



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82261 (13) C2

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛУ З АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) a200603896

(22) 10.09.2004

(24) 25.03.2008

(86) PCT/GB2004/003874, 10.09.2004

(31) 0321509.2

(32) 13.09.2003

(33) GB

(31) 0410527.6

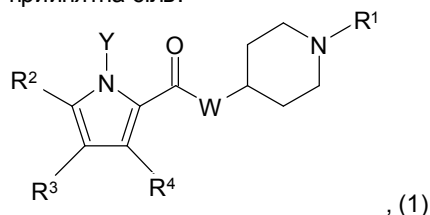
(32) 12.05.2004

(33) GB

(46) 25.03.2008, Бюл. № 6, 2008 рік

(72) БРІЗ АЛЕКСАНДР ЛУІС, ГРІН ОЛУІНКА
МОРЕНІКЕ, ХАЛЛ КЕННЕТ ГРЕГОРІ, НІ
ХАЙХОНГ, ХОК ШЕЙЛА ІРЕН, МАЛЛЕН ДЖОРДЖ
БАЙРОН, ХЕЙЛЗ НЕЙЛ ДЖЕЙМС, ТІММЗ ДЕВІД

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) EP 0894805, A1, 1999
WO 02/085886, A2, 2002(57) 1. Сполука формули (1) або її фармацевтично
прийнятна сіль:

у якій:

W являє собою O або NR⁶;

Y являє собою водень;

R¹ вибирають із R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} й R^{1f};R^{1a} являє собою 4-7-членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути

окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксिमіноретила, C₂-C₆-алкенилу, C₂-C₆-алкінілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного -COO-C₁-C₆-алкілом), трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -OCONR⁶R⁷, -N(R')COR⁶, -CONHCH(CO₂R⁷)R⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, -COO-C₁-C₆-алкілу, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідроксі-C₁-C₄-алкокси-, C₂-C₄-алкенілокси, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, NHC(O)гетероциклілу, -NHC(O)арила, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу], C₃-C₆-циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C₁-C₆-алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C₁-C₆-алкілу вище), -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу вище), гетероциклілу, арилу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)pNR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -NR⁷S(O)pNR⁶R⁷, -NR⁷S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -NR⁷S(O)p-арила, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NHS(O)p-арила, -NR⁶R⁷, -CH₂CH(CO₂R⁶)OH, -C₁-C₄-алкілCH(NR⁶R⁷)CO₂R⁶ й -C₁-C₄-алкілCH(NR⁶R⁷)CO(NR⁶R⁷); де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками,

(13) C2

(11) 82261

(19) UA

незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідроки, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідроксі-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, гало-C₁-C₄-алкіл-, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ді-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу й -S(O)₂N[ді-C₁-C₄-алкілу];

R^{1b} являє собою 8-10-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1c} являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1d} вибирають із -CH₂R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -OR^{1a}, S(O)qR^{1a} (де q являє собою 1 або 2);

R^{1e} вибирають із -CH₂R^{1b}, -C(O)R^{1b}, -OR^{1b}, S(O)qR^{1b} (де q являє собою 1 або 2);

R^{1f} вибирають із -CH₂R^{1c}, -C(O)R^{1c}, -OR^{1c}, S(O)qR^{1c} (де q являє собою 1 або 2);

R² вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, галогену, гідроки, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, -CO-C₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-алкокси;

R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, нітрогрупи, гідроки, галогену, ціаногрупи, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₆-алкіл-C₃-C₆-циклоалкілу, гало-C₁-C₄-алкіл-, дифторметилу, трифторметилу, -CO-C₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-алкокси;

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₄-алкенілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідроки, аміногрупи, -NHC₁-C₄-алкілу, -N[ді-C₁-C₄-алкілу], C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкілтіо-C₁-C₄-алкіл-, гідроки-C₁-C₄-алкіл-, -C₁-C₄-алкілNH₂, -C₁-C₄-алкілNHC₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілN[ді-C₁-C₄-алкілу] й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу;

R⁷ незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C₁-C₆-алкілу;

або R⁶ й R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5 або 6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідроки, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідроксі-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, гало-C₁-C₄-алкіл-, дифторметилу,

трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH[C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂N[ді-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу;

R⁵ вибирають із водню й C₁-C₄-алкілу;

p являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

2. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де W являє собою O.

3. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де W являє собою NR⁵.

4. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-3, де R¹ вибирають із R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} й R^{1d}; де

R^{1a} являє собою 5- або 6-членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C₂-C₆-алкенілу,

-CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу,

трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, галогену,

гідроки, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідроки, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідроксі-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, -NHC(O)гетероциклілу, -NHC(O)арилу, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу], C₃-C₆-циклоалкілу, -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу вище),

-S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу вище), гетероциклілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу,

-C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу й -NR⁶R⁷, де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й карбокси;

R^{1b} являє собою 10-членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^1 с являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^1 а вище;
 R^1 d вибирають із $-CH_2R^1$ а й $-C(O)R^1$ а.

5. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де R^2 вибирають із C_1 - C_4 -алкілу, галогену й ціаногрупи.

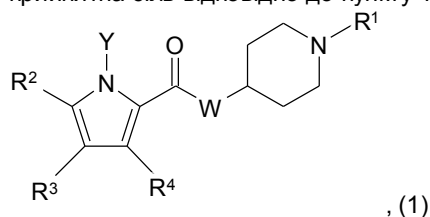
6. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, де R^3 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи й $-CO-C_1$ - C_6 -алкілу.

7. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-6, де R^4 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, галогену й ціаногрупи.

8. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-7, де:

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_4 -алкенілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $-C_1$ - C_4 -алкіл $C(O)O-C_1$ - C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-N[di-C_1$ - C_4 -алкілу], C_1 - C_4 -алкокси й $-C_1$ - C_4 -алкілгетероциклілу;
 R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1 - C_6 -алкілу;
 або R^6 й R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу.

9. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1:



у якій:

R^1 вибирають із R^1 а, R^1 b, R^1 с й R^1 d; де
 R^1 а являє собою піридиніл, N-оксопіридиніл, піримідиніл, тiazоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазиніл, піролідиніл, тієніл, фураніл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл або піроліл, де вказане R^1 а необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з: нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C_2 - C_6 -алкенілу, $-CO-C_1$ - C_6 -алкілу, $-COO-C_1$ - C_6 -алкілу, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, галогену, гідрокси, карбоксі, C_1 - C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, $-OCO-C_1$ - C_4 -алкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкокси, гідроксі- C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_4 -алкенілокси, $-NHC(O)O-C_1$ - C_4 -алкілу, $-NHC(=NH)NR^6R^7$, $-NHC(O)NR^6R^7$, $-NHC(O)C_1$ - C_4 -алкілу, $-NHC(O)$ тетрагідрофуранілу, -

$NHC(O)$ фенілу, $-NHS(O)p-C_1$ - C_4 -алкілу, $-S(O)p-C_1$ - C_4 -алкілу, $S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NR^6R^7$, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндолілу й 1,3-діоксоланілу], циклопропілу, $-O-C_1$ - C_6 -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1 - C_6 -алкілу вище), $-S(O)p-C_1$ - C_4 -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1 - C_6 -алкілу вище), тетразолілу, 2-оксо-1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, морфоліно, піперазинілу, піролідинілу, $-NHC(O)O-C_1$ - C_4 -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1$ - C_4 -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1$ - C_4 -алкіл $CONHR^7$, $-C(O)NHS(O)p-C_1$ - C_4 -алкілу й $-NR^6R^7$;

де будь-який феніл, тетрагідрофураніл, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндоліл, 1,3-діоксоланіл, тетразоліл, 2-оксо-1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, морфоліно, піперазиніл, піролідиніл, у будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^1 а, необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу й карбоксі;

R^1 b являє собою хінолініл, пуриніл, бензотіазоліл, індоліл, 4-оксохінолініл, 2,7-нафтиридиніл або хіназолініл, і де вказане R^1 b необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^1 а вище;

R^1 с являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^1 а вище;

R^1 d вибирають із $-CH_2R^1$ а й $-C(O)R^1$ а;

R^2 вибирають із метилу, етилу, ізопропілу, хлору й ціаногрупи;

R^3 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й $-COMe$;

R^4 вибирають із водню, хлору, метилу, етилу й ціаногрупи;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_4 -алкенілу, циклопропілу, $-C_1$ - C_4 -алкіл $C(O)O-C_1$ - C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-N[di-C_1$ - C_4 -алкілу], C_1 - C_4 -алкокси й $-C_1$ - C_4 -алкілморфоліно;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1 - C_4 -алкілу;

або R^6 й R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати піперазиніл або морфоліно, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу;
 р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

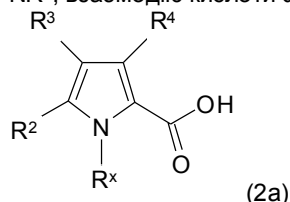
10. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, вибрана з:

2-хлор-6-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксаміду;
 2-хлор-6-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинаміду;
 1-[4-(амінокарбоніл)-6-хлор-2-піридиніл]-4-піперидиніл
 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату;

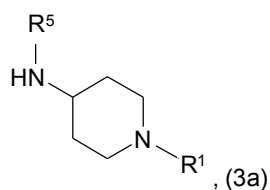
1-[4-[аміно(гідроксиіміно)метил]-6-хлор-2-піридиніл]-4-піперидиніл 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату;
 2-бутоксиг-6-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинової кислоти;
 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(2-метоксигетокси)ізонікотинової кислоти;
 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метоксиг-6-(метилсульфоніл)ізонікотинамід;
 2-(бутилтіо)-6-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонової кислоти;
 2-(трет-бутилтіо)-6-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонової кислоти;
 2-(трет-бутил-6-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонової кислоти;
 4-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонової кислоти;
 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти;
 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти;
 6-хлор-4-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонової кислоти;
 5-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метоксигізонікотинамід;
 6-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піридин-2-карбонової кислоти;
 4-[(трет-бутиламіно)карбоніл]-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти;
 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти і
 3-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)бензойної кислоти.

11. Спосіб одержання сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі (де змінювані групи, якщо спеціально не вказано інакше, мають значення, вказані в пункті 1), який включає:

а) для сполук формули (1), у яких W являє собою NR^5 , взаємодію кислоти формули (2а):

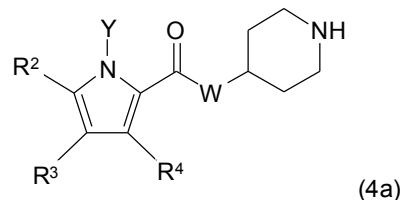


(де R^x являє собою водень або придатну захисну групу) або її активованого похідного з аміном формули (3а):



або

б) взаємодію сполуки формули (4а):



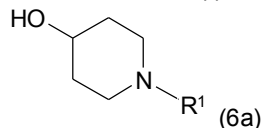
зі сполукою формули (5а):

$X-R^1$, (5а)

де X являє собою групу, яку витісняють;

в) для сполук формули (1), у яких W являє собою O;

взаємодію кислоти формули (2а) або її активованого похідного зі спиртом формули (6а):



і потім, при необхідності:

- i) перетворення сполуки формули (1) в іншу сполуку формули (1);
- ii) видалення будь-яких захисних груп;
- iii) утворення фармацевтично прийнятної солі.

12. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 для застосування в способі терапевтичного лікування людини або тварини.

13. Спосіб одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-10.

14. Спосіб інгібування бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-10.

15. Спосіб лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-10.

16. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 для застосування як лікарський засіб.

17. Застосування сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 при приготуванні лікарського засобу для одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

18. Застосування сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 при приготуванні лікарського засобу для інгібування бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина.

19. Застосування сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 при приготуванні лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

20. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 для застосування при одержанні антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

21. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 для застосування при інгібуванні бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина.

22. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів

1-10 для застосування при лікуванні бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

23. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

24. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, для застосування при одержанні антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

25. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм для застосування при інгібуванні бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина.

26. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-10 у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм для застосування при лікуванні бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

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.

Переважає 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 розвиток резистентності бактерій до ванкоміцину й до інших глікопептидів. Ця резистентність постійно

підсилюється, що приводить до істотного зниження ефективності цих засобів при лікуванні захворювань, викликаних грамположитивними 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.

Гіраза 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 серед топоізомераз завдяки своїй здатності вносити негативні надвитки в ДНК. Фермент складається із двох субодиниць, які кодується *gyrA* й *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 ферменту, 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 тетрамеру структуру, утворену субодиницями, гомологічними до *Gyr A* й *Gyr B*. Загальна ідентичність послідовностей між гіразою і топоізомеразою IV є високою в бактерій різних видів. Отже, сполуки, які націлені на топоізомерази типу II у бактерій, надають можливість інгібувати дві цілі 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 спектру дії, які інгібують утворення розриву в ДНК й возз'єднують активність ферменту й блокують

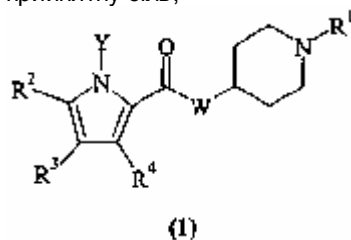
ковалентний комплекс між субодиницею *GyrA* й ДНК [Drlica, K., i X. Zhao, 1997, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61: 377-392]. Представники цього класу антибактеріальних засобів також можуть інгібувати топоізомеразу IV й, внаслідок цього, первинна ціль для цих сполук відрізняється залежно від виду бактерій. Незважаючи на те, що хінолони є ефективними антибактеріальними засобами, проте, у деяких мікроорганізмів, включаючи *S. aureus* й *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, яка обмежує їх застосування в дітей [Lipsky, B. A. i 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 субодиницею *Gyr* [Maxwell, A. i 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, які зустрічаються в природі, націлених на субодиницю *GyrB*, є циклотіалідини, які виділені з *Streptomyces filipensis* [Watanabe, J. i 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-субодиницю ДНК-гірази. 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.

