0 г (13 ммоль) етил 4-метил-1H-пірол-2-карбоксилату й 3,1 мл SO_2Cl_2 в 30 мл CH_2Cl_2 , охолодженого на водно-льодяній бані. Суміш нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Після обробки водним $NaHSO_3$, CH_2Cl_2 видаляли й водний залишок розводили водою й два рази екстрагували $EtOAc$. $EtOAc$ екстракти промивали соляним розчином, висушували ($MgSO_4$) і концентрували, тверду речовину, яку залишилася, два рази перекристалізовували з 50% водного $EtOH$, одержуючи 1,38 г продукту у вигляді білої твердої речовини. МС (ES) (MH^+): 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).

Проміжна сполука 195

4-хлор-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбонова кислота



Одержували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 1, використовуючи Проміжну сполуку 189 як вихідну речовину.

МС (ES) MH^+ : 174 для $C_7H_8ClNO_2$

Проміжна сполука 196

3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Одержували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 1, використовуючи Проміжну сполуку 186 як вихідну речовину.

МС (ESP): 160 (MH^+) для $C_6H_6BrClNO_2$

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 2,29 (s, 3H); 6,02 (s, 1H); 8,83 (br, 1H).

Проміжна сполука 197

4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Одержували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 1, використовуючи Проміжну сполуку 187 як вихідну речовину.

МС (ESP): 206 (MH^+) для $C_6H_6BrNO_2$

ЯМР ($CDCl_3$) δ : 2,31 (s, 3H); 6,97 (s, 1H); 9,08 (s, br, 1H).

Проміжна сполука 198

4-бром-3-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Одержували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 1 і Проміжної сполуки 188.

МС (ESP): 240 (MH^+) для $C_6H_5BrClNO_2$

Проміжна сполука 199

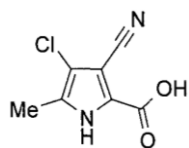
4-хлор-3-[(E)-(метоксіміно)метилу]-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Синтезували, як описано для Проміжної сполуки 1 із Проміжної сполуки 190.

МС (ES) MH^+ : 217 для $C_9H_9ClN_2O_3$.

Проміжна сполука 200

4-хлор-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота



Розчин 670 мг (3,2 ммоль) етил 4-хлор-3-ціано-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 193) і 3,2 мл (3,2 ммоль) 1 н. NaOH в 20 мл MeOH нагрівали при 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 2 годин. Суміш розводили водою й екстрагували EtOAc. EtOAc промивали 1 н. NaOH. Об'єднані водні шари підкисляли за допомогою концентрованої HCl і 2 рази екстрагували EtOAc, кожний екстракт промивали соляним розчином. При здійсненні висушування (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували 535 мг продукту у вигляді твердої речовини. МС (ЕС) (М⁺Н⁻): 183 для C₇H₅ClN₂O₂; ЯМР (d₆-DMCO): 2,2 (s, 3H), 12,9 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

Проміжна сполука 201

3,5-дихлор-4-метил-1Н-пірол-2-карбонова кислота

Розчин 1,1 гм (4,95 ммоль) етил 3,5-дихлор-4-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 194) і 1,7 г (9,9 ммоль) Ba(OH)₂ в 50 мл 1:1 EtOH-H₂O нагрівали при 85°C протягом 9 годин. Суміш розводили водою, підкисляли за допомогою 20 мл 1 н. HCl і 3 рази екстрагували простим ефіром. Простий ефір промивали водою, висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи 1,0 г продукту у вигляді твердої речовини. МС (ЕС) (М⁺Н⁻): 194 для C₆H₅Cl₂NO₂; ЯМР (d₆-DMCO): 1,9 (s, 3H), 12,7 (s, 1H), 12,8 (s, 1H).

Проміжна сполука 202

3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоніл хлорид

Розчин 10,4 г (54 ммоль) 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (Проміжна сполука 1) в 100 мл SOCl₂ нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли, одержуючи продукт. ЯМР (CDCl₃): 2,3 (s, 1H), 8,8 (s, 1H).

Проміжна сполука 203

2,2,2-трихлор-1-(4,5-дихлор-1Н-пірол-2-іл)етанон

До розчину 2,2,2-трихлор-1-(1Н-пірол-2-іл)етанону (1,00 г, 47,06 ммоль) у дихлорметані (8 мл), повільно додавали сульфурилхлорид (1,60 мл, 0,188 моль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі й загартували водою й екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали насиченим бікарбонатом натрію, водою й соляним розчином. Потім його висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини (0,90 г).

МС (ЕС) М⁺: 279 для C₆H₂NCl₅O

Проміжна сполука 204

етил 2-бром[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-7-карбоксилат

До 0°C суміші CuBr 2 (229 мг, 1,02 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) повільно додавали t-бутил нітрит (0,15 мл, 1,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв і потім додавали Промі-

жну сполуку 205 (250 мг, 0,85 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, розподіляли між простим діетиловим ефіром і водою, і фільтрували через діатомову землю. Органічний шар промивали водою й соляним розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. При очищенні шляхом колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію, 1:1 гексани/етилацетат) одержували необхідний продукт (38 мг, 16%).

МС (ЕС) МН⁺: 174 для C₉H₇BrN₂O₂S.

Проміжна сполука 205

етил 2-аміно[1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-7-карбоксилат

До розчину Проміжної сполуки 206 (944 мг, 4,20 ммоль) в оцтовій кислоті (12 мл) додавали трибромід бензилтриметил амонію (1,67 г, 4,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і тверду речовину, яка утворилася, збирали шляхом фільтрації, одержуючи необхідну сполуку у вигляді солі оцтової кислоти (1,20 г).

МС (ЕС) МН⁺: 224 для C₉H₉N₃O₂S.

Проміжна сполука 206

етил 2-[(амінокарбонотіол)аміно]ізонікотинат

Розчин Проміжної сполуки 207 (2,10 г, 6,38 ммоль) в етанолі (20 мл) і карбонату калію (882 мг, 6,38 ммоль) нагрівали до 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й тверду речовину, яка утворилася, збирали шляхом фільтрації, одержуючи необхідну сполуку.

МС (ЕС) МН⁺: 226 для C₉H₁₁N₃O₂S;

ЯМР (DMCO-d₆): 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).

Проміжна сполука 207

етил 2-[[бензоіламіно]карбонотіол]аміно]ізонікотинат

До 0°C розчину бензил ізотіоціанату (1,25 мл, 9,27 ммоль) в ацетоні (15 мл) повільно додавали етил 2-аміноізонікотинат (1,4 г, 8,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години й вливали в лід. Тверду речовину, яка утворилася, збирали шляхом фільтрації й промивали водою, одержуючи необхідний продукт (2,10 г).

МС (ЕС) МН⁺: 330 для C₁₆H₁₅N₃O₃S.

Проміжна сполука 208

2-хлор-5-нітроізонікотинова кислота

Розчин 13,7 г (46 ммоль) Na₂Cr₂O₇ в 100 мл концентрованої H₂SO₄ повільно додавали до розчину 3,0 г (17,4 ммоль) 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину розчиняючи в 100 мл концентрованої H₂SO₄, у той час як охолоджували в суміші води з льодом. Дозволяли нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Розчин вливали в 600 мл льоду й два рази екстрагували EtOAc, кожний екстракт промивали соляним розчином. Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи продукт у вигляді масла з високим змістом смолистих речовин. МС (ЕС) МН⁺: 203 для C₆H₃ClN₂O₄.