Таким чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль;



у якій:

W являє собою O або NR^5 ;

Y являє собою водень;

R^1 вибирають із R^1a , R^1b , R^1c , R^1d , R^1e й R^1f ;

R^1a являє собою 4-х - 7-ми членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де $-CH_2-$ група необов'язково може бути замінена групою $-C(O)-$, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням 3-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксимінометилу, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного $-COO-C_1-C_6$ -алкілом), трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-OCONR^6R^7$, $-N(R^1)COR^6$, $-CONHCH(CO_2R^6)R^6$, галогену, гідрокси, карбокси, C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу, $-OCO-C_1-C_6$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси-, C_2-C_4 -алкенілокси, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, карбокси, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-OCONR^6R^7$, $-C(=NOH)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOH)NR^6R^7$, $-NHC(=NH)NR^6R^7$, $-NHC(O)NR^6R^7$, $-NHC(O)C_1-C_4$ -алкілу, $-NHC(O)$ гетероциклілу, $-NHC(O)$ арилу, $-NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NHCO_2R^6$, $-NR^6R^7$ і гетероциклілу], C_3-C_6 -циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C_1-C_6 -алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, арилу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)pNR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілCONHR⁷, $-NR^7S(O)pNR^6R^7$, $-NR^7S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-NR^7S(O)p$ -арилу, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)NHS(O)p$ -арилу, $-NR^6R^7$, $-CH_2CH(CO_2R^6)OH$, $-C_1-C_4$ -алкілCH(NR^6R^7)CO₂R⁶ й $-C_1-C_4$ -алкілCH(NR^6R^7)CO(NR^6R^7);

де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^1a необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу, C_2-C_4 -алкенілу, C_2-C_4 -алкінілу, гідрокси, C_1-C_4 -алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкіл-, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкіл-, гало- C_1-C_4 -алкіл-, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, $-CO-C_1-C_4$ -алкілу, $-COO-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)N$ [ди- C_1-C_4 -алкілу], $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_4$ -алкілу й $-S(O)_2N$ [ди- C_1-C_4 -алкілу];

R^1b являє собою 8-ми - 10-ти членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1,2,3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де $-CH_2-$ група необов'язково може бути замінена групою $-C(O)-$, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^1a вище; RV являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^1a вище;

R^1d вибирають із $-CH_2R^1a$, $-C(O)R^1a$ $-OR^1a$ $S(O)qR^1a$ (де q являє собою 1 або 2);

R^1e вибирають із $-CH_2R^1b$, $-C(O)R^1b$, $-OR^1b$, $S(O)qR^1b$ (де q являє собою 1 або 2);

R^1f вибирають із $-CH_2R^1c$, $-C(O)R^1c$ $-OR^1c$, $S(O)qR^1c$ (де q являє собою 1 або 2);

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, C_2-C_4 -алкенілу, C_2-C_4 -алкінілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу; R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, C_2-C_4 -алкенілу, C_2-C_4 -алкінілу, галогену, гідрокси, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу трифторметилу, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу й C_1-C_6 -алкокси;

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_2-C_4 -алкенілу, C_2-C_4 -алкінілу, нітрогрупи, гідрокси, галогену, ціаногрупи, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_6$ -алкіл- C_3-C_6 -циклоалкілу, гало- C_1-C_4 -алкіл-, дифторметилу, трифторметилу, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу й C_1-C_6 -алкокси; R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_4 -алкенілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкілC(O)O- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-N$ [ди- C_1-C_4 -алкілу], C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкіл-, C_1-C_4 -алкілтіо- C_1-C_4 -алкіл-, гідрокси- C_1-C_4 -алкіл-, $-C_1-C_4$ -алкілNH₂, $-C_1-C_4$ -алкілNHC_{1-C_4}-алкілу, $-C_1-C_4$ -алкілN[ди- C_1-C_4 -алкілу] й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу; R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_6 -алкілу; або R^6 й R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкенілу, C_2-C_4 -алкінілу, гідрокси, C_1-C_4 -алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкіл-, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкіл-, гало- C_1-C_4 -алкіл-, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, $-CO-C_1-C_4$ -алкілу, $-COO-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)N$ [ди- C_1-C_4 -алкілу], $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_4$ -алкілу, $S(O)_2N$ [ди- C_1-C_4 -алкілу] й $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу;

R^5 вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; p являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

W являє собою O або NR^5 ;

Y являє собою водень або метил;

R¹ вибирають із R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} й R^{1f};

R^{1a} являє собою 4-х - 7-ми членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1,2,3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де вказане кільце заміщене 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу, -O-C₁-C₆-алкілу, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -OCONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, -CONHCH(CO₂R⁷)R⁶, галогену, гідрокси, карбокси,

C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, -COO-C₁-C₆-алкілу, -O-C₁-C₆-алкілу, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)PNR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, і гетероциклілу {необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу}], гетероциклілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу],

арилу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу], -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR¹)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR¹)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), -S(O)pNR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -NR⁷S(O)pNR⁶R⁷, -NR⁷S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -NR⁷S(O)p-арилу, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NHS(O)p-арилу, -NR⁶R⁷, -CH₂CH(CO₂R⁶)OH, -C₁-C₄-арилуCH(NR⁶R⁷)CO₂R⁶ й -C₁-C₄-алкілCH(NR⁶R⁷)CO(NR⁶R⁷);

R^{1b} являє собою 8-ми - 10-ти членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O

або S-S), де вказане кільце заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1c} являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1d} вибирають із -CH₂R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -OR^{1a}, S(O)qR^{1a} (де q являє собою 1 або 2);

R^{1e} вибирають із -CH₂R^{1b}, -C(O)R^{1b}, -OR^{1b}, S(O)qR^{1b} (де q являє собою 1 або 2);

R^{1f} вибирають із -CH₂R^{1c}, -C(O)R^{1c}, -OR^{1c}, S(O)qR^{1c} (де q являє собою 1 або 2);

R² вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, галогену, гідрокси, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу трифторметилу, -CO-C₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-алкокси;

R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, нітрогрупи, гідрокси, галогену, ціаногрупи, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₆-алкокси-C₃-C₆-циклоалкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, -CO-C₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-алкокси;

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілтіо-C₁-C₄-алкілу, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілNH₂, -C₁-C₄-алкілNHC₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілN[ди-C₁-C₄-алкілу] й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу;

R⁷ незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C₁-C₆-алкілу;

або R⁶ й R⁷ разом можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу;

R⁵ вибирають із водню й C₁-C₄-алкілу;

r являє собою (незалежно в кожному випадку) 0,1 або 2.

Таким чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль; у якому:

W являє собою O або NR⁵;

Y являє собою водень;

R¹ вибирають із R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} й R^{1f};

R^{1a} являє собою 4-х - 7-ми членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або

S-S), де вказане кільце заміщене 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, C₁-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного -COO-C₁-C₆-алкілом), трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -OCONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, -CONHCH(CO₂R⁷)R⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, -COO-C₁-C₆-алкілу, -OCO-C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу], C₃-C₆-циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C₁-C₆-алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, арилу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)pNR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -NR⁷S(O)pNR⁶R⁷, -NR⁷S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -NR⁷S(O)p-арилу, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NHS(O)p-арилу, -NR⁶R⁷, -CH₂CH(CO₂R⁶)OH, -C₁-C₄-алкілCH(NR⁶R⁷)CO₂R⁶ й -C₁-C₄-алкілCH(NR⁶R⁷)CO(NR⁶R⁷);

де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^a необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу й -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу];

R^{1b} являє собою 8-ми - 10-ти членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де вказане кільце заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище; R^{1c} являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1d} вибирають із -CH₂R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -OR^{1a}, S(O)qR^{1a} (де q являє собою 1 або 2);

R^{1e} вибирають із -CH₂R^{1b}, -C(O)R^{1b}, -OR^{1b}, S(O)qR^{1b} (де q являє собою 1 або 2);

R^{1f} вибирають із -CH₂R^{1c}, -C(O)R^{1c}, -OR^{1c}, S(O)qR^{1c} (де q являє собою 1 або 2);

R² вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу,

галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, галогену, гідрокси, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу трифторметилу, -CO-C₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-алкокси;

R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, нітрогрупи, гідрокси, галогену, ціаногрупи, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₆-алкіл-C₃-C₆-циклоалкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, -CO-C₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-алкокси; R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₄-алкенілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, -NHC₁-C₄-алкілу, -N[ди-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілтіо-C₁-C₄-алкілу, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілNH₂, -C₁-C₄-алкілNHC₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілN[ди-C₁-C₄-алкілу] й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу;

R⁷ незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C₁-C₆-алкілу; або R⁶ й R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу;

R⁵ вибирають із водню й C₁-C₄-алкілу;

r являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

У даному винаході термін «алкіл» включає як прямоланцюгові алкільні групи, так й алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, однак, щодо конкретних алкільних груп, таких як пропіл, маються на увазі тільки групи з розгалуженим ланцюгом. Аналогічне правило застосовується й для інших загальних термінів. Якщо спеціально не вказано інакше, то термін «алкіл» переважно стосується ланцюгів, які містять 1-6 атомів вуглецю, більш переважно 1-4 атоми вуглецю. У даному винаході, терміни «алкеніл», «алкініл» й «циклоалкеніл» охоплюють всі позиційні й геометричні ізомери.

У даному описі термін «алкокси» стосується алкільної групи, як визначено вище, зв'язаної з атомом кисню.

Якщо необов'язкові замісники вибирають із 0, 1, 2 або 3 груп, то мається на увазі, що таке визначення охоплює всі замісники, які вибрані з однієї із вказаних груп або замісники, які вибрані із двох або більше вказаних груп. Аналогічне правило застосовується до замісників, вибраних з 0, 1 або 2 груп; 1, 2 або 3 замісників; і 1 або 2 груп.

Також мається на увазі, що в тих випадках, коли замісники містять два замісники на алкільному ланцюзі, які обидва зв'язані з допомогою гетероатома (наприклад, два алкокси замісники), то ці два замісники не є замісниками на тому самому атомі вуглецю алкільного ланцюга. Також мається на увазі, що нестабільні сполуки не підпадають під обсяг даного винаходу.

У даному винаході далі наведені переважні й підходящі значення для визначених замісників і груп. Такі значення можуть використовуватися, відповідно до будь-яких визначень й варіантів здійснення винаходу, вказаних раніше в даному винаході або надалі. Для запобігання невизначеності кожні вказані значення являють собою конкретний і незалежний варіант здійснення даного винаходу.

У тих випадках, коли наведене визначення "R⁶ й R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце", вказане "5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце" являє собою насичене, частково насичене або повністю ненасичене, моноциклічне кільце, одним з його атомів є атом азоту, до якого приєднані R⁶ й R⁷, а інші його атоми або всі є атомами вуглецю або вони є атомами вуглецю й 1,2 або 3 гетероатомами, вибраними з азоту, сірки або кисню, де -CH₂- група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, і кільцевий атом азоту або кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням N- й/або S-оксиду(ів). Прикладами й підходящими значеннями визначення "R⁶ й R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце" є піперазинін і морфоліно.

Переважними прикладами "4-х - 7-ми членного насиченого, частково ненасиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де -CH₂- група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду" є піридинін, N-оксопіридинін, піримідинін, тіазолін, тіадіазолін, тетразолін, імідазолін, триазинін, піролідинін, тієніл, фуранін, оксадіазолін, ізоксазолін, оксазолін і піролін.

Переважними прикладами "8-ми - 10-ти членного біциклічного гетероциклічного кільця, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де -CH₂- група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням 3-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду" є хінолініл, пуринін, бензотіазолін, індолін, 4-оксохінолініл, 2,7-нафтиридинін і хіназолін.

Гетероцикліл являє собою насичене, частково насичене або ненасичене, необов'язково заміщене моноциклічне кільце, яке містить 5-7 атомів, з яких

1, 2, 3 або 4 кільцевих атоми вибрані з азоту, сірки або кисню, яке, якщо спеціально не вказано інакше, може бути зв'язане з допомогою атома вуглецю або азоту, де -CH₂- група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням 3-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду. Прикладами й підходящими значеннями визначення «гетероцикліл» є морфоліно, морфолініл, піперидино, піперидил, піридин, піридин-N-оксид, піранін, піролін, імідазолін, тіазолін, тієніл, діоксоланін, тіадіазолін, піперазинін, ізотіазолідинін, триазолін, тетразолін, піролідинін, 2-оксазолідинонін, 5-ізоксазолонін, тіоморфоліно, піролініл, гомопіперазинін, 3,5-діоксапіперидинін, 3-оксопіразолін-5-іл, тетрагідропіранін, тетрагідротіопіранін, 1-оксотетрагідротіопіранін, 1,1-діоксотетрагідротіопіранін, піримідил, піразинін, піридазинін, піразолін, піразолініл, ізоксазолін, 4-оксопідридинін, 2-оксопіролідил, 4-оксотіазолідил, фурил, тієніл, оксазолін, оксадіазолін, 2-[(5-оксо)-1-окса-3,4-діазолін] й 3-[окса-2,4-діазолін].

Підходяще гетероцикліл являє собою морфоліно, морфолініл, піперидино, піперидил, піридин, піранін, піролін, імідазолін, тіазолін, тієніл, тіадіазолін, піперазинін, ізотіазолідинін, 1,3,4-триазолін, тетразолін, піролідинін, тіоморфоліно, піролініл, гомопіперазинін, 3,5-діоксапіперидинін, піримідил, піразинін, піридазинін, піразолін, піразолініл, ізоксазолін, 4-оксопідридинін, 2-оксопіролідил, 4-оксотіазолідил, фурил, тієніл, оксазолін, 1,3,4-оксадіазолін, 1,2,4-оксадіазолін 2-[(5-оксо)-1-окса-3,4-діазолін] й 3-[окса-2,4-діазолін].

Також гетероцикліл являє собою оксазолін, 1,3,4-оксадіазолін, 1,2,4-оксадіазолін, 2-[(5-оксо)-1-окса-3,4-діазолін], 3-[окса-2,4-діазолін], тетразолін, тіазолін, тіадіазолін, піридин, імідазолін, фурил, тієніл, морфолін, піримідил, піразинін, піридазинін, піразолін, піразолініл і піперазинін.

Підходящими необов'язковими замісниками для гетероциклілу як насиченого або частково насиченого кільця є, якщо спеціально не вказано інакше, 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибраних з галогену, ціаногрупи, гідрокси, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси й C₁-C₄-алкілS(O)_b (де b являє собою 0, 1 або 2). Також підходящими замісниками для "гетероциклілу" як насиченого або частково насиченого кільця є 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибраних із фтору, хлору, ціаногрупи, гідрокси, метилу, етилу, метокси, метилтіо, метилсульфінілу й метилсульфонілу.

Підходящими необов'язковими замісниками для гетероциклілу як ненасиченого кільця є, якщо спеціально не вказано інакше, 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибраних з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, гідрокси, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкілS(O)_b (де b являє собою 0, 1 або 2), N-(C₁-C₄-алкіл)аміно й N,N-(C₁-C₄-алкіл)₂аміно. Також підходящими замісниками для "гетероциклілу" як ненасиченого кільця є 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибраних із фтору, хлору, ціаногрупи, нітрогрупи,

аміногрупи, метиламіно, диметиламіно, гідрокси, метилу, етилу, метокси, метилтіо, метилсульфініл й метилсульфоніл.

Для запобігання невизначеності, необов'язкові замісники на гетероциклічних групах звичайно є замісниками на атомах вуглецю кільця, однак, якщо це є придатним, можуть знаходитися на атомі азоту, наприклад N-алкілпіридин.

Прикладами (гетероциклі)C₁-C₄-алкілу є морфолінометил, морфолінетил, морфолінілметил, морфолінілетил, піперидинометил, піперидинометил, піперидилметил, піперидилетил, імідазолілметил, імідазолілетил, тетразолілметил, тетразолілетил, оксазолілметил, оксазолілетил, 1,3,4-оксадіазолілметил, 1,2,4-оксадіазолілметил, 1,2,4-оксадіазолілетил, піридилметил, піридилетил, фурилметил, фурилетил, (тієніл)метил, (тієніл)етил, піразинілметил, піразинілетил, піперазинілметил і піперазинілетил.

Арил являє собою частково насичене або ненасичене, моно- або біциклічне вуглецеве кільце, яке містить 3-12 атомів; у якому -CH₂- група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-. Переважно арил являє собою моноциклічне кільце, яке містить 5 або 6 атомів, або біциклічне кільце, яке містить 9 або 10 атомів. В іншому варіанті здійснення, арил являє собою повністю ненасичене кільце. Підходящими значеннями для арилу є циклопентеніл, циклогексеніл, феніл, нафтил, інданіл або 1-оксоінданіл. Прикладами арилу є необов'язково заміщений феніл і нафтил.

Прикладами арил(C₁-C₄)-алкілу є бензил, фенетил, нафтилметил і нафтілетил.

Прикладами C₁-C₄-алкілу є метил, етил, пропіл, бутіл, трет-бутил й ізопропіл; прикладами C₁-C₄-алкілу є C₁-C₄-алкіл, пентил і гексил; прикладами C₁-C₄-алкенілу є вініл, пропеніл, аліл, бут-2-еніл і бут-3-еніл; прикладами C₃-C₄-алкенілу є пропеніл, аліл, бут-2-еніл і бут-3-еніл; прикладами C₂-C₆-алкенілу є C₂-C₄-алкенілу, пент-2-еніл, пент-3-еніл, і гекс-5-еніл; прикладами C₂-C₄-алкінілу є етиніл, проп-2-ініл, бут-2-ініл і бут-3-ініл; прикладами C₂-C₆-алкінілу є C₂-C₄-алкініл, пент-3-ініл і гекс-4-ініл; прикладами C₁-C₆-алкокси й -O-C₁-C₆-алкілу є метокси, етокси, пропокси, ізо-пропокси, бутокси, трет-бутокси й пентокси; прикладами C₁-C₄-алкокси є метокси, етокси й пропокси; прикладами C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу є метоксиметил, етоксиметил, метоксіетил і пропоксиметил; прикладами C₃-C₆-циклоалкілу є циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил; прикладами -C₁-C₆-алкіл-C₃-C₆-циклоалкілу є циклопропілметил, циклопропілетил, циклобутилметил, циклобутілетил, циклопентилметил і циклогексилметил; прикладами гало груп (галогенів) є фтор, хлор і бром; прикладами гало-C₁-C₄-алкільних груп є фторметил, фторетил, хлорметил, хлоретил і бромметил; прикладами гідрокси-C₁-C₄-алкілу й гідроксі-C₁-C₆-алкілу є гідроксиметил, 1-гідроксіетил, 2-гідроксіетил й 3-гідроксіпропіл; прикладами C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси й C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкокси є метоксиметокси, 2-метоксіетокси, 2-етоксіетокси й 3-

метоксіпропокси; прикладами C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси є 2-(метоксіметокси)етокси, 2-(2-метоксіетокси)етокси, 3-(2-метоксіетокси)пропокси й 2-(2-етоксіетокси)етокси; прикладами C₁-C₄-алкілS(O)p-, де p являє собою 0, 1 або 2, є метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, метилсульфоніл й етилсульфоніл; прикладами C₁-C₄-алкілтіо-C₁-C₄-алкілу є метилтіоетил, метилтіометил, етилтіометил, пропілтіометил і пропілтіоетил; прикладами ціано-C₁-C₄-алкілу є ціанометил, 1-ціаноетил, 2-ціаноетил й 3-ціанопропіл; прикладами -CO-C₁-C₄-алкілу є метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл і трет-бутилкарбоніл; прикладами -CO-C₁-C₆-алкілу є -CO-C₁-C₄-алкіл і пентилкарбоніл; прикладами -COO-C₁-C₄-алкілу є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл; прикладами -COO-C₁-C₆-алкілу є -COO-C₁-C₄-алкіл і пентоксикарбоніл; прикладами -OCO-C₁-C₄-алкілу є метилкарбонілокси, етилкарбонілокси, пропілкарбонілокси, ізопропілкарбонілокси й трет-бутилкарбонілокси; прикладами -OCO-C₁-C₆-алкілу є -OCO-C₁-C₄-алкіл і пентилкарбонілокси; прикладами -C₁-C₄-алкіл_{COO}-C₁-C₄-алкілу є метоксикарбонілметил, етоксикарбонілметил, метоксикарбонілетил, пропоксикарбонілметил, і трет-бутоксикарбонілметил; прикладами -NHC₁-C₄-алкілу є метиламіно, етиламіно, пропіламіно й бутиламіно; прикладами N[ди-C₁-C₄-алкілу] є N,N-диметиламіно, N-метил-N-етиламіно, N,N-діетиламіно, і N,N-дипропіламіно; прикладами -C₁-C₄-алкілNHC₁-C₄-алкілу є метиламінометил, етиламінометил, метиламіноетил, пропіламінометил й ізопропіламінометил; прикладами -C₁-C₄-алкілN[ди-C₁-C₄-алкілу] є N,N-диметиламінометил, N,N-диметиламіноетил, N-метил-N-етиламінометил і диметиламінопропіл; прикладами -CONHC₁-C₄-алкілу є метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл і трет-бутиламінокарбоніл; прикладами -CON[ди-C₁-C₄-алкілу] є N-диметиламінокарбоніл й N-метил-N-етиламінокарбоніл; прикладами -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу є N-метиламіносульфоніл й N-етиламіносульфоніл; прикладами -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] є N,N-диметиламіносульфоніл, N,N-діетиламіносульфоніл й N-метил-N-етиламіносульфоніл; прикладами -S(O)p-C₁-C₄-алкілу є метилтіо, метилсульфініл, метилсульфоніл, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, етилсульфініл й етилсульфоніл; прикладами -NHC(O)C₁-C₄-алкілу є ацетиламіно й пропіонаміно; прикладами -NHC(O)гетероциклілу є піримідин-2-ілкарбоніламіно й піперазин-1-ілкарбоніламіно; прикладами -NHC(O)арилу є бензоїламіно й нафт-3-илкарбоніламіно; прикладами -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу є мезиламіно й ізопропілсульфоніламіно.

У даному винаході також застосовуються деякі складені терміни для опису груп, які містять більше однієї функціональної групи, таких як -C₁-

C₄-алкілSO₂C₁-C₄-алкіл. Такі терміни розуміються так, як очевидно для фахівця в даній галузі техніки, для кожної складової частини. Наприклад, -C₁-C₄-алкілSO₂C₁-C₄-алкіл включає -метилсульфонілметил, -метилсульфонілетил, -етилсульфонілметил і -пропілсульфонілбутил.

Сполука формули (1) 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 й (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, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцію або магнію, сіль органічного аміну, наприклад, триетиламіну, морфоліну, N-метилпіперидину, N-етилпіперидину, прокаїну, дибензиламіну, N,N-дибензилетиламіну, трис-(2-гідроксietил)аміну, N-метил d-глюкаміну й амінокислот, таких як лізину. Вони можуть мати більше ніж один катіон або один аніон, залежно від числа заряджених функціональних груп і валентності катіонів або аніонів. Переважно фармацевтично прийнятною сіллю є натрієва сіль.

Проте, для полегшення виділення солі при одержанні, більше переважними можуть бути солі, які менше розчинні в обраному розчиннику, незалежно від того, є вони фармацевтично прийнятними чи солями ні.

У даному винаході мається на увазі, що сполука формули (1) або її сіль можуть проявляти таутомерію й що наведені в даному описі формули можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм. Мається на увазі, що винахід охоплює будь-яку таутомерну форму, яка інгібує ДНК-гіразу, і не обмежується тільки будь-якою з таутомерних форм, використовуваних у наведених формулах. Формули, наведені в даному описі, можуть являти собою тільки одну з можливих таутомерних форм і мається на увазі, що винахід охоплює всі можливі таутомерні форми наведених сполук, а не тільки ті форми, які можливо зобразити в даному описі.

Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що певні сполуки формули (1) 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, яка проявляє властивості, придатні для інгібування ДНК-гірази, 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 за допомогою стандартних тестів, описаних у даному описі далі.

Також мається на увазі, що певні сполуки формули (1) 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 об'єм винаходу підпадають всі такі сольватовані форми, які інгібують ДНК-гіразу.

Як зазначалося вище, нами був відкритий ряд сполук, які є ефективними інгібіторами ДНК-гірази. У цілому вони мають хороші фізичні та/або фармакокінетичні властивості. Наступні сполуки мають переважними фармацевтичними та/або фізичними та/або фармакокінетичні властивості.

Більш переважними сполуками за винаходом є сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у яких замісники W й R¹-R⁷ й інші замісники, вказані вище, мають значення, наведені в даному описі надалі, або будь-яке з наступних значень (які можуть використовуватися, якщо це є підходящим, відповідно до будь-яких визначень і варіантів здійснення винаходу, вказаних раніше в даному винаході або надалі):

В одному варіанті здійснення винаходу забезпечуються сполуки формули (1), в альтернативному варіанті здійснення винаходу забезпечуються фармацевтично прийнятні солі сполук формули (1).

В одному варіанті здійснення винаходу, W являє собою O. В іншому варіанті здійснення винаходу, W являє собою NR⁵.