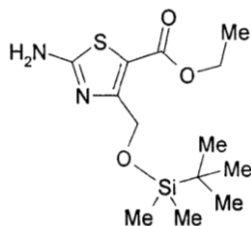
Проміжна сполука 209

етил 2-аміно-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Розчин 5,0 г (37 ммоль) 3-хлорфуран-2,4(3Н,5Н)-діону й 3,3 г (43 ммоль) тіосечовини в 50 мл EtOH нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник видаляли й залишок розчиняли у воді з додаванням 1 н. HCl. Водний розчин підлогували за допомогою водного Na₂CO₃. В'язкі тверді речовини, які утворювалися, фільтрували, промивали водою й висушували у вакуумі. ЯМР: 1,2 (t, 3H), 4,2 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,9 (s, широкий, 1H), 7,8 (s, 2H).

Проміжна сполука 210

етил 2-аміно-4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат



До розчину 2,0 г (9,8 ммоль) етил 2-аміно-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (Проміжна сполука 209) і 1,3 г (19,4 ммоль) імідазолу в 20 мл ДМФА додавали 1,6 г (10,6 ммоль) трет-бутилдиметилсиліл хлориду. Після перемішування

протягом 2 годин, розчинник видаляли й залишок ресуспендували у воді. Нерозчинні тверді речовини збирали, подрібнювали, промивали водою й висушували у вакуумі, одержуючи 2,95 г продукту. МС (ES) (M⁺): 317 для C₁₃H₂₄N₂O₃SSi; ЯМР (d₆-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).

Проміжна сполука 211

етил 4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-2-хлор-1,3-тіазол-5-карбоксилат

трет-Бутилнітрит (1,8 мл (14 ммоль) повільно додавали до суміші 2,9 г (9,2 ммоль) етил 2-аміно-4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-1,3-тіазол-5-карбоксилату (Проміжну сполуку 210) і 1,95 г (14 ммоль) CuCl₂ в CH₃CN. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, розчинник видаляли й залишок ресуспендували в EtOAc, що 2 рази промивали 1 н. HCl і один раз соляним розчином. При здійсненні висушування (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували 2,95 г продукту у вигляді масла. ЯМР (CDCl₃): 0,1 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,35 (t, 3H), 4,3 (q, 2H), 5,0 (s, 2H).

Проміжна сполука 212

Наступна Проміжну сполуку синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 211, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче

| Пром. | Сполука | Дані | ВР |
|-------|---|--|----------------------|
| 212 | етил 4-ацетил-2-хлор-1,3-тіазол-5-карбоксилат | ЯМР (CDCl ₃): 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H) | Проміжна сполука 222 |

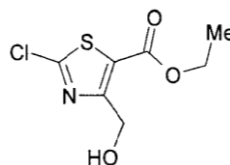
Проміжна сполука 214

метил 2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Розчин 5,6 мл (11,2 ммоль) 2 н. AlMe₃ у толуолі додавали до бані сухий лід-ацетон 1,14 г (5,2 моль) метил 4-ацетил-2-хлор-1,3-тіазол-5-карбоксилату (Проміжну сполуку 212) в 20 мл безводного CH₂Cl₂. Суміші дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури, потім загартували за допомогою MeOH. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш розводили 1 н. HCl і перемішували 15 хв, потім розводили водою й два рази екстрагували EtOAc. EtOAc промивали соляним розчином, висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії (50% гексани в CH₂Cl₂ з елюванням градієнтом до 100% CH₂Cl₂), одержуючи 720 мг продукту у вигляді масла. ЯМР (CDCl₃): 1,5 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 5,7 (s, широкий, 1H).

Проміжна сполука 215

етил 2-хлор-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат



Розчин 17,7 г (53 ммоль) етил 4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-2-хлор-1,3-тіазол-5-карбоксилату (Проміжну сполуку 211) і 53 мл (53 ммоль) 1 н. HCl у діоксані перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш 3 рази екстрагували EtOAc, що висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи 11,3 г у вигляді жовтогарячого масла. При очищенні шляхом хроматографії на силікагелі одержували тверду речовину. ЯМР (CDCl₃): 1,2 (t, 3H), 3,1 (s, широкий, 1H), 4,2 (q, 2H), 4,8 (s, 2H).

Проміжна сполука 216

4-([4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил]-2-хлор-1,3-тіазол-5-іл]карбоніл)морфолін

Розчин 2 н. Me₃Al у гексанах (0,91 мл, 1,82 ммоль) повільно додавали до розчину 0,16 мл (1,8 ммоль) морфоліну в 4 мл CH₂Cl₂. Після перемішування протягом 15 хв, додавали розчин 0,5 г (1,5 ммоль) етил 4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-2-хлор-1,3-тіазол-5-карбоксилату (Проміжну сполуку 218) в 4

мл CH_2Cl_2 . Розчин нагрівали при 80°C у мікрохвильовому реакторі протягом 1 години, потім вливали в розведену водну HCl . Суміш 3 рази екстрагували CH_2Cl_2 , що промивали соляним розчином, висушували (MgSO_4) і концентрували. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (100% CH_2Cl_2 з наступним елююванням градієнтом до 30% EtOAc в CH_2Cl_2 , одержуючи 315 мг продук-

ту. МС (ЕС) (MH^+): 377 для $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SSi}$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 0,1 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 3,6 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 4,1 (q, 2H), 4,75 (s, 2H).

Проміжна сполука 217

Наступна Проміжну сполуку синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 216, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пром. | Сполука | Дані | ВР |
|-------|---|--|----------------------------------|
| 217 | 4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-2-хлор-N-(1-метил-1-фенілетил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід | 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). | Проміжна сполука 211 і куміламін |

Проміжна сполука 218

2-хлор-5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Розчин 173 мг (1,7 ммоль) CrO_3 в 1 мл 4:1 вода/ H_2SO_4 додавали у вигляді розчину 310 мг (0,82 ммоль) 4-({4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-2-хлор-1,3-тіазол-5-іл}карбоніл)морфоліну (Проміжна сполука 216) в 3 мл ацетону, охолодженого на льодяно-водній бані. Суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури протягом 90 хв. Додавали трохи краплі ізопропанолу, і суміш розводили во-

дою й 2 рази екстрагували EtOAc . EtOAc екстракти промивали соляним розчином, висушували (MgSO_4) і концентрували, одержуючи 190 мг білої твердої речовини. МС (ЕС) (MH^+): 277 для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 3,3 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 13,7 (s, 1H).

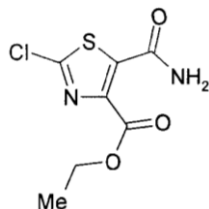
Проміжна сполука 219

Наступна Проміжну сполуку синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 218, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пром. | Сполука | Дані | ВР |
|-------|--|--|----------------------|
| 219 | 2-хлор-5-{{(1-метил-1-фенілетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота | МС (ЕС) (M-H^+): 323 для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ | Проміжна сполука 217 |

Проміжна сполука 220

етил 5-(амінокарбоніл)-2-хлор-1,3-тіазол-4-карбоксилат



Розчин 210 мг етил 2-хлор-5-{{(1-метил-1-фенілетил)аміно}карбоніл}-1,3-тіазол-4-карбоксилату (Проміжна сполука 233) в 5 мл ТФК перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли й залишок розчиняли в 5 мл MeOH . Розчинник знову видаляли й залишок розтирали в порошок із простим ефіром, одержуючи 57 мг білої твердої речовини. ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,3 (t, 3H), 4,3 (q, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,8 (s, 1H).

Проміжна сполука 221

метил 2-хлор-4,4-диметокси-3-оксопентаноат
 SO_2Cl_2 (2,2 мл, 27 ммоль) повільно додавали до розчину 5,0 г (26 ммоль) метил 4,4-диметокси-3-оксопентаноата в 30 мл CH_2Cl_2 , охолодженого на льодяно-водній бані. Розчин нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години. Розчинник видаляли й залишок ресуспендували в EtOAc , що промивали водою й соляним розчином. При здійсненні висушування (MgSO_4) і видаленні розчинника одержували 6,1 г масла. ЯМР: (CDCl_3): 1,5 (s, 3H), 3,25 (2s, 6H), 4,8 (s, 3H), 5,3 (s, 1H).

Проміжна сполука 222

метил 4-ацетил-2-аміно-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Розчин 4,37 г (19 ммоль) метил 2-хлор-4,4-диметокси-3-оксопентаноата (Проміжну сполуку 221) і 1,8 г (24 ммоль) тіосечовини в 50 мл EtOH нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник видаляли й залишок розчиняли в 1:1 ацетон-5 н. HCl і розчин нагрівали

в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Ацетон видаляли й водний залишок нейтралізували 50% NaOH і потім підлюговували водним Na_2CO_3 . Осаджені тверді речовини фільтрували, промивали водою й висушували у вакуумі. ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,4 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 8,0 (s, 2H).

Проміжна сполука 223

ізопропіл 4-хлорпіридин-2-карбоксилат 1-оксид

Розчин 2,55 г (14 ммоль) ізопропіл 4-хлорпіридин-2-карбоксилату (Проміжна сполука 232) і 1,4 г (26 ммоль) .м-CPBA в 30 мл CH_2Cl_2 перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Суміш загартувували водним NaHSO_3 і CH_2Cl_2 видаляли. Водний залишок підлюговували за допомогою водного Na_2CO_3 , насичували NaCl і повторно екстрагували EtOAc. EtOAc висушували (MgSO_4) і концентрували. Залишок ресуспендували в простому ефірі й нерозчинну речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували й залишок хроматографували на силікагелі (100% CH_2Cl_2 з елюванням градієнтом до 100% EtOAc), одержуючи 2,1 г продукту у вигляді масла. ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,3 (d, 6H), 5,3 (септет, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,1 (d, 1H).

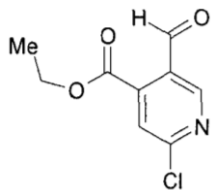
Проміжна сполука 224

ізопропіл 4-хлор-6-ціанопіридин-2-карбоксилат

Розчин 200 мг (0,86 ммоль) ізопропіл 4-хлорпіридин-2-карбоксилат 1-оксиду (Проміжна сполука 223), 0,14 мл (1 ммоль) Et_3N і 0,36 мл (2,7 ммоль) триметилсилілціаніду в 3 мл CH_3CN нагрівали при 90°C протягом ночі. Розчин розводили EtOAc і промивали водою й соляним розчином. При здійсненні висушування (MgSO_4) і видаленні розчинника одержували масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (100% CH_2Cl_2 з наступним елюванням градієнтом до 10% EtOAc в CH_2Cl_2), одержуючи 130 мг продукту у вигляді білої твердої речовини. МС (ES) (MH^+): 224 для $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,35 (d, 6H), 5,2 (септет, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

Проміжна сполука 225

етил 2-хлор-5-формілізонікотинат



Розчин 51 мл (128 ммоль) 2,5 н. н-бутиллітію в гексанах повільно додавали до ТГФ розчину 16 мл (95 ммоль) тетраметилпіперидину, охолодженого на бані сухий лід-ацетон. Розчин нагрівали до -30°C і охолоджували до -60°C, потім порціями додавали 5,0 г (32 ммоль) 6-хлорнікотинової кислоти. Суміш нагрівали до -25°C і перемішували протягом 30 хвилин. Потім неї охолоджували до -70°C і швидко додавали 10 мл (129 ммоль) ДМФА. Після загартування за допомогою 1 н. HCl, розчин нагрівали до кімнатної температури, р доводили приблизно до 4 шляхом додавання 1 н. HCl і розчин безупинно екстрагували EtOAc протягом ночі. EtOAc висушували (MgSO_4) і концентрували. Залишок розчиняли в 100 мл EtOH і 2 мл концентрували H_2SO_4 додавали. Розчин нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш доводили приблизно до pH=4 за допомогою 50% NaOH і два рази екстрагували простим ефіром. Простий ефір висушували (MgSO_4) і концентрували, одержуючи масло, яке хроматографували на силікагелі (50% гексани в CH_2Cl_2 з елюванням градієнтом до 100% CH_2Cl_2), одержуючи 1 г продукту у вигляді масла, яке повільно затвердівало. ЯМР (CDCl_3): 1,4 (t, 3H), 4,5 (q, 2H), 7,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 10,7 (s, 1H).

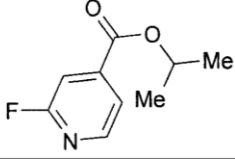
Проміжна сполука 226

етил 2-хлор-5-нітроізонікотинат

Суміш 2-хлор-5-нітроізонікотинової кислоти (Проміжна сполука 208) і 16 мл триетилортоацетату в 100 мл толуолу нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш перемішували з 1 н. HCl протягом 30 хвилин, потім розподіляли між EtOAc і водою. EtOAc відокремлювали, промивали водою й соляним розчином, висушували (MgSO_4) і концентрували. Хроматографували на силікагелі (100% гексани з елюванням градієнтом до 100% CH_2Cl_2), одержуючи продукт у вигляді масла. МС (ES) (MH^+): 231 для $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_4$; ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,3 (t, 3H), 4,4 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 9,2 (s, 1H).

Проміжні сполуки 227-233

Наступні сполуки одержували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 226, із вказаної вихідної речовини (BP).

| Про м. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|--|--|---|
| 227 | ізопропіл 2-хлор-6-метилізонікотинат | МС (ES) (MH ⁺): 214 для C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ ; ЯМР (d ₆ -ДМСО): 1,3 (d, 6H), 2,55 (s, 3H), 5,2 (септет, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,7 (s, 1H) | 2-хлор-6-метилізонікотинат і трізопропілортоформіат |
| 228 | ізопропіл 4-хлорпіридин-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-хлорпіридин-2-карбоксилат і трізопропілортоформіат |
| 229 | ізопропіл 4,5-дихлорпіридин-2-карбоксилат | ЯМР (CDCl ₃): 1,35 (d, 6H), 5,3 (септет, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,7 (s, 1H) | 4,5-дихлорпіридин-2-карбоксилат (Graf, R. <i>J. fuer Prakt. Chem. (Leipzig)</i> (1932), 133 36-50) і трізопропілортоформіат |
| 230 | ізопропіл 2-фторізонікотинат  | ЯМР (CDCl ₃): 1,4 (d, 6H), 5,3 (септет, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,35 (d, 1H) | 2-фторізонікотинова кислота й трізопропілортоформіат |
| 231 | етил 2-хлор-5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-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) | Проміжна сполука 218 і триетилортоацетат |
| 232 | ізопропіл 4-хлорпіридин-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-хлорпіридин-2-карбонова кислота й трізопропілортоформіат |
| 233 | етил 2-хлор-5-[(1-метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл-1,3-тіазол-4-карбоксилат | МС (ES) (MH ⁺): 353 для C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S | Проміжна сполука 219 і триетилортоацетат |