В одному варіанті здійснення винаходу, R¹ вибирають із R^{1a}.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R¹ вибирають із R^{1b}.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R¹ вибирають із R^{1c}.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R¹ вибирають із R^{1d}.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R¹ вибирають із R^{1e}.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R¹ вибирають із R^{1f}.

В одному варіанті здійснення винаходу R^{1a} являє собою 5-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R являє собою 5-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^a являє собою 5-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення

винаходу R^1a являє собою 5-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, незалежно вибраний з O, S й N.

В одному варіанті здійснення винаходу R^1a являє собою 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1a являє собою 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1a являє собою 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1a являє собою 6-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, незалежно вибраний з O, S й N.

Підходящими значеннями для R^1a як 5-ти членного гетероциклічного кільця є фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, 1-окса-3,4-діазоліл, 2-оксо-[1-окса-3,4-діазоліл], окса-2,4-діазоліл, тіа-2,4-діазоліл і піроліл.

Підходящими значеннями для R^1a як 6-ти членного гетероциклічного кільця є морфолініл, тіоморфолініл, піридил, піримідиніл, триазиніл, піперидиніл і піперазиніл.

Підходящими значеннями для R^1a як 6-ти членного гетероциклічного кільця є морфолініл, тіоморфолініл, піридил, піридиноніл (наприклад, піридин-2(1H)-он), піримідиніл, піримідиноніл (наприклад, піримідин-2(1H)-он), триазиніл, піперидиніл і піперазинш.

Подальшими підходящими значеннями для R^1a є імідазоліл, піримідиніл, піридиніл, тіазоліл, триазиніл, піроліл, тіадіазоліл і тетразоліл.

R^1a являє собою 5-ти або 6-ти членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де $-CH_2$ -група необов'язково може бути замінена групою $-C(O)-$, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням 8-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду.

R^1a являє собою піридиніл, л/оксопіридиніл, піримідиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазиніл, піролідиніл, тієніл, фураніл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл або піроліл.

R^1a являє собою 5-ти або 6-ти членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де $-CH_2$ -група необов'язково може бути замінена групою $-C(O)-$, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене

1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з: нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C_2-C_6 -алкенілу, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, галогену, гідрокси, карбокси, C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, $-OCO-C_1-C_6$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-NHC(=NH)NR^6R^7$, $-NHC(O)NR^6R^7$, $-NHC(O)C_1-C_4$ -алкілу, $-NHC(O)$ гетероциклілу, $-NHC(O)$ арилу, $-NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NRR^6R^7$ і гетероциклілу], C_3-C_6 -циклоалкілу, $-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілCONHR⁷, $-C(O)MHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу й $-NR^6R^7$;

де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^1a необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу й карбокси.

R^1a являє собою піридиніл, N-оксопіридиніл, піримідиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазиніл, піролідиніл, тієніл, фураніл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл або піроліл, де вказане R^1a необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C_1-C_6 -алкенілу, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, галогену, гідрокси, карбокси, C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, $-OCO-C_1-C_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-NHC(=NH)NR^6R^7$, $-NHC(O)NR^6R^7$, $-NHC(O)C_1-C_4$ -алкілу, $-NHC(O)$ тетрагідрофуранілу, $-NHC(O)$ фенілу, $-NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NR^6R^7$, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндолілу й 1,3-діоксоланілу], циклопропілу, $-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), тетразолілу, 2-оксо-1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, морфоліно, піперазинілу, піролідинілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілCONHR⁷, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу й $-NR^6R^7$;

де будь-який феніл, тетрагідрофураніл, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндоліл, 1,3-діоксоланіл, тетразоліл, 2-оксо-1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, морфоліно, піперазиніл, піролідиніл, у будь-якому із вказаних

вище значень для замісників на R^1a необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу й карбокси.

В одному варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 8-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 8-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 8-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 8-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, незалежно вибраний з O, S й N.

В одному варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 9-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 9-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 9-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, незалежно вибраний з O, S й N.

В одному варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 10-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 10-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 10-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить будь-яких зв'язків O-O або S-S). В іншому варіанті здійснення винаходу R^1b являє собою 10-ти членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, незалежно вибраний з O, S й N.

Прикладами R^1b як 8-ми - 10-ти членного біциклічного гетероциклічного кільця, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S) є, наприклад, біциклічні бензо-конденсовані системи, які включають 5-ти або 6-ти членне гетероарильне кільце, які містять один атом азоту й необов'язково 1-3 додаткових

гетероатоми, вибраних з кисню, сірки і азоту. Характерними прикладами таких кільцевих систем є, наприклад, індол, бензофуран, бензтіофен, бензімідазол, бензотіазол, бензізотіазол, бензоксазол, бензізоксазол, хінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин, 1,4-бензоксазин і циннолін. Додатковими прикладами таких кільцевих систем є ізомери перерахованих вище прикладів, такі як ізохінолін й ізоіндол; і мається на увазі, що посилаючись на такі кільцеві системи також охоплюють такі ізомери.

R^1b являє собою 10-ти членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-.

R^1b являє собою хінолініл, пуриніл, бензотіазоліл, індоліл, 4-оксохінолініл, 2,7-нафтиридиніл або хіназолініл.

R^1b являє собою 10-ти членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксиімінометилу, C₂-C₆-алкенілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, -NHC(O)гетероциклілу, -NHC(O)арилу, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу], C₃-C₆-циклоалкілу, -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу й -NR⁶R⁷;

де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^1a необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й карбокси.

R^1b являє собою хінолініл, пуриніл, бензотіазоліл, індоліл, 4-оксохінолініл, 2,7-нафтиридиніл або хіназолініл, де вказане R^1b необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксиімінометилу, C₂-C₆-алкенілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного

1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, -OCO-C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, -NHC(O)тетрагідрофуранілу, -NHC(O)фенілу, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндолілу й 1,3-діоксоланілу, циклопропілу, -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), тетразолілу, 2-оксо-1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, морфоліно, пі перазинілу, піролідинілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу й -NR⁶R⁷;

де будь-який феніл, тетрагідрофураніл, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндоліл, 1,3-діоксоланіл, тетразоліл, 2-оксо-1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, морфоліно, піперазиніл, піролідиніл, у будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й карбокси.

Подальшими прикладами R^{1b} як 8-ми - 10-ти членного гетероциклічного кільця є 5/5-, 5/6 й 6/6 біциклічні кільцеві системи, які містять гетероатоми в обох кільцях. Подальшими прикладами R^{1b} як 8-ми - 10-ти членного гетероциклічного кільця є біциклічні гетероарильні кільцеві системи принаймні з один атом азоту в положенні в голові моста й необов'язково додатково 1-3 гетероатомами, вибраними з кисню, сірки й азоту.

Конкретними прикладами таких кільцевих систем є, наприклад, пурин, нафтиридин, піrido[2,3-d]піримідиніл, піримідо[4,5-d]піримідиніл, індолізін, хінолізін, індазол, індан-2-іл, карбазол, піроло[1,2-c]піримідин, піразоло[3,4-b]піридин, 1H-піразоло[3,4-d]піримідин, тіадіазоло[3,4-b]піридин, 1H-імідазо[4,5-b]піридин, азапурин, фуразанопіримідин, кумарин, бензопіран, тіазоло[4,5-a]піримідин, піrido[2,3-b]піразин-3(2H)-он, H-піримідо[5,4-b][1,4]оксазин-7(6H)-он, 3H-піроло[1,2-a]пірол, піроло[2,1-b]тіазол, 1H-імідазо[1,2-a]пірол, 1H-імідазо[1,2-a]імідазол, 1H,3H-піроло[1,2-c]оксазол, 1H-імідазо[1,5-a]пірол, піроло[1,2-b]ізоксазол, імідазо[5,1-b]тіазол, імідазо[2,1-b]тіазол, індолізін, імідазо[1,2-a]піридин, імідазо[1,5-a]піридин, піразоло[1,5-a]піридин, піроло[1,2-b]піридазин, піроло[1,2-c]піримідин, піроло[1,2-a]піразин, піроло[1,2-a]піримідин, піrido[2,1-c]-8-триазол, s-триазол[1,5-a]піридин, імідазо[1,2-c]піримідин, імідазо[1,2-a]піразин, імідазо[1,2-a]піримідин, імідазо[1,5-a]піримідин, імідазо[1,2-b]-піридазин, s-триазоло[4,3-a]піримідин, імідазо[5,1-b]оксазол й імідазо[2,1-b]оксазол. Іншими конкретними прикладами таких кільцевих систем

є, наприклад, [1H]-піроло[2,1-c]оксазин, [3H]-оксазоло[3,4-a]піридин, [6H]-піроло[2,1-c]оксазин і піrido[2,1-c][1,4]оксазин. Іншими конкретними прикладами 5/5-біциклічних кільцевих систем є імідазооксазол або імідазотіазол, такі як імідазо[5,1-b]тіазол, імідазо[2,1-b]тіазол, імідазо[5,1-b]оксазол або імідазо[2,1-b]оксазол.

Подальшими прикладами R^{1b} як 8-ми-10-ти членного гетероциклічного кільця є кільцеві системи, у яких одне або обидва кільця частково або повністю насичені, наприклад індолін,

1,3,4,6,9,9a-гексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-8-іл, 1,2,3,5,8,8a-гексагідроімідазо[1,5-a]піридин-7-іл, 1,5,8,8a-тетрагідрооксазоло[3,4-a]піридин-7-іл, 1,5,6,7,8,8a-гексагідрооксазоло[3,4-a]піридин-7-іл, (7a)[3H,5H]-1,7a-дигідропіроло[1,2-c]оксазол-6-іл, (7a)[5H]-1,2,3,7a-тетрагідропіроло[1,2-c]імідазол-6-іл, (7a)[3H,5H]-1,7a-дигідропіроло[1,2-c]оксазол-6-іл, [3H,5H]-піроло[1,2-c]оксазол-6-іл, [5H]-2,3-дигідропіроло[1,2-c]імідазол-6-іл, [3H,5H]-піроло[1,2-c]тіазол-6-іл, [3H,5H]-1,7a-дигідропіроло[1,2-c]тіазол-6-іл, [5H]-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл, [1H]-3,4,8,8a-тетрагідропіроло[2,1-c]оксазин-7-іл, [3H]-1,5,8,8a-тетрагідрооксазоло[3,4-a]пірид-7-іл, [3H]-5,8-дигідроксазоло[3,4-a]пірид-7-іл й 5,8-дигідроімідазо[1,5-a]пірид-7-іл.

Використовувану номенклатуру можна знайти, наприклад, [в "Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen)", W.L.Mosby (Interscience Publishers Inc., Нью-Йорк), 1961], частини 1 й 2.

Подальші приклади підходящих значень для R^{1b} можна знайти в [Handbook of Heterocyclic Chemistry 2-е вид, під ред. A.R. Katritzky й A.F. Pozharskii].

Підходящими значеннями для R^{1b} є хінолініл, пуриніл, бензотіазоліл й індоліл.

В одному варіанті здійснення винаходу R^{1d} вибирають із -CH₂R^{1a}.

В іншому варіанті здійснення винаходу R^{1d} вибирають із -C(O)R^{1a}.

В іншому варіанті здійснення винаходу R^{1d} вибирають із -OR^{1a}.

В подальшому варіанті здійснення R^{1d} вибирають із S(O)qR^{1a} (де q являє собою 1 або 2).

R^{1d} вибирають із -CH₂R^{1a} або -C(O)R^{1a}.

В одному варіанті здійснення винаходу R^{1e} вибирають із -CH₂R^{1b}.

В іншому варіанті здійснення винаходу R^{1e} вибирають із -C(O)R^{1b}.

В іншому варіанті здійснення винаходу R^{1e} вибирають із -OR^{1b}.

В подальшому варіанті здійснення R^{1e} вибирають із S(O)qR^{1b} (де q являє собою 1 або 2).

В одному варіанті здійснення винаходу R^{1f} вибирають із -CH₂R^{1c}.

В іншому варіанті здійснення винаходу R^{1f} вибирають із -C(O)R^{1c}.

В іншому варіанті здійснення винаходу R^{1f} вибирають із -OR^{1c}.

В подальшому варіанті здійснення R^{1f} вибирають із S(O)qR^{1c} (де q являє собою 1 або 2).

В одному варіанті здійснення, R¹ містить один замісник, вибраний з необов'язкових замісників, перерахованих у будь-якому варіанті здійснення

нітрогрупи, ціаногрупи, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкілу}$, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкілу}$, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкілу}$.

$\frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & -i \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$, $\frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & i \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$

нітрогрупи, ціаногрупи, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкілу}$, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкілу}$ (необов'язково заміщеного $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілом}$), трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}')\text{COR}^6$, галогену, карбокси, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкілу}$ [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкілу}$, $-\text{OCO}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкокси}$, $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкокси}$, $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкокси}$, $\text{C}_2-\text{C}_4\text{-алкенілокси}$, гідрокси- $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, карбокси, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$

C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу],

C₃-C₆-циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C₁-C₆-алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)pNR⁶R⁷, -NR⁷S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-ам[^] й -NR⁶R⁷; де будь-яка гетероциклічна або арильна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R¹а необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу й трифторметокси.