Проміжна сполука 234

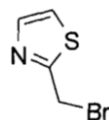
1,3-тіазол-2-ілметанол

До перемішаного розчину комерційно доступного 1,3-тіазол-2-карбальдегіду (5,36 г, 47 ммоль) у безводному метанолі (100 мл), при 0°C і в атмосфері N₂, додавали борогідрид натрію (2,15 г, 57 ммоль) у вигляді твердої речовини приблизно протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом години при температурі навколишнього середовища, в атмосфері N₂. Повне перетворення підтверджували за допомогою ТШХ (50% етилацетат у гексанах; R_f ~0,23). Реакційну суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали 15 мл водного розчину хлориду амонію, і 15 мл водного розчину хлориду натрію; із цієї суміші екстрагували неочищений продукт етилацетатом (4X50 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над су-

льфатом магнію, і концентрували. Неочищену речовину використовували без додаткового очищення.

МС (ES) MH⁺: 116 для C₄H₅NOS. ¹H ЯМР (ДМСО): 4,72 (d, 2H), 6,03 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).

Проміжна сполука 235
2-(бромметил)-1,3-тіазол



Цю сполуку синтезували з вищеописаної Проміжної сполуки 234, використовуючи методику, описану в Tetrahedron 61 (2005), с. 137. Неочище-

ну речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії (силикагель, 15% етилацетат у гексанах). Одержували світло-жовтогарячу рідину (вихід 57%) одержували; ця речовина швидко розкладається, і її відразу використовували на наступній стадії.

МС (ES) MH^+ : 179 для C_4H_4BrNS . 1H ЯМР ($CDCl_3$): 4,75 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,74 (d, 1H).

Проміжна сполука 236

Етил 2-хлор-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат
Синтезували відповідно до методики, описаної для Проміжної сполуки 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).

Проміжна сполука 237

1-трет-бутил 3-метил 4-гідрокси-5,6-дигідропіперидин-1,3(2H)-дикарбоксилат

Метил 4-оксопіперидин-3-карбоксилат гідрохлорид (13,0 г) суспендували в безводному ДХМ (100 мл) в атмосфері аргону. DIEA (29,2 мл) повільно додавали за допомогою шприца, одержуючи злегка мутний розчин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, і додавали ди-трет-бутил дикарбоксилат (16,1 г), одержуючи екзотермічну реакцію. Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі, повільно нагріваючи до кімнатної температури. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі й розподіляли між EtOAc (500 мл) і насиченим водним NH_4Cl (350 мл). EtOAc шар промивали соляним розчином (125 мл), висушували над безводним $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі, одержуючи жовте масло. Продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (1-25% EtOAc у гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорого, безбарвного масла (14,7 г, 85,1%). МС (ES)[(M-H) $^-$]: 256 для $C_{12}H_{19}NO_5$; ЯМР ($CDCl_3$): 1,46 (s, 9H), 2,36 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 11,97 (s, 1H).

Проміжна сполука 238

Етил 4-азидо-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

Етил 4-бром-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (Одержання: Izamanishi, T. і ін; 1982, Chem. Pharm. Bull., 30: 3617-3623) (5,1 г) розчиняли в безводному ДМФА (20 мл) в атмосфері аргону, потім додавали 18-краун-6 (0,27 г) і азид натрію (2,89 г). Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом двадцяти трьох годин, потім перемішували протягом ночі, повільно охолоджували до кімнатної температури. Після цього реакційну суміш додавали до деіонізованої води (150 мл) для її загартування, насичували твердим хлоридом натрію, і екстрагували EtOAc (2x200 мл). Об'єднані EtOAc шари промивали соляним розчином (100 мл), висушували над безводним $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,3 г, 100%). МС (ГХ-ЕІ)[(M-N $_2$) $^+$]: 186 для $C_8H_{14}BrN_4O_3$.

Проміжна сполука 239

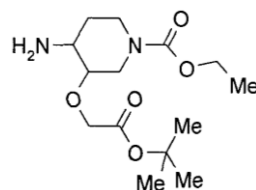
Етил 4-азидо-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоетокси)піперидин-1-карбоксилат

Етил 4-азидо-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 238, 1,71 г) розчиняли в безводному ТГФ (15 мл) і охолоджували до 0°C. Гідрид натрію (60% у мінеральному маслі)

(0,42 г) додавали у вигляді упорскування, перемішували протягом двадцяти хвилин при 0°C, потім повільно додавали трет-бутил бром ацетат (0,86 мл) за допомогою шприца, і перемішували додатково протягом двох годин при 0°C. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (250 мл) і насиченим водним $NaHCO_3$ (200 мл), і водний шар промивали EtOAc (200 мл). Об'єднані EtOAc шари промивали соляним розчином (50 мл), висушували над безводним $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді неочищеного продукту (1,78 г, 103%). МС (ГХ-ЕІ)[(M-N $_2$) $^+$]: 300 для $C_{14}H_{24}N_4O_5$.

Проміжна сполука 240

Етил 4-аміно-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоетокси)піперидин-1-карбоксилат



Етил

4-азидо-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоетокси)піперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 239, 1,75 г) розчиняли в ТГФ (60 мл), потім додавали деіонізовану воду (5 мл) і PS-трифенілфосфінову смолу (10,6 г), і перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Реакційну суміш фільтрували, і смолу неодноразово промивали MeOH і сумішшю 1:5 MeOH:ДХМ, і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,20 г, 75%). МС (ГХ-ЕІ)[(M) $^+$]: 302 для $C_{14}H_{26}N_2O_5$.

Проміжна сполука 241

Етил 4-бром-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-1-карбоксилат

Етил

4-бром-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (Одержання: Izamanishi, T. і ін; 1982, Chem. Pharm. Bull., 30: 3617-3623) (10,17 г) розчиняли в безводному ДХМ (100 мл) в атмосфері аргону й охолоджували до 0°C. По краплях додавали трет-бутилдиметилсиліл трифторметилсульфонат (10,2 мл) за допомогою шприца, потім 2,6-лутидин (4,7 мл), також додавали по краплях за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, повільно нагріваючи до кімнатної температури, потім розводили ДХМ (200 мл) і промивали насиченим водний $NaHCO_3$ (150 мл), насиченим водним NH_4Cl ((150 мл), соляним розчином (100 мл), висушували над безводним $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді неочищеного продукту (15,1 г, 102%). МС (ГХ-ЕІ)[(M-C $_4$ H $_7$) $^+$]: 310, 312 для $C_{14}H_{28}BrNO_3Si$; ЯМР ($CDCl_3$): 0,10 (s, 3 H), 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).

Проміжна сполука 242

Етил 4-азидо-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку готували способом, аналогічним до описаного для (Проміжна сполука 238), використовуючи як вихідну речовину етил 4-бром-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-1-

карбоксилат (Проміжну сполуку 241). МС (ГХ-ЕІ)[(М-Н₂)⁺]: 300 для C₁₄H₂₈N₄O₄Si.