В іншому варіанті здійснення винаходу необов'язкові замісники для R¹ (де R¹ вибирають із R¹а, R¹b, R¹c, R¹d, R¹e й R¹d) вибирають із нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C₁-C₆-алкенілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, -NHC(O)гетероциклілу, -NHC(O)арилу, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу], C₃-C₆-циклоалкілу, -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу й -NR⁶R⁷;

де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R¹а необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й карбокси.

В іншому варіанті здійснення винаходу необов'язкові замісники для R¹ (де R¹ вибирають із R¹а, R¹b, R¹c, R¹d, R¹e й R¹d) вибирають із

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C₁-C₆-алкенілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -

NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, -NHC(O)тетрагідрофуранілу, -NHC(O)фенілу, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндолілу й 1,3-діоксоланілу], циклопропілу, -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), тетразолілу, 2-оксо-1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, морфоліно, пі перазинілу, піролідинілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу й -NR⁶R⁷;

де будь-який феніл, тетрагідрофуранілу, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндолілу, 1,3-діоксоланілу, тетразолілу, 2-оксо-1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, морфоліно, пі перазинілу, піролідинілу, у будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R¹а необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й карбокси.

В іншому варіанті здійснення винаходу R¹ заміщений двома замісниками; де один замісник вибирають із карбокси, -CONHSO₂Me й -CONHR⁶ (де R⁶ вибирають із будь-яких значень, перерахованих у будь-якому варіанті здійснення винаходу, описаному вище або надалі), а інший замісник вибирають із

C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, -COO-C₁-C₆-алкілу, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу],

-O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище) і -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), де R⁶ й R⁷ вибирають із будь-яких значень, перерахованих у будь-якому варіанті здійснення винаходу, описаному вище або надалі.

В іншому варіанті здійснення винаходу R¹ заміщений двома замісниками; де один замісник вибирають із карбокси, -CONHSO₂Me й -CONHR⁶ (де R⁶ вибирають із -OMe, водню, аміно й C₃-C₄-алкенілу); а інший замісник вибирають із C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, -COO-C₁-C₆-алкілу, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу],

-O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище) і -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), де R⁶ й R⁷ вибирають із будь-яких значень, перерахованих у будь-якому варіанті здійснення винаходу, описаному вище або надалі.

В іншому варіанті здійснення винаходу R¹ заміщений двома замісниками; де один замісник вибирають із карбокси, -CONHSO₂Me й -CONHR⁶ (де R⁶ вибирають із -OMe, водню, аміногрупи, C₃-C₄-алкенілу й -SO₂Me); а інший замісник вибирають із C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, -COO-C₁-C₆-алкілу, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, трифторметалу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу],

-O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище) і -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), де R⁶ вибирають із водню й C₁-C₄-алкілу, і R⁷ являє собою водень або метил, або де R⁶ й R⁷ разом утворюють піперидинове, морфолінове або піперазинове кільце, яке необов'язково може бути заміщене метилом на доступному атомі вуглецю або атомі азоту (за умови, що атом азоту в такий спосіб не кватернізується) і атом вуглецю може бути окислений з утворенням карбонільної групи.

R¹ вибирають із R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} й R^{1d}; де

R^{1a} являє собою 5-ти або 6-ти членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з: нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C₁-C₆-алкенілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, -OCO-C₁-C₄-алкілу, -C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, -NHC(O)гетероциклілу, -NHC(O)арилу, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу], C₃-C₆-циклоалкілу, -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-

C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу й -NR⁶R⁷,

де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й карбокси;

R^{1b} являє собою 10-ти членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків S-S), де -CH₂-група необов'язково може бути замінена групою -C(O)-, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1c} являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1d} вибирають із -CH₂R^{1a} й -C(O)R^{1a}.

R¹ вибирають із R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} й R^{1d}; де

R^{1a} являє собою піридиніл, N-оксопіридиніл, примідиніл, тiazоліл, тiadiazоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазиніл, піролідініл, тієніл, фураніл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл або піроліл, де вказане R^{1a} необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксіімінометилу, C₁-C₆-алкенілу, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₂-C₄-алкенілокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -NHC(=NH)NR⁶R⁷, -NHC(O)NR⁶R⁷, -NHC(O)C₁-C₄-алкілу, -NHC(O)тетрагідрофуранілу, -NHC(O)фенілу, -NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндолілу й 1,3-діоксоланілу], циклопропілу, -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), тетразолілу, 2-оксо-1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, морфоліно, піперазинілу, піролідінілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHR⁷, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу й -NR⁶R⁷;

де будь-який феніл, тетрагідрофураніл, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндоліл, 1,3-діоксоланіл, тетразоліл, 2-оксо-1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, морфоліно, піперазиніл, піролідініл, у будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й карбокси;

R^{1b} являє собою R^{1b} являє собою хінолініл, пуриніл, бензотіазоліл, індоліл, 4-оксохінолініл, 2,7-нафтиридиніл або хіназолініл, і де вказане R^{1b} необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1c} являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1d} вибирають із -CH₂R^{1a} й -C(O)R^{1a}.

В одному варіанті здійснення винаходу R² вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R² вибирають із C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, галогену й трифторметилу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R² вибирають із C₁-C₄-алкілу, галогену й трифторметилу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R² вибирають із C₁-C₄-алкілу, хлору й бром.

В іншому варіанті здійснення винаходу R² вибирають із C₁-C₄-алкілу, галогену й ціаногрупи.

В подальшому варіанті здійснення R² вибирають із метилу, етилу, ізопропілу й хлору.

В іншому варіанті здійснення винаходу R² вибирають із метилу, етилу, ізопропілу, хлору й ціаногрупи.

В одному варіанті здійснення винаходу R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й -CO-C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену, ціаногрупи, трифторметилу й -CO-C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену, ціаногрупи, трифторметилу й -COMe.

В іншому варіанті здійснення винаходу R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену, ціаногрупи й -CO-C₁-C₆-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R³ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи, трифторметилу й -COMe.

В подальшому варіанті здійснення R³ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й -COMe.

В одному варіанті здійснення винаходу R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, нітрогрупи, гідрокси, галогену, ціаногрупи, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, -CO-C₁-C₄-алкілу й C₁-C₄-алкокси.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену, ціаногрупи, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу й -CO-C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й -CO-C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену, ціаногрупи, трифторметилу й -COMe.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену й ціаногрупи.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁴ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й -COMe.

В подальшому варіанті здійснення R⁴ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁴ вибирають із водню, хлору, метилу, етилу й ціаногрупи.

Переважаючим значенням R⁴ як гало-C₁-C₄-алкілу є фторметил.

В одному варіанті здійснення винаходу R⁵ являє собою водень або метил.

В одному варіанті здійснення винаходу R⁵ являє собою водень. В іншому варіанті здійснення винаходу R⁵ являє собою метил.

В одному варіанті здійснення винаходу R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, -NHC₁-C₄-алкілу, -(N[ди-C₁-C₄-алкілу], C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілNH₂, -C₁-C₄-алкілNHC₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілN[ди-C₁-C₄-алкілу] й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₄-алкенілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, -NHC₁-C₄-алкілу, -(N[ди-C₁-C₄-алкілу], C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілNH₂, -C₁-C₄-алкілNHC₁-C₄-алкілу, -C₁-C₄-алкілN[ди-C₁-C₄-алкілу] й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₄-алкенілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, -NHC₁-C₄-алкілу, -(N[ди-C₁-C₄-алкілу], C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гідрокси-C₁-C₄-алкілу й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, аміногрупи, -NHMe, -NMe₂, C₁-C₄-алкокси й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₄-алкенілу, циклопропілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, аміногрупи, -NHMe, -NMe₂, C₁-C₄-алкокси й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню,

C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, -C₁-C₄-алкілC(O)OMe, аміногрупи, -NHMe, -NMe₂, C₁-C₄-алкокси й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, алілу, циклопропілу, -C₁-C₄-алкілC(O)OMe, аміногрупи, -NHMe, -NMe₂, C₁-C₄-алкокси й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

Якщо R⁶ являє собою -C₁-C₄-алкілгетероциклілу, то гетероциклічну групу переважно вибирають із морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, тіоморфолінілу й тетрагідропіранілу. Така гетероциклічна група необов'язково може бути заміщена метальною групою.

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₄-алкенілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, -N[ди-C₁-C₄-алкілу], C₁-C₄-алкокси й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу.

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₄-алкенілу, циклопропілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, -N[ди-C₁-C₄-алкілу], C₁-C₄-алкокси й -C₁-C₄-алкілморфоліно.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокиси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокиси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу й трифторметокси.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи й карбокиси.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й галогену.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з формілу, C₁-C₄-

алкілкарбонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-алкінілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокиси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокиси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу й трифторметокси.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи й карбокиси.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу й галогену.

В іншому варіанті здійснення винаходу, R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з формілу, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу, -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу] й -S(O)p-C₁-C₄-алкілу.

Якщо R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти членне гетероциклічне кільце, то підходящими значеннями для такого кільця є піролідін, піразол, пірол, тетразол, імідазол, імідазолін і триазол. Підходящими значеннями також є вищеописані кільця, у яких кільцевий атом вуглецю окислений з утворенням карбонільної групи, такої як 2-піролідон.

Якщо R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-ти членне гетероциклічне кільце, то підходящими значеннями для такого кільця є морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, тіоморфолініл і тетрагідропіридиніл. Підходящими значеннями також є вищеописані кільця, у яких кільцевий атом вуглецю окислений з утворенням карбонільної

групи, такої як 2-піперидинон, 2-піперазинон й 2-тетрагідропіридон.

R^6 й R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу.

R^6 й R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати піперазинін або морфоліно, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу.

В одному варіанті здійснення винаходу R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1 - C_4 -алкілу.

В подальшому варіанті здійснення винаходу R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_4 -алкенілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $-C_1$ - C_4 -алкілC(O)O- C_1 - C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, -N[ди- C_1 - C_4 -алкілу], C_1 - C_4 -алкокси й $-C_1$ - C_4 -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1 - C_6 -алкілу;

або R^6 й R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу.

В одному варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою O;

R^1 вибирають із R^1a й R^1b ;

R^2 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO$ - C_1 - C_4 -алкілу;

R^4 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, гало- C_1 - C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO$ - C_1 - C_4 -алкілу;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $-C_1$ - C_4 -алкілC(O)O- C_1 - C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, -NHC $_1$ - C_4 -алкілу, -(N[ди- C_1 - C_4 -алкілу], C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_4 -алкілу й $-C_1$ - C_4 -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1 - C_4 -алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою O;

R^1 вибирають із R^1a й R^1b , необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO$ - C_1 - C_6 -алкілу, $-COO$ - C_1 - C_6 -алкілу (необов'язково заміщеного $-COO$ - C_1 - C_4 -алкілом), трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-OCONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, $-CONHCH(CO_2R^7)R^6$, галогену, гідрокси, карбокси, C_1 - C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси,

галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, $-COO$ - C_1 - C_6 -алкілу, $-OCO$ - C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкокси, гідрокси- C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_4 -алкенілокси, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, карбокси, $-NHC(O)O$ - C_1 - C_4 -алкілу, $-OCONR^6R^7$, $-C(=NOH)C_1$ - C_4 -алкілу, $-C(=NOH)NR^6R^7$, $-S(O)p$ - C_1 - C_4 -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NH_2SO_2R^6$, $-NR^6R^7$ і гетероциклілу],

C_3 - C_6 -циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C_1 - C_6 -алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C_1 - C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-O$ - C_1 - C_6 -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1 - C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p$ - C_1 - C_4 -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1 - C_6 -алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, $-NHC(O)O$ - C_1 - C_4 -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1$ - C_4 -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NR^7S(O)p$ - C_1 - C_4 -алкілу, $-NR^7S(O)p$ -арилу, $-C(O)NHS(O)p$ - C_1 - C_4 -алкілу, $-C(O)NHS(O)p$ -арилу й $-NR^6R^7$;

де будь-яка гетероциклічна або арильна група в будь-якому із вказаних вище значень бути замісників на R^1a необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 -алкілу, гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкілу, гало- C_1 - C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, $-CO$ - C_1 - C_4 -алкілу, $-COO$ - C_1 - C_4 -алкілу, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_1$ - C_4 -алкілу, $-C(O)N$ [ди- C_1 - C_4 -алкілу], $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC_1$ - C_4 -алкілу й $-S(O)_2N$ [ди- C_1 - C_4 -алкілу];

R^2 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO$ - C_1 - C_4 -алкілу;

R вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, гало- C_1 - C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO$ - C_1 - C_4 -алкілу;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_4 -алкенілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $-C_1$ - C_4 -алкілC(O)O- C_1 - C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1$ - C_4 -алкілу, -(N[ди- C_1 - C_4 -алкілу], C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_4 -алкілу й $-C_1$ - C_4 -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1 - C_4 -алкілу; і

r являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою O;

R^1 вибирають із R^1a й R^1b , необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO$ - C_1 - C_6 -алкілу, $-COO$ - C_1 - C_6 -алкілу, $-O$ - C_1 - C_6 -алкілу, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-OCONR^6R^7$, -

$N(R^7)COR^6$, $-CONHCH(CO_2R^7)R^6$, галогену, гідрокси, карбоксі, C_1-C_6 -алкілу, гетероциклілу, арилу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-S(O)pNR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілCONHR⁷, $-NR^7S(O)pNR^6R^7$, $-NR^7S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-NR^7S(O)p$ -арилу, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)NHS(O)p$ -арилу й $-NR^6R^7$;

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкілC(O)O- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-(N[ди-C_1-C_4$ -алкілу], C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу; R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою O;

R^1 вибирають із R^1a й R^1b , необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного $-COO-C_1-C_4$ -алкілом), трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-OCONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, галогену, карбоксі, C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу, $-OCO-C_1-C_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, карбоксі, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-OCONR^6R^7$, $-C(=NOH)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOH)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NR^6R^7$ і гетероциклілу],

C_3-C_6 -циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C_1-C_6 -алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NR^7S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу й $-NR^6R^7$; де будь-яка гетероциклічна або арильна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^1a необов'язково може бути заміщена 1 або 2

замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбоксі, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й трифторметоксиди;

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_4 -алкенілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкілC(O)O- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-(N[ди-C_1-C_4$ -алкілу], C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою O;

R^1 вибирають із R^1a й R^1b , необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO-C_1-C_4$ -алкілу, $-COO-C_1-C_4$ -алкілу, $-O-C_1-C_4$ -алкілу, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, фтору, хлору, бром, гідрокси, карбоксі, C_1-C_4 -алкілу, гетероциклілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілCONHR⁷ й $-NR^6R^7$;

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкілC(O)O- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-(N[ди-C_1-C_4$ -алкілу], C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою O;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^6$, фтору, хлору, бром, гідрокси, карбокси, C_1-C_4 -алкілу, гетероциклілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл CONHR^7 й $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу;

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-(\text{N}[\text{ди}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу}])$, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

r являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H ;

W являє собою O ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного двома замісниками; де один замісник вибирають із карбокси, $-\text{CONHSO}_2\text{Me}$ й $-\text{CONHR}^6$, а інший замісник вибирають із

C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу, $-\text{OCO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, карбокси, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{OCOR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{S}(\text{O})\text{pNR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ і гетероциклілу],

$-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище) і $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище);

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу.

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_4 -алкенілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-(\text{N}[\text{ди}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкілу}])$, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

r являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H ;

W являє собою O ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^6$, фтору, хлору, бром, гідрокси, карбокси, C_1-C_4 -алкілу, гетероциклілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл CONHR^7 й $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^2 вибирають із C_1-C_4 -алкілу, хлору й бром;

R^3 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи, трифторметилу й $-\text{COMe}$;

R^4 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й $-\text{COMe}$;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, аміногрупи, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, C_1-C_4 -алкокси й $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і r являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій: Y являє собою H ; W являє собою O ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного двома замісниками; де один замісник вибирають із карбокси, $-\text{CONHSO}_2\text{Me}$ й $-\text{CONHR}^6$ (де R^6 вибирають із $-\text{OMe}$, водню, аміно й C_3-C_4 -алкенілу); а інший замісник вибирають із

C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу, $-\text{OCO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-

C₄-алкенілокси, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу],

-O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище) і -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище); R² вибирають із C₁-C₄-алкілу, хлору й бромиду;

R³ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бромиду, ціаногрупи, трифторметилу й -COMe;

R⁴ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бромиду, ціаногрупи й -COMe;

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, алілу, циклопропілу, -C₁-C₄-алкілC(O)OMe, аміногрупи, -NHMe, -NMe₂, C₁-C₄-алкокси й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу;

R⁷ незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C₁-C₄-алкілу; і р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою O;

R¹ вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, тριαзинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -O-C₁-C₄-алкілу, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, фтору, хлору, бромиду, гідрокси, карбокси, C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), -S(O)p-C₁-C₄-алкілCONHMe й -NR⁶R⁷;

R² вибирають із C₁-C₄-алкілу, хлору й бромиду;

R³ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бромиду, ціаногрупи, трифторметилу й -COMe;

R⁴ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бромиду, ціаногрупи й -COMe;

R⁶ й R⁷ разом утворюють 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково

заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу й трифторметокси; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В одному варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR⁵;

R¹ вибирають із R^{1a} й R^{1b};

R² вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R³ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й -CO-C₁-C₄-алкілу.

R⁴ вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, галогену, ціаногрупи, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу й -CO-C₁-C₄-алкілу;

R⁵ являє собою водень або метил;

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C₁-C₄-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, -C₁-C₄-алкілC(O)O-C₁-C₄-алкілу, гідрокси, аміногрупи, -NHC₁-C₄-алкілу, -(N[ди-C₁-C₄-алкілу], C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гідрокси-C₁-C₄-алкілу й -C₁-C₄-алкілгетероциклілу;

R⁷ незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C₁-C₄-алкілу.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR⁵;

R¹ вибирають із R^{1a} й R^{1b}, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, -CO-C₁-C₆-алкілу, -COO-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного -COO-C₁-C₄-алкілом), трифторметилу, -CONR⁶R⁷, -OCONR⁶R⁷, -N(R⁷)COR⁶, -CONHCH(CO₂R⁷)R⁶, галогену, гідрокси, карбокси, C₁-C₆-алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, -COO-C₁-C₆-алкілу, -OCO-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, гідрокси-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкенілокси, трифторметилу, -CONR⁶R⁷, карбокси, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -OCONR⁶R⁷, -C(=NOH)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOH)NR⁶R⁷, -S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -S(O)pNR⁶R⁷, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷ і гетероциклілу],

C₃-C₆-циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C₁-C₆-алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -O-C₁-C₆-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), -S(O)p-C₁-C₄-алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C₁-C₆-алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, -NHC(O)O-C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)C₁-C₄-алкілу, -C(=NOR⁷)NR⁶R⁷, -S(O)pNR⁶R⁷, -NR⁷S(O)p-C₁-C₄-алкілу, -NR⁷S(O)p-арилу, -C(O)NHS(O)p-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NHS(O)p-арилу й -NR⁶R⁷;

де будь-яка гетероциклічна або арильна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄-алкілу, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гало-C₁-C₄-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси, формілу, -CO-C₁-C₄-алкілу, -COO-C₁-C₄-алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-алкілу, -C(O)N[ди-C₁-C₄-алкілу], -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC₁-C₄-алкілу й -S(O)₂N[ди-C₁-C₄-алкілу];

R^2 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^4 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_4 -алкенілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкіл $C(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-(N[ди- C_1-C_4 -алкілу], C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;$

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із R^{1a} й R^{1b} , необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу, $-O-C_1-C_6$ -алкілу, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-OCONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, $-CONHCH(CO_2R^7)R^6$, галогену, гідрокси, карбокси, C_1-C_6 -алкілу, гетероциклілу, арилу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-S(O)pNR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкіл $CONHR^7$, $-NR^7S(O)pNR^6R^7$, $-NR^7S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-NR^7S(O)p$ -арилу, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)NHS(O)p$ -арилу й $-NR^6R^7$;

R^2 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу.

R^4 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу; R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкіл $C(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-(N[ди- C_1-C_4 -алкілу], C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу; R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і$

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її

фармацевтично прийнятна сіль, у якій: Y являє собою H; W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із R^{1a} й R^{1b} , необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного $-COO-C_1-C_4$ -алкілом), трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-OCONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, галогену, карбокси,

C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу, $-OCO-C_1-C_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, карбокси, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-OCONR^6R^7$, $-C(=NOH)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOH)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NR^6R^7$ і гетероциклілу],

C_3-C_6 -циклоалкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними з C_1-C_6 -алкілу й необов'язкових замісників, описаних для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NR^7S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу й $-NR^6R^7$;

де будь-яка гетероциклічна або арильна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу,

C_1-C_4 -алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й трифторметокси;

R^2 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^4 вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_3 - C_4 -алкенілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкіл $C(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-(N[ди- C_1-C_4 -алкілу], C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;$

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із R^1a й R^1b , необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO-C_1-C_4$ -алкілу, $-COO-C_1-C_4$ -алкілу, $-O-C_1-C_4$ -алкілу, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, фтору, хлору, бром, гідрокси, карбокси, C_1-C_4 -алкілу, гетероциклілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкіл $CONHR^7$ й $-NR^6R^7$;

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу.

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкіл $C(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-[N\text{ди-}C_1-C_4\text{-алкілу}]$, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-CO-C_1-C_4$ -алкілу, $-COO-C_1-C_4$ -алкілу, $-O-C_1-C_4$ -алкілу, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, фтору, хлору, бром, гідрокси, карбокси, C_1-C_4 -алкілу, гетероциклілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкіл $CONHR^7$ й $-NR^6R^7$;

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу.

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкіл $C(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-[N\text{ди-}C_1-C_4\text{-алкілу}]$, C_1-C_4 -

алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного двома замісниками; де один замісник вибирають із карбокси, $-CONHSO_2Me$ й $-CONHR^6$, а інший замісник вибирають із

C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу, $-OCO-C_1-C_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, карбокси, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-OCONR^6R^7$, $-C(=NOH)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOH)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NR^6R^7$ і гетероциклілу],

$-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище) і $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище);

R^2 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу;

R^3 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу.

R^4 вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й $-CO-C_1-C_4$ -алкілу;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_4 -алкенілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкіл $C(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-NHC_1-C_4$ -алкілу, $-[N\text{ди-}C_1-C_4\text{-алкілу}]$, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тіазолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково

заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^6$, фтору, хлору, бром, гідрокси, карбокси, C_1-C_4 -алкілу, гетероциклілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл CONHR^7 й $-\text{NR}^6\text{R}^7$; R^2 вибирають із C_1-C_4 -алкілу, хлору й бром;

R^3 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи, трифторметилу й $-\text{COMe}$;

R^4 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й $-\text{COMe}$;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, циклопропілу, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, аміногрупи, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, C_1-C_4 -алкокси й $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілгетероциклілу;

R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тiazолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хіноліншу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного двома замісниками; де один замісник вибирають із карбокси, $-\text{CONHSC}^6\text{H}_5$ й $-\text{CONHR}^6$ (де R^6 вибирають із $-\text{OMe}$, водню, аміно й C_3-C_4 -алкенілу); а інший замісник вибирають із

C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу, $-\text{OCO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, карбокси, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{S}(\text{O})\text{pNR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ і гетероциклілу],

$-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище) і $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище); R^2 вибирають із C_1-C_4 -алкілу, хлору й бром;

R^3 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи, трифторметилу й $-\text{COMe}$;

R^4 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й $-\text{COMe}$;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, алілу, циклопропілу, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, аміногрупи, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, C_1-C_4 -алкокси й $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілгетероциклілу; R^7 незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

Y являє собою H;

W являє собою NR^5 ;

R^1 вибирають із імідазолілу, піримідинілу, піридинілу, тiazолілу, триазинілу, піролілу, тіадіазолілу, тетразолілу, хінолінілу, пуринілу, бензотіазолілу й індолілу; необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з нітрогрупи, ціаногрупи, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^6$, фтору, хлору, бром, гідрокси, карбокси, C_1-C_4 -алкілу, гетероциклілу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного гідрокси), $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл CONHR^7 й $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^2 вибирають із C_1-C_4 -алкілу, хлору й бром;

R^3 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи, трифторметилу й $-\text{COMe}$;

R^4 вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й $-\text{COMe}$;

R^5 являє собою водень або метил;

R^6 й R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу, гідрокси, C_1-C_4 -алкокси, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, карбокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкілу, гало- C_1-C_4 -алкілу, дифторметилу, трифторметилу й трифторметокси; і

р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В одному варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

R^1 вибирають із R^1a , R^1b , R^1c й R^1d ; де

R^1a являє собою 5-ти або 6-ти членне насичене, частково ненасичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з O, S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків O-O або S-S), де $-\text{CH}_2$ -група необов'язково може бути замінена групою $-\text{C}(\text{O})-$, кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксиду(ів) і кільцевий атом азоту необов'язково може бути окислений з утворенням N-оксиду, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксиімінометилу, C_2-C_6 -алкенілу, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу, $-\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкілу трифторметилу, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^6$, галогену, гідрокси, карбокси, C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, $-\text{OCO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{NHC}(\text{O})$ гетероциклілу, $-\text{NHC}(\text{O})$ арилу, $-\text{NHS}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, $-\text{S}(\text{O})\text{p}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкілу, -

$S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NR_6R^7$ і гетероциклілу], C_3-C_6 -циклоалкілу, $-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), гетероциклілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілCONHR⁷, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу й $-NR^6R^7$,

де будь-яка арильна або гетероциклічна група в будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу й карбокси;

R^{1b} являє собою 10-ти членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 1, 2 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з S й N (за умови, що таке кільце не містить зв'язків S-S), де $-CH_2-$ група необов'язково може бути замінена групою $-C(O)-$, і де вказане кільце необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1c} являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1d} вибирають із $-CH_2R^1a$ й $-C(O)R^1a$;

R² вибирають із C_1-C_4 -алкілу, галогену й ціаногрупи;

R³ вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену, ціаногрупи й $-CO-C_1-C_6$ -алкілу;