Проміжна сполука 243

Етил 4-аміно-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку готували способом, аналогічним до описаного для (Проміжна сполука 240), використовуючи як вихідну речовину етил 4-азидо-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піперидин-1-

карбоксилат (Проміжну сполуку 242). МС (ГХ-ЕІ)[(М)⁺]: 302 для C₁₄H₃₀N₂O₃Si.

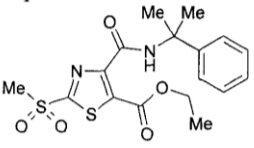
Проміжна сполука 244

3,4-дихлор-N-(3-гідроксипіперидин-4-іл)-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Етил 3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 114, 0,805 г) розчиняли в суміші MeOH (10 мл) і 1,4-діоксану (15 мл), до якої додавали 1 н. NaOH (10 мл) і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Додатково додавали 5 мл 1 н. NaOH, з 5 мл 1,4-діоксану, і реакційну суміш нагрівали додатково протягом 42 годин, потім охолоджували до 0°C і підкисляли до ~ pH 9 за допомогою 2 н. HCl (6 мл). Холодну суміш фільтрували й промивали деіонізованою водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді неочищеного продукту. МС (ЕС) МН⁺: 292,294 для C₁₁H₁₅Cl₂N₃O₂.

Проміжна сполука 245

Наступна Проміжна сполуку готували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 16, із вказаних вихідних речовин (ВР).

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|--|----------------------|
| 245 | <p>етил 4-[[1-(метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл]-2-(метилсульфоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат</p>  | <p>МС (ЕС) МН⁺: 397 для C₁₇H₂₀N₂O₅S₂ 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)</p> | Проміжна сполука 246 |

Проміжна сполука 246

етил 4-[[1-(метил-1-фенілетил)аміно]карбоніл]-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Діізопропіламін (5,3 мл) розчиняли в безводному ТГФ (100 мл) охолоджували до -78°C і до нього повільно додавали н-бутил літій (15 мл). Розчин повільно нагрівали до 0°C і після цього знову охолоджували до -78°C. Повільно додавали розчин N-(1-метил-1-фенілетил)-2-(метилтіо)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду (Проміжна сполука 13; 3,7 г) у безводному ТГФ, підтримуючи температуру нижче -70°C. Після перемішування протягом 30 хвилин, однією порцією додавали розчин етилцаноформіату (2,5 мл) у безводному ТГФ і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, після цього повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили водою й екстрагували етилацетатом (ХЗ), висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи чорне масло (0,84 г) ЯМР: 1,22-1,29 (m, 3H) 1,63 (s, 6H) 2,76 (s, 3H) 4,28 (q, 2H) 7,20 (t, 1H) 7,32 (t, 2H) 7,46 (d, 2H) 8,75 (s, 1H).

Проміжна сполука 247

діетил 2-хлор-1,3-тіазол-4,5-дикарбоксилат

До розчину трет-бутил нітриту (3,4 мл, 28 ммоль) і хлориду міді (ІІ) (3,7 г, 28 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали діетил 2-аміно-1,3-тіазол-4,5-дикарбоксилат (4,6 г, 19 ммоль, Промі-

жна сполука 248) усе однією порцією. Спостерігали виділення газу. Після перемішування протягом 45 хв при кімнатній температурі РХМС указувала на завершення утворення продукту. Після концентрування для видалення ацетонітрилу залишок розподіляли із хлороформом і 1 н. HCl (Fisher), промивали хлороформом, висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи жовтого-жовте масло. При очищенні на флеш-колонці одержували ясно-жовте масло (4,2 г, 85%). МС (ЕС): 264; ЯМР: 1,25-1,29 (t, 3H) 1,29-1,33 (t, 3H) 4,28-4,33 (q, 2H) 4,33-4,39 (q, 2H).

Проміжна сполука 248

діетил 2-аміно-1,3-тіазол-4,5-дикарбоксилат

Розчин тіосечовини (1,7 г, 22 ммоль) і діетил 2-хлор-3-оксосукцинату (5,0 г, 22 ммоль) в абсолютному етанолі (50 мл) нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом однієї години. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли, залишаючи білу тверду речовину. Тверду речовину розчиняли у воді (100 мл) і отриманий осад фільтрували й висушували (4,6 г, 87%). МС (ЕС): 245; ЯМР: 1,21 (t, 3H) 1,26 (t, 3H) 4,16 (q, 2H) 4,26 (q, 2H) 8,04 (s, 2H).

Проміжна сполука 249

ізопропіл

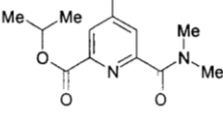
4-хлор-6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-карбоксилат н-бутиллітій (1,92 мл, 2,5М у гексанах) по краплях додавали до -78°C розчину морфоліну (0,42

мл, 4,8 ммоль) у безводному ТГФ, після цього повільно нагрівали до кімнатної температури. Розчин перенесли в додаткову лійку шляхом канюлізації й потім додавали по краплях до розчину диметил 4-хлорпіридин-2,6-дикарбоксилату (1,0 г, 4,4 ммоль, Проміжна сполука 251) у безводному ТГФ. При додаванні спостерігали незначне утворення осаду. Після перемішування протягом двох годин при кімнатній температурі до реакційної суміші додатково додавали 0,5 еквівалента морфолінолітійового реагенту й після перемішування додатково протягом двох годин додавали ще 0,5 еквівалента, потім перемішували протягом однієї години для завершення реакції. Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок суспендували в метиленхлориді й продукт екстрагували насич. розчином бікарбонату натрію (х3). Порцію бікарбонату натрію підкисляли за допомогою конц. HCl до pH 3 і після цього екстрагували EtOAc (х10), потім висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи тверду речовину (0,8 г, 70%). MC (ES) MH⁺: 271 для C₁₁H₁₁ClN₂O₄. Тверду речовину су-

спендували в безводному толуолі (75 мл) і до нього повільно додавали триізопропілортоформіат (1,97 мл, 8,9 ммоль), потім нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок суспендували в 1 н. HCl. Підлугувували до pH 8 за допомогою насиченого бікарбонату натрію, потім екстрагували EtOAc (х3), висушували за допомогою MgSO₄ і видаляли розчинник, одержуючи жовто-коричневу тверду речовину. При здійсненні очищення на силікагелевій флеш-колонці (елюювання градієнтом до 3:1 EtOAc:CH₂Cl₂) одержували білу тверду речовину (0,23 г) MC (ES) MH⁺: 313 для C₁₄H₁₇ClN₂O₄; ЯМР: 1,33 (s, 3H) 1,35 (s, 3H) 3,41 (s, 2H) 3,44 (d, 2H) 3,58 (d, 2H) 3,68 (s, 4H) 5,17 (dt, 1H) 8,01 (d, 1H) 8,13 (d, 1H).

Проміжна сполука 250

Наступна Проміжна сполука готували за допомогою методики, описаної для Проміжної сполуки 249, із вказаних вихідних речовин (BP).

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|------------------------------------|
| 250 | ізопропіл 4-хлор-6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-2-карбоксилат  | MC (ES) MH ⁺ : 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) | Проміжна сполука 251 і диметиламін |

Проміжна сполука 251

диметил 4-хлорпіридин-2,6-дикарбоксилат

Пентахлорид фосфору (45,5 г, 218 ммоль) зважували в закритій колбі й суспендували в хлороформі. Додавали 4-гідроксипіридин-2,6-дикарбонову кислоту (10,0 г, 55 ммоль) і після помірного нагрівання в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 днів реакція завершувалася (60% перетворення). Після охолодження до 0°C по краплях додавали безводний метанол (150 мл). Оскільки виділення тепла зменшувалося, розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок розподіляли з EtOAc і водою й нерозчинну речовину фільтрували, промивали EtOAc і висушували (6,7 г). EtOAc шар промивали водою, висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували. При перекристалізації з метанолом додатково одержували чистий продукт (0,64 г). MC (ES) MH⁺: 230 для C₉H₈ClNO₄; ЯМР: 3,94 (s, 3H) 8,32 (s, 1H).

Проміжна сполука 252

2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину етил 2-хлор-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (2,5 г, 11 ммоль, Проміжна сполука 215) в ацетоні при 0°C повільно додавали розчин триоксиду хрому (2,26 г, 22 ммоль) в 20% конц. сірчаної кислоти у воді (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали ізопропанол (1 мл) для видален-

ня непрореагованого триоксиду хрому. Реакційну суміш розводили водою й ацетон видаляли. Розподіляли з метиленхлоридом (х3), висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи білу тверду речовину (2,3 г, 90%). MC (ES) MH⁺: 236 для C₇H₆ClNO₄S; ЯМР: 1,26 (t, 3H) 4,31 (q, 2H) 13,99-14,15 (m, 1H).

Проміжна сполука 253

Етиловий ефір 3,4-дихлор-5-хлорметил-1H-пірол-2-карбонової кислоти

В 4-х горлу круглодонну колбу об'ємом 22 л, обладнану верхньою мішалкою, лійкою для додавання рідин, вхідним отвором для азоту й датчиком внутрішньої температури завантажували (Проміжна сполука 254, 2000 г, 13,6 ммоль) і тетрахлорид вуглецю (12 л). Реакційну суміш охолоджували до -5°C і додавали сульфурил хлорид при такій швидкості, щоб температура не перевищувала 0°C (1 година). Отримана реакційна суміш ставала дуже густою (тому що осаду ставало багато, спостерігали значне виділення газу) і їй дозволяли перемішуватися при 0°C у цілому протягом 4 годин після додавання. Осад фільтрували й тверду речовину азеотропували з толуолом для видалення надлишку сульфурилхлориду. Тверду речовину й висушували в конвекційній печі при 50°C, одержуючи 3 (2077 г, 62%) у вигляді темно-пурпурної твердої речовини.

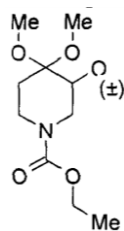
Проміжна сполука 254

Етиловий ефір 5-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти

В 4-х горлу круглодонну колбу об'ємом 22 л, обладнану верхньою мішалкою, лійкою для додавання рідин, вхідним отвором для азоту й датчиком внутрішньої температури завантажували етил 3-оксобутаноат (1952 г, 15,0 моль) і льодяну оцтову кислоту (5 л). Отриманий розчин охолоджували до 0°C на льодяно-водній бані й повільно додавали водний розчин нітриту натрію (1242 г, 18,0 моль, 1,2 екв, в 1875 мл води) (4,5 години), не дозволяючи підвищуватися внутрішній температурі вище 10°C. Гомогенному червоному розчину дозволяли нагрітися до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 48 годин. Кольори розчину змінювався з ясно-червоного на жовтий. Потім реакційну посудину поміщали в колбонагрівач, заповнений дефлегматором і додавали однією порцією ацетилацетальдегід диметилацеталю (1982 г, 15,0 моль, 1 екв) (верхівку дефлегматора залишали відкритою для можливості швидкого виходу газу при додаванні цинку). Порціями додавали цинк (порошок, 2156 г, 33 моль, 2,2 екв) (з такою швидкістю, щоб контролювати виділення газу) протягом 4 годин. Додавання цинку доводило реакцію до флегми й після додавання темно-червоний розчин нагрівали в колбі зі зворотним холодильником додатково протягом 1,5 годин. Вміст реакції вливали гарячим у контейнер об'ємом 50 л з 20 кг льоду й дозволяли перемішуватися протягом 16 годин. Отриману суспензію фільтрували, висушували в конвекційній печі й перекристалізовували з гарячого гептану, одержуючи ясно-жовту тверду речовину (312 г, 13,6% вихід).

Проміжна сполука 255

етил 3-гідрокси-4,4-диметоксипіперидин-1-карбоксилат



До перемішаного розчину гідроксиду калію (42 г, 752 ммоль) у безводному метанолі (100 мл), при 0°C і в атмосфері N₂, додавали розчин етил 4-оксипіперидин-1-карбоксилату (26,4 мл, 29,96 г, 175 ммоль) у безводному метанолі (75 мл) за допомогою шприца. Отриманий розчин перемішували додатково протягом 30 хвилин в атмосфері N₂ при 0°C. До нього, невеликими порціями протягом приблизно 90 хвилин, додавали йодбензол діацетат (84,6 г, 262 ммоль). Протягом цього періоду часу температуру підтримували близько 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері N₂, поступово досягаючи кімнатної температури. Повне перетворення підтверджували за допомогою ТШХ (50% етилацетат у гексанах; пляма Hanessian; R_f ~0,25) ранком. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали приблизно 50 мл води; із цієї суміші екстрагували неочищений продукт етилацетатом (3X200 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над сульфатом магнію, і концентрували. Неочищений продукт очищали, використовуючи колонкову хроматографію (сілікагель; 10-65% етилацетат у гексанах), одержуючи 26,74 г (66%) ясно-жовтого масла.

МС (ESI) M: 233 для C₁₀H₁₉NO₅. ¹H 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).

Проміжні сполуки 256-257

Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для Проміжної сполуки 28 або Проміжної сполуки 59, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|--|----------------------|
| 256 | Цис(±)-етил 4-аміно-3-(проп-2-ін-1-ілокси)піперидин-1-карбоксилат | МС (ESP): 227 (M+H) для C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ | Проміжна сполука 146 |
| 257 | Цис(±)-Етил (4-аміно-3-етоксипіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH ⁺ : 217 для C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ | Проміжна сполука 156 |

Проміжні сполуки 258-259

Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для

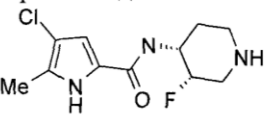
Проміжної сполуки 37 або Проміжної сполуки 83, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|--|--|--|
| 258 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ES) MH^+ : 360 для $C_{16}H_{23}ClFN_3O_3$; | Проміжна сполука 64 і Проміжна сполука 6 |
| 259 | <i>трет</i> -бутил (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[4-хлор-3-фтор-5-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат | МС (ESP): 530 (MNa^+) для $C_{22}H_{36}Cl_2N_3O_4Si$ | Проміжна сполука 263 і Проміжна сполука 64 |

Проміжні сполуки 260-261

Наступні Проміжні сполуки синтезували за допомогою методу, аналогічного до описаного для

Проміжної сполуки 50 або Проміжної сполуки 74, з вихідних речовин (ВР), наведених у таблиці нижче.