R⁴ вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, галогену й ціаногрупи;

R⁵ вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу;

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_4 -алкенілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, $-C_1-C_4$ -алкілC(O)O- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-N[ди-C_1-C_4$ -алкілу], C_1-C_4 -алкокси й $-C_1-C_4$ -алкілгетероциклілу;

R⁷ незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу;

або R⁶ й R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-ти або 6-ти членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу; і р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

В одному варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

R¹ вибирають із R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} й R^{1d}; де

R^{1a} являє собою піридиніл, N-оксопіридиніл, піримідиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазиніл, піролідиніл, тієніл, фураніл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл або піроліл, де вказане R^{1a} необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

нітрогрупи, ціаногрупи, сульфогрупи, формілу, гідроксімінометилу, C_2-C_6 -алкенілу, $-CO-C_1-C_6$ -алкілу, $-COO-C_1-C_6$ -алкілу, трифторметилу, $-CONR^6R^7$, $-N(R^7)COR^6$, галогену, гідрокси, карбокси, C_1-C_6 -алкілу [необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, $-OCO-C_1-C_4$ -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_4 -

алкокси- C_1-C_4 -алкокси, гідрокси- C_1-C_4 -алкокси, C_2-C_4 -алкенілокси, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-NHC(=NH)NR^6R^7$, $-NHC(O)NR^6R^7$, $-NHC(O)C_1-C_4$ -алкілу, $-NHC(O)$ тетрагідрофуранілу, $-NHC(O)$ фенілу, $-NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу, $-S(O)pNR^6R^7$, $-NHSO_2R^6$, $-NR^6R^7$, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндолілу й 1,3-діоксоланілу], циклопропілу, $-O-C_1-C_6$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілу (необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, як описано для C_1-C_6 -алкілу в даному винаході вище), тетразолілу, 2-оксо-1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, морфоліно, піперазинілу, піролідинілу, $-NHC(O)O-C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)C_1-C_4$ -алкілу, $-C(=NOR^7)NR^6R^7$, $-S(O)p-C_1-C_4$ -алкілCONHR⁷, $-C(O)NHS(O)p-C_1-C_4$ -алкілу й $-NR^6R^7$;

де будь-який феніл, тетрагідрофураніл, морфоліно, 1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндоліл, 1,3-діоксоланіл, тетразоліл, 2-оксо-1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, морфоліно, піперазиніл, піролідиніл, у будь-якому із вказаних вище значень для замісників на R^{1a} необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу й карбокси;

R^{1b} являє собою R^{1b} являє собою хінолініл, пуриніл, бензотіазоліл, індоліл, 4-оксохінолініл, 2,7-нафтиридиніл або хіназолініл, і де вказане R^{1b} необов'язково може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1c} являє собою фенільне кільце, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із замісників, перерахованих для R^{1a} вище;

R^{1d} вибирають із $-CH_2R^1a$ й $-C(O)R^1a$;

R² вибирають із метилу, етилу, ізопропілу, хлору й ціаногрупи;

R³ вибирають із водню, метилу, етилу, хлору, бром, ціаногрупи й $-COMe$;

R⁴ вибирають із водню, хлору, метилу, етилу й ціаногрупи;

R⁵ являє собою водень або метил;

R⁶ незалежно в кожному випадку вибирають із водню, C_1-C_4 -алкілу, C_3-C_4 -алкенілу, циклопропілу, $-C_1-C_4$ -алкілC(O)O- C_1-C_4 -алкілу, гідрокси, аміногрупи, $-N[ди-C_1-C_4$ -алкілу], C_1-C_4 -алкокси й $-C_1-C_4$ -алкілморфоліно;

R⁷ незалежно в кожному випадку вибирають із водню й C_1-C_4 -алкілу;

або R⁶ й R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть утворювати піперазиніл або морфоліно, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 -алкілу; р являє собою (незалежно в кожному випадку) 0, 1 або 2.

Переважаючими 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.

Переважаючими прикладами є приклади 11, 20, 109, 114, 140, 141, 151, 176, 181, 208, 225, 227,

228, 278, 285, 292, 342, 343 й 344 або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Спосіб

В подальшому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується спосіб одержання сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі.

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 вищеописаних 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 модифікацій 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 способи, які підходять 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 алканойльна група, така як ацетил, ароїльна група, наприклад бензоїл, силільна група, така як триметилсиліл або арилметильна група, наприклад бензил. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп в основному будуть залежати від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна 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 фторида 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, наприклад, R^x формули (2a), наведеної в даній заявці нижче, є, наприклад, ацильна група, наприклад алканойльна група, така як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група, наприклад арилметоксикарбонільна група, наприклад

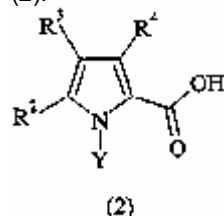
бензилоксикарбоніл, або ароїльна група, наприклад бензоїл. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп в основному будуть залежати від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група або ароїльна група можуть бути відщеплені, наприклад, шляхом 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 Л'юїса, 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 гідразинном.

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 підготовки.

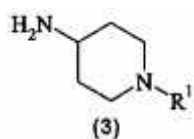
Фахівець в галузі органічної хімії може застосовувати й модифікувати відомості, наведені у вищевказаних посиланнях, а також відомості, на які посилаються в цих заявках, і в супутніх прикладах у цих заявках, і також у прикладах, наведених у даному винаході, для одержання необхідних вихідних матеріалів і продуктів.

Таким чином, даний винахід також забезпечує, що сполуки формули (1) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані за допомогою способу, розкритого нижче (де змінювані групи мають вищевказані значення, якщо спеціально не вказано інакше):

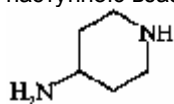
В іншому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується спосіб одержання сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі (де R^2 , R^3 , R^4 мають значення, вказані для формули (1), якщо спеціально не вказано інакше), який передбачає: а) взаємодію кислоти формули (2):



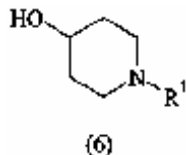
(у якій Y являє собою H або підходящу захисну групу) або її активованого похідного; з аміном формули (3); або



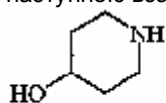
б) взаємодію кислоти формули (2) або її активованого похідного з аміном формули (4) (підходяще захищеним біля атома азоту піперидину), видалення захисної групи, з наступною взаємодією зі сполукою формули (5);



де X являє собою групу, яку витісняють; або
в) взаємодію кислоти формули (2) або її активованого похідного, зі спиртом формули (6); або



г) взаємодію кислоти формули (2) або її активованого похідного, зі спиртом формули (7) (підходяще захищеним біля атома азоту піперидину), видалення захисної групи, з наступною взаємодією зі сполукою формули (8);



де X являє собою групу, яку витісняють; і потім, при необхідності: i) перетворення сполуки формули (1) в іншу сполуку формули (1); ii) видалення будь-яких захисних груп; iii) утворення фармацевтично прийнятної солі.

X являє собою групу, яку витісняють, підходящими значеннями для X є, наприклад, хлор, бром або йод.

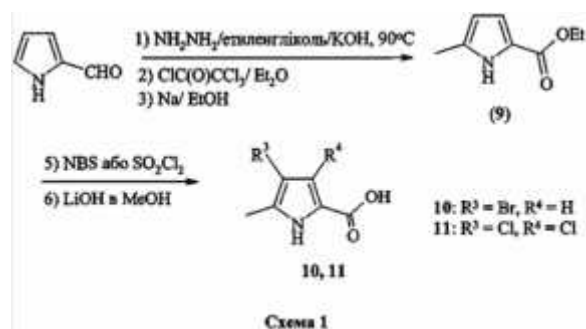
Конкретними умовами реакції для вищеописаної взаємодії є наступні умови.

Кислоти формули (2) і аміни формули (3) або формули (4) разом можуть піддаватися сполученню в присутності підходящої зв'язувальної речовини. Як підходящі зв'язувальні реагенти можуть застосовуватися стандартні пептидні зв'язувальні реагенти, відомі в даній галузі, або, наприклад, НАТУ, карбонілдіїмідазол, гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (EDCI) і дициклогексил-карбодіїмід (DCCl), необов'язково в присутності каталізатора, такого як і-гідрокси-7-азабензотриазол, HOAT, диметиламінопіридин або 4-піролідинопіридин, необов'язково в присутності основи, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну, піридину або 2,6-ди-алкіл-піридинів, таких як 2,6-лутидин або 2,6-ди-трет-бутилпіридин. Підходящими розчинниками є диметилацетамід, дихлорметан, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран і

диметилформамід. Реакцію сполучення підходяще можна здійснювати при температурі в інтервалі від 0°C до 40°C.

Підходящими активованими похідними кислот формули (2) є активні складні ефіри, наприклад, складні пентафторфенілові ефіри, галогенангідриди кислот, наприклад хлорангідриди, і фторангідриди. 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 0°C до 40°C.

Сполука формули (2) може бути отримана шляхом функціоналізації заміщеної пірольної сполуки, які є комерційно доступними, або вони є відомими сполуками або їх одержують за допомогою способів, відомих у даній галузі, наприклад, за допомогою способів, таких як ті, які наведені на схемі 1 для Y=H.



Наприклад, сполуки формули (10) (R^3 являє собою Br й R^4 являє собою H) можуть бути отримані шляхом бромовання сполуки формули (9) із бромувальним засобом, таким N-бромсукцинімід й інші бромувальні засоби, відомі в даній галузі, в інертному органічному хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан або 1,2-дихлоретан, з наступною взаємодією з водною основою, такою як водний гідроксид натрію.

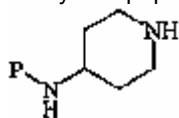
Наприклад, сполуки формули (11) (R^3 й R^4 обоє являють собою хлор) можуть бути отримані шляхом хлорування сполуки формули (9) із хлоруючим засобом, таким як сульфурилхлорид й інші хлоруючі засоби, відомі в даній галузі, в інертному органічному хлорованому розчиннику, такому як чотирихлористий вуглець, дихлорметан або 1,2-дихлоретан, з наступною взаємодією з водною основою, такою як водний гідроксид літію в метанолі. Альтернативно, замість хлорованого розчинника можна використовувати діетиловий ефір. Монохлорована сполука може бути утворена аналогічно.

Підходяще, як розчинник використовується чотирхлористий вуглець (CCl_4), тому що сполука (11) потім осаджується з реакційної суміші. Спосіб перетворення сполуки (9) у сполуку (11) з використанням сульфурилхлориду в чотирхлористому вуглеці є новим і становить додатковий незалежний варіант здійснення винаходу.

Сполука (9) також може бути отримана шляхом методики в одній посудині з наступним здійсненням методики, описаної в [Curran, T. P.; Keaney, M. T., J Org Chem 1996, 61 (25), 9068].

Сполуки формули (2), які містять інші функціональні групи, можуть бути отримані за допомогою способу, аналогічного до наведеного вище на схемі 1, або за допомогою способів, відомих у даній галузі [див., наприклад, Heterocyclic Chemistry, 4-е вид., J.A. Joule й K. Mills, Blackwell Science; Heterocyclic Chemistry, T.L. Gilchrist, Adison Wesley Longman, 1997] або за допомогою способів, наведених нижче в прикладах.

Сполуки формули (3) одержують за допомогою способів, відомих у даній галузі, і можуть бути отримані шляхом сполучення сполуки формули (4) (підходяще захищеної біля амінного атома азоту, як наведено нижче, формули (4-P)) зі сполукою формули (5).



(4-P)

Таким чином, фахівець у даній галузі повинен визнати, що для одержання сполуки формули (1):

або підходяще захищені модифікації сполук формул (4) і (5) разом піддають взаємодії з утворенням сполуки формули (3), яку потім (при знятті з неї захисту, якщо це є необхідним) піддають сполученню зі сполукою формули (2);

або підходяще захищену модифікацію сполуки формули (4) піддають сполученню зі сполукою формули (2) і потім (при знятті з неї захисту, якщо це є необхідним) піддають реакції зі сполукою формули (5).

Сполуки формули (4) є комерційно доступними або відомі в даній галузі або можуть бути отримані за допомогою способів, відомих у даній галузі.

Сполуки формули (5) є комерційно доступними або відомі в даній галузі або можуть бути отримані за допомогою способів, відомих у даній галузі.

Наприклад, якщо сполука формули (5) (X=Cl) являє собою сполуку формули (5a), то сполучення з (4) можна здійснювати, як показано на схемі 2 (де захисна група Р для аміногрупи являє собою Вос-групу).

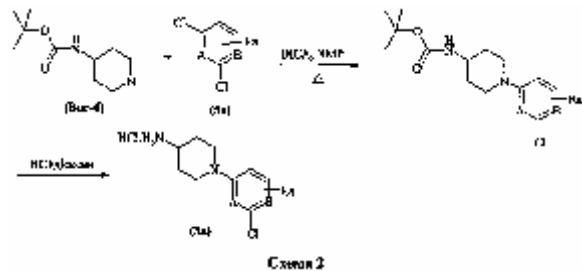


Схема 2

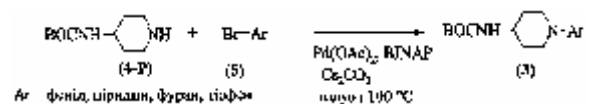
А й В вибирають вуглецю й азоту, таким чином, сполука формули (5a) може являти собою похідне фенілу, піридину або піримідину.