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|-----------|---|---|----------------------|
| 260 | 4-хлор-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-флюогоксипіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід  | МС (ES) MH^+ : 260 для $C_{11}H_{15}ClFN_3O$ | Проміжна сполука 258 |
| 261 | 4-хлор-3-фтор-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-фторпіперидин-4-іл]-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-карбоксамід | МС (ESP): 278 (MH^+) для $C_{11}H_{14}Cl_2N_3O$ | Проміжна сполука 262 |

Проміжна сполука 262

трет-бутил (3*S*,4*R*)-4-[[4-хлор-3-фтор-5-метил-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

трет-бутил (3*S*,4*R*)-4-[[4-хлор-3-фтор-5-метил-1*H*-(триметилсиліл)етокси]метил]-1*H*-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 259, 80 мг, 0,16 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (6 мл), потім додавали фторид тетра-бутил амонію (1 мл, 1М у ТГФ) і етилендіамін (1 ммоль), потім суміш перемішували при 50°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл) і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (10 мл) і соляним розчином (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, концентрували й очищали шляхом колонкової хроматографії (100%~70%гексани/етилацетат), одержуючи необхідний продукт (55 мг).

МС (ESP): 378 (MNa^+) для $C_{16}H_{22}Cl_2N_3O_3$

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 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).

Проміжна сполука 263

4-хлор-3-фтор-5-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1*H*-пірол-2-карбонова кислота

трет-буткл 4-хлор-3-фтор-5-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1*H*-пірол-2-карбоксилат (Проміжну сполуку 264, 100 мг) розчиняли в *N*-метил піролідиноне (10 мл), нагрівали до 200°C протягом 30 хвилин. Отриманий розчин використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МЗ (ESP): 307 (M^-) для $C_{12}H_{19}ClFNO_3Si$

Проміжна сполука 264

трет-бутил 4-хлор-3-фтор-5-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1*H*-пірол-2-карбоксилат

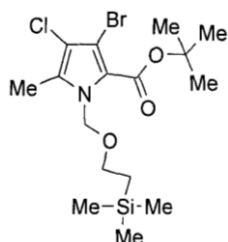
трет-бутил 3-бром-4-хлор-5-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1*H*-пірол-2-

карбоксилат (Проміжну сполуку 265, 480 мг, 1,13 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (8 мл), охолоджували до -78°C, по краплях додавали n-BuLi (2,5M у Гексані, 3,39 ммоль) у суміші за допомогою шприца й суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, потім швидко додавали N-Фторбензолсульфонімід (1,25 г, 3,96 ммоль в 5 мл ТГФ/Толуолу 1:1), після цього отриману суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і повільно нагрівали аж до кімнатної температури протягом 12 годин. Реакційну суміш загартувували при 0°C краплями насиченого розчину NH₄Cl і потім розводили EtOAc (50 мл). Органічну фазу промивали соляним розчином і висушували над безводним MgSO₄, концентрували, одержуючи масло й очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи 10% EtOAc у гексанах. Необхідний продукт одержували у вигляді масла (125 мг).

МС (ESP): 364 (M⁺) для C₁₆H₂₇ClFNO₃Si
¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,00 (s, 9H); 0,90 (t, 2H); 1,58 (s, 9H); 2,31 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 5,70 (s, 2H).

¹⁹F-ЯМР (CDCl₃) δ: -148,85

Проміжна сполука 265
 трет-бутил 3-бром-4-хлор-5-метил-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-пірол-2-карбоксилат



Етил 3-бром-4-хлор-5-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-пірол-2-карбоксилат (Проміжну сполуку 266, 564 мг, 1,42 ммоль), t-Бутилацетат (330 мг, 2,84 ммоль) і калій t-бутилат (0,14 ммоль) змішували разом і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, концентрували, одержуючи масло у вакуумі. До реакційної суміші знову додавали t-бутилацетат (330 мг, 2,84 ммоль) і калій t-бутилат (0,14 ммоль), знову повторюючи таку ж методику. Отриману неочищену реакційну суміш фільтрували через невеликий шар силікагелю, промивали етилацетатом, об'єднаний фільтрат концентрували, одержуючи масло й очищали шляхом колонкової хроматографії (2% етилацетат у гексанах), одержуючи необхідний продукт у вигляді масла (485 мг).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,00 (s, 9H); 0,90 (t, 2H); 1,58 (s, 9H); 2,33 (s, 3H); 3,52 (t, 2H); 5,75 (s, 2H).

Проміжна сполука 266

Етил 3-бром-4-хлор-5-метил-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-пірол-2-карбоксилат

До суспензії гідриду натрію (76 мг, 3,16 ммоль) у безводному ДМФА (5 мл), додавали розчин етил 3-бром-4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (Проміжна сполука 267, 420 мг, 1,58 мг), отриману

суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин до припинення виділення газу. По краплях додавали триметилсиліл-етіліметил хлорид (315 мг, 1,89 ммоль) і перемішували протягом ночі, при цьому реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури повільно. Реакційну суміш загартувували за допомогою холодної води, розводили простим ефіром (20 мл), промивали водою й соляним розчином, органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, концентрували й очищали шляхом колонкової хроматографії (95% гексани в етилацетаті), одержуючи необхідний продукт у вигляді масла (624 мг). МС (ESP): 397 (M⁺) для C₁₄H₂₃BrClNO₃Si

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 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).

Проміжна сполука 267

Етил 3-бром-4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Етил 4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (Проміжна сполука 7, 300 мг, 1,6 ммоль) розчиняли в безводному дихлорметані (10 мл), додавали N-бромсукцинімід (285 мг, 1,6 ммоль) при 0°C і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш вливали в холодний водний розчин гідроксиду натрію (2M) (20 мл), екстрагували простим діетиловим ефіром (2x20 мл). Потім органічну фазу промивали водою (20 мл) і соляним розчином (20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, концентрували й очищали шляхом колонкової хроматографії (гексани/етилацетат, градієнт), одержуючи необхідний продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (424 мг).

МЗ (ESP): 266 (M⁺) для C₈H₉BrClNO₂

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39 (t, 3H); 2,32 (s, 3H); 4,34 (q, 2H); 9,04 (s, br, 1H).

Проміжна сполука 268

Транс(±)-трет-бутил-4-[[дифенілметилен)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

трет-бутил-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (11,9 г; 55 ммоль) і бензофенонімін (10 г; 59 ммоль; 1,05 екв.) розчиняли в безводному толуолі й нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 18 годин. За реакцією спостерігали за допомогою ТШХ (30% EtOAc/гексани з 0,1% триетиламіном). Неочищену реакційну суміш концентрували й очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії. При виділенні одержували 18,4 г вказаної в заголовку сполуки з виходом 86%. РХ/МС (ES⁺)[(M+H)⁺]: 381 для C₂₃H₂₈N₂O₃.

Проміжна сполука 269

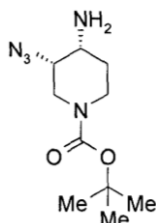
Цис(±)-трет-бутил-3-азидо-4-[[дифенілметилен)аміно]піперидин-1-карбоксилат

У висушеної полум'я колбі трифенілфосфін (3,86 г; 14,7 ммоль; 2 екв.) розчиняли в безводному ТГФ (15 мл) і охолоджували до 0°C. Повільно по краплях додавали DIAD (2,97 г; 14,7 ммоль; 2 екв.). При додаванні утворювався білий осад. Додавали ТГФ розчин, що містить трет-бутил-4-[[дифенілметилен)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 268, 2,8 г; 7,36 ммоль) (кількість ТГФ було таким, щоб кінцева

концентрація спирту становила близько 0,5-1М). Отриману реакційну суспензію перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Після цього додавали $(\text{Ph})_2\text{PON}_3$ (4,05 г; 14,7 ммоль; 2 екв.) і реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 12 годин. Спостерігали за допомогою РХ/МС. Реакційну суміш концентрували й очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (0-30% EtOAc/гексани з 0,1% триетиламіном). При виділенні одержували 2,13 г вканої в заголовку сполуки з виходом 71%. РХ/МС (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 406 для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$.

Проміжна сполука 270

Цис(±)трет-бутил-4-аміно-3-азидопіперидин-1-карбоксилат



трет-бутил-3-азидо-4-

[(дифенілметил)аміно]піперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 269, 1,36 г; 3,3 ммоль) розчиняли в 10 мл водного ТГФ (5% H_2O). Додавали однією порцією PPTS (850 мг; 3,4 ммоль; 1,03 екв.). Через декілька хвилин споконвічно мутний розчин ставав прозорим. Після завершення реакції (що визначали за допомогою РХ/МС аналізу) реакційну суміш концентрували й азеотропічно висушували за допомогою ацетонітрилу. Без додаткового очищення. (РХ/МС: спостерігали зникнення вихідної речовини й утворення $\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$. Продукт не спостерігали внаслідок відсутності хромофора).

Проміжна сполука 271

Цис(±)трет-бутил-3-азидо-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

Неочищений трет-бутил-4-аміно-3-азидопіперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 270, 3,3 ммоль) розчиняли в безводному CH_2Cl_2

(10 мл) і DIEA (1,27 г; 1,6 мл; 9,9 ммоль; 3 екв.). Розчин охолоджували до 0°C і додавали 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоніл хлорид (736 мг; 3,5 ммоль; 1,05 екв.). Реакція завершувалася протягом 30 хвилин. Розводили CH_2Cl_2 і промивали H_2O (x2), соляним розчином і висушували над Na_2SO_4 . Фільтрували й концентрували. Очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (0-60% EtOAc/гексани). При виділенні одержували 967 мг із виходом 69% після здійснення двоетапної послідовності. РХ/МС (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 415, 417 для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$.

Проміжна сполука 272

Цис(±)N-(3-азидопіперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид.

трет-бутил-3-азидо-4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 271, 967 мг; 2,3 ммоль) розчиняли в 4 н. HCl у діоксанах (20 мл) і метанолі (10 мл). Розчин перемішували протягом 2 годин і спостерігали за допомогою РХ/МС. Після завершення реакції розчинник видаляли й неочищену реакційну суміш азеотропували з метанолом для видалення надлишку HCl. Без додаткового очищення. РХ/МС (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 317, 319 для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$.

Проміжна сполука 273

(2R)-2-Метоксипропан-1-амін гідрохлорид (1725-162)

трет-бутил [(2R)-2-метоксипропіл]карбамат (Проміжна сполука 277, 0,33 г, 1,74 ммоль) і соляну кислоту (4 М, 1,5 мл) об'єднували й перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Потім суміш концентрували й розтирали в порошок із простим діетиловим ефіром, одержуючи білу кристалічну тверду речовину (0,20 г) як продукт.

ЯМР: 1,14 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 2H), 7,99 (brs, 3H).

Проміжні сполуки 274-275

Наступні сполуки одержували відповідно до методики для Проміжної сполуки 273 або шляхом гідрування, використовуючи вихідні речовини.

| Пр ом. | Сполука | Дані | ВР |
|--------|---|---|----------------------|
| 274 | (2S)-2-метоксипропан-1-амін гідрохлорид | ЯМР: 1,14 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 2H), 7,99 (brs, 3H) | Проміжна сполука 278 |
| 275 | (2R)-1-Метоксипропан-2-амін гідрохлорид | ЯМР: 1,14 (d, 3H), 3,29 (s, 3H), 8,07 (brs, 3H), інші піки сховані під значним піком води | Проміжна сполука 276 |

Проміжна сполука 276

Бензил [(1R)-2-метокси-1-метилетил]карбамат. До розчину бензил [(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамату (0,5 г, 2,38 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл), додавали оксид срібла (3,8 г,

13,09 ммоль), потім додавали метилйодид (1,94 мл, 23,8 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинну сіль відфільтровували й фільтрат концентрували. Залишок хроматографували, використо-

вуючи діоксид кремнію й систему етилацетат/гексани як елюент, і одержували необхідний продукт у вигляді прозорого масла (0,38 г).

МС (ЕС) МН+Na: 246 для $C_{12}H_{17}NO_3$;

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)

Проміжна сполука 277

трет-бутил [(2R)-2-метоксипропіл]карбамат

До розчину трет-бутил [(2R)-2-гідроксипропіл]карбамату (0,4 г, 2,28 ммоль) у ТГФ (5 мл), додавали гідрид натрію (0,06 г, 2,51 ммоль) при 0°C. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при цій температурі й потім додавали метил йодид (0,1 мл, 2,28 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й дозволяли перемішуватися додатково протягом двох годин. Реакційну суміш загартували шляхом додавання води й екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розчином бікарбонату натрію, водою й соляним розчином. Його висушу-

вали над сульфатом магнію й концентрували. Необхідний продукт одержували у вигляді прозорого масла (0,31 г) і він не має потреби в додатковому очищенні. ЯМР ($CDCl_3$): 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).

Проміжна сполука 278

трет-бутил [(2S)-2-метоксипропіл]карбамат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою методу, аналогічного до синтезу Проміжної сполуки 277, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил [(2S)-2-гідроксипропіл]карбамат і алкілюючи його з метилйодидом. ЯМР ($CDCl_3$): 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).

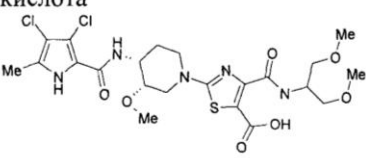
Приклад 441

Наступний Приклад готували за допомогою методики, описаної в Прикладі 203, із вказаних вихідних речовин (ВР)

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|--|
| 441 | етил 2-((3S,4R)-4-({[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[2-метокси-1-(метоксиметил)етил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат | МС (ЕС) МН ⁺ : 605 для $C_{24}H_{33}Cl_2N_5O_7S$; | Приклад 188 і [2-метокси-1-(метоксиметил)етил]амін (ChemPacific) |

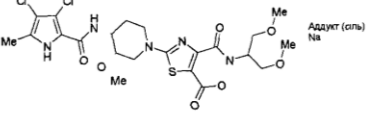
Приклад 442

Наступний Приклад готували за допомогою методики, описаної в Прикладі 383, із вказаних вихідних речовин (ВР)

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|--|---|-------------|
| 442 | 2-((3S,4R)-4-({[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[2-метокси-1-(метоксиметил)етил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота  | МС (ЕС) МН ⁺ : 578 для $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_7S$ 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) | Приклад 441 |

Приклад 443

Наступний Приклад одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 417, із вказаних вихідних речовин (ВР)

| Пр. | Сполука | Дані | ВР |
|-----|---|---|-------------|
| 443 | натрій 2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(3,4-дихлор-5-метил-1 <i>H</i> -пірол-2-іл)карбоніл]аміно}-3-метоксипіперидин-1-іл)-4-({[2-метокси-1-(метоксиметил)етил]аміно}карбоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат  | МС (ЕS) 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) | Приклад 442 |