Ра являє собою кільцевий замісник, який підпадає під визначення формули (1).

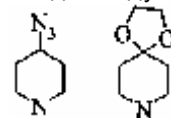
Сполуки формули (3), у яких R^1 являє собою гетероцикл, наприклад триазин, тіазол і тіадіазол, можуть бути отримані за допомогою аналогічного способу.

Підходящими захисними групами для реакції сполучення, описаної вище, є, наприклад, карбаматні захисні групи, такі як Вос (трет-бутоксикарбоніл) або інші захисні групи, відомі в даній галузі або описані в даному описі раніше.

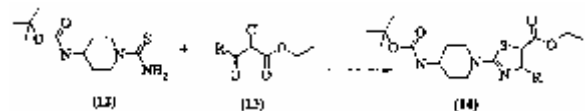
Сполуки формули (3), яких R^1 являє собою феніл або гетероцикл, такий як, наприклад, фуран, тіофен або піридин, можуть бути отримані шляхом сполучення захищеного варіанта сполуки формули (4) (тобто сполуки формули (4-P)) з підходящою сполукою формули (5), наприклад, де X являє собою галоген, такий як Br, за допомогою реакції амінування, каталізованої паладієм, яка відома в даній галузі, [див., наприклад, Hartwig, J.F.; Angew. Chem. Int. Ed, 1998, 37, 2046-2067, Topics in Chemistry, 219, 2002, Alex R. Muci; Stephen L. Buchwald; Artis Klapars й ін. J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 7727-7729]. Цей спосіб проілюстрований на схемі нижче.



Альтернативно, можна використовувати попередник сполуки формули (4), наприклад, похідні азиду або ацеталю, такі як наведені нижче.



Сполуки формули (3), у яких R^1 являє собою інший гетероцикл, наприклад, тіазол, також можуть бути отримані шляхом реакції циклізації підходящої (N-захищеної) похідної сполуки формули (4). Цей спосіб проілюстрований на схемі нижче для R^1 , який представляє тіазол, у якому похідне тіосечовини сполуки формули (12) піддають реакції з галодикарбонільним похідним (13) (у якому R являє собою необов'язковий замісник на R^1 , як визначено в даній заявці вище) з одержанням N-захищеної сполуки формули (14). Підходяще таку реакцію можна здійснювати в спиртовому розчиннику, такому як метанол або етанол, підходяще при підвищеній температурі. Потім N-захисна група (Вос-група на схемі, наведеної нижче) може бути вилучена в підходящих умовах, відомих у даній галузі.

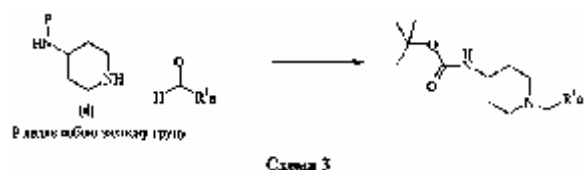


Взаємодію сполуки формули (2) зі сполукою формули (6) (спосіб в) або сполукою формули (7) (спосіб г) вище можна здійснювати, наприклад, використовуючи зв'язувальні речовини, такі як трифенілфосфін і діетилазодикарбоксилат (DEAD)

або інші реагенти, добре відомі в даній галузі, для активування утворення складноефірного зв'язку.

Сполука формули (6) може бути утворена шляхом взаємодії сполуки формули (7) зі сполукою формули (8), як описано вище.

Якщо сполука формули (8) являє собою $X-R^{1d}$, $X-R^{1e}$ або $X-R^{1f}$ (де R^{1d} – R^{1f} мають значення, вказані в даному винаході вище, і містить групу CH_2), то сполучення зі сполукою формули (4) або (7) (захищеною, при необхідності) підходяще можна здійснювати, використовуючи реакцію відновного амінування із застосуванням реагенту, такого як триацетоксиборогідрид натрію, наприклад, як показано на схемі 3 для R^{1d} :



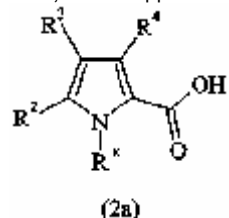
Сполуки формули (1) можна поєднувати з нуклеофілами (наприклад, $R-SH$ й $R-OH$ й $R-NH_2$) відповідно до схеми 4 для утворення інших сполук формули 1:



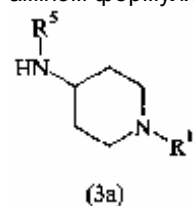
R_a являє собою кільцевий замісник, який підпадає під визначення формули (1).

Альтернативно, якщо B у вищенаведеній схемі 4 являє собою вуглець, то можна здійснювати еквівалентну реакцію, у якій нуклеофіл являє собою ROH , у присутності лужних металів, таких як натрій або калій, в умовах флегми.

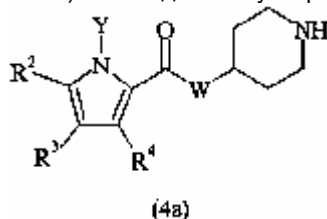
В подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується спосіб одержання сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі (де змінювані групи, якщо спеціально не вказано інакше, мають значення, вказані для формули (1)): а) для сполук формули (1), у яких W являє собою NR^5 ; взаємодію кислоти формули (2a):



(де R^x являє собою водень або підходящу захисну групу) або її активованого похідного; з аміном формули (3a); або



б) взаємодію сполуки формули (4a):



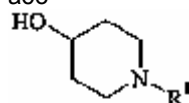
зі сполукою формули (5a):

$X-R^1$

(5a)

де X являє собою групу, яку витісняють;

в) для сполук формули (1), у яких W являє собою O ; взаємодію кислоти формули (2a) або її активованого похідного, зі спиртом формули (6a); або



і потім, при необхідності:

i) перетворення сполуки формули (1) в іншу сполуку формули (1);

ii) видалення будь-яких захисних груп;

iii) утворення фармацевтично прийнятної солі.

X являє собою групу, яку витісняють, підходящими значеннями для X є, наприклад, хлор, бром або йод.

Умови здійснення способу й загальні схеми синтезу проміжних сполук наведені в даному винаході раніше.

Також слід врахувати, що певні різні кільцеві замісники в сполуках згідно із даним винаходом, наприклад, замісники на кільці R^1 , наведені як R_a на вищеприказаних схемах, 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 здійснення 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. Альтернативно, вихідні речовини, у яких R^1 уже заміщений, можуть бути комерційно доступними.

Введенням замісників у кільце R^1 можна перетворювати одна сполуку формули (1) в іншу сполуку формули (1). Такі реакції й модифікації включають, наприклад, введення замісника за допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілювання замісників, окислювання замісників, естерифікації замісників, амідування замісників, утворення гетероарильних кілець. Реагенти й умови реакцій для таких методик добре відомі в галузі хімії. Переважними прикладами реакцій ароматичного заміщення є введення алкоксидів, реакції діазотування з наступним введенням тільної групи, спиртової групи, галогенової групи. Прикладами модифікацій є; окислювання алкілтіогрупи до алкілсульфінілу або алкілсульфонілу.

Видалення будь-яких захисних груп й утворення фармацевтично прийнятної солі знаходиться у кваліфікації середнього фахівця в даній галузі органічної хімії при використанні звичайних методик. Додаткова інформація щодо ці стадії наведена вище.

Якщо необхідна оптична активну форму сполуки за винаходом, то вона може бути отримана при здійсненні будь-якої з вищеописаних 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 діастереомерів (якщо вони утворюються). Ферментативні методики також можуть бути придатними для одержання оптично активних сполук та/або проміжних продуктів.

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

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийятна сіль для застосування в способі терапевтичного лікування людини або тварини.

Нами було виявлено, що сполуки згідно із даним винаходом інгібують бактеріальну ДНК-гіразу й 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, який включає 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 в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (1) 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, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даному винаході вище.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (1) і її фармацевтично прийятні солі для застосування як лікарський засіб. Підходить лікарський засіб являє собою антибактеріальний засіб.

Підходяще, забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийятна сіль для застосування як лікарський засіб для одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Підходяще, забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийятна сіль для застосування як лікарський засіб для інгібування бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина.

Переважно, забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийятна сіль для застосування як лікарський засіб для лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (1) 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 (1) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для інгібування бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина.

Таким чином, відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (1) або її фармацевтично 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 (1) або її фармацевтично прийятна сіль для застосування для одержання антибактеріальної дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийятна сіль для застосування для інгібування бактеріальної ДНК-гірази в теплокровної тварини, такої як людина.

Таким чином, відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (1) або її фармацевтично прийятна сіль для застосування для лікування бактеріальної інфекції в теплокровної тварини, такої як людина.

Для застосування сполуки формули (1) 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 винаходу даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийятну сіль і фармацевтично прийятний розріджувач або носій.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1), 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 в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1), 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, яка придатна для перорального застосування (наприклад, у вигляді таблеток, коржів, твердих або г'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 дезінтегруючі 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-гідроксибензоат, 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 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 декількома суспендуючими засобами, такими як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівініл-піролідон, трагакантова камедь й аравійська камедь; диспергуючими або змочувальними засобами, такими як лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад поліоксіетилеїстеарат), 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 (таких як етил або пропіл п-гідроксибензоат, антиоксидантів (таких як аскорбінова кислота), барвників, ароматизаторів та/або підсолоджувачів (таких 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 додатка 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 й одним або більше консервантами. Прикладами підходящих диспергуючих або змочувальних засобів і суспендуючих засобів є засоби, згадані вище. Також можуть включатися додаткові наповнювачі, такі 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.

Сиропи й еліксири також можуть бути приготовлені з підолоджувачами, 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 суспендуєчих 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, який 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 [викладена 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 одиничної 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 0,5мг до 2г 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 1мг до 500мг активного компонента. Додаткова інформація щодо шляхів введення й режимів введення [наведена в главі 25.3 том 5 «Загальної медичної хімії» (Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch; голова редакційної колегії), Pergamon Press 1990].

Додатково до сполук по даному винаході 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) і/або іншими протиінфекційними 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/збільшуючим проникність білковим (BPI) продуктами або інгібіторами вивідних помп 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 знаходиться в діапазоні 1-50мг/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 до їх застосування в терапевтичній медицині, сполуки формули (1) і їх фармацевтично прийнятні солі також корисні як фармацевтичні засоби для розвитку й стандартизації тестованих систем в умовах *in vitro* й *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 переважні варіанти здійснення сполук, описані в даному винаході. 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: 50мМ трис-буфер pH 7,5,

75мМ ацетат амонію, 5,5мМ хлориду магнію, 0,5мМ етилендіамінтетраоцтова кислота, 5% гліцерин, 1мМ 1,4-даію-DL-треїт, 200нМ бичайий сироватковий альбумін, 16мкг/мл деградована ДНК сперми лосося, 4нМ *E. coli* Gyr, 4нМ *E. coli* Gyr, 250мкМ АТФ і сполука в диметилсульфоксиді. Реакції зупиняли за допомогою 150мкл реагенту для виявлення, молібдат амонію/малахітовий зелений, що містить 1,2мМ гідрохлориду малахітового зеленого, 8,5мМ тетрагідрату молібдату амонію й 1М соляну кислоту. Абсорбцію планшета аналізували в планшет-рідері при 625нМ і розраховували значення інгібування у відсотках, використовуючи контрольні диметилсульфоксид (2%)-вмісні реакційні середовища як 0% інгібування й новобіоцин-вмісні (2мкМ) реакційні середовища як 100% інгібування. Ефективність сполуки обґрунтовували вимірюваними значеннями IC₅₀, визначеними при здійсненні реакцій, проведених у присутності 10 різні концентрації сполуки.

Сполуки із прикладів у цілому проявляли IC₅₀ < 20мкг/мл.

Способи тестування чутливості бактерій

Сполуки досліджували відносно антибактеріальної дії з допомогою визначення чутливості в рідкому живильному середовищі. Сполуки розводили в диметилсульфоксиді й тестували в 10 дубльованих розведеннях у дослідженнях чутливості. Мікроорганізми, використовувані в дослідженні, вирощували протягом ночі в підходящому середовищі на основі агару й потім суспендували в рідкому живильному середовищі, яке підходить для росту мікроорганізму. Суспензія являла собою 0,5 McFarland, і додаткове розведення 1 до 10 здійснювали в такому ж живильному середовищі для одержання кінцевої суспензії мікроорганізму в 100мкл. Планшети інкубували в підходящих умовах при 37 °C протягом 24 годин перед визначенням. Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію як найменшу концентрацію лікарського засобу, здатну зменшувати ріст на 80% або більше.

Приклад 130 проявляє МІК 2мкг/мл по відношенню до *Streptococcus pneumoniae*.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його обсяг, 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 за потрібне 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 за допомогою ЯМР і мас-спектральних методів [спектри протонного магнітного резонансу, як правило, вимірювали в ДМСО-d₆, якщо спеціально не вказано інакше, використовуючи спектрометр Bruker DRX-300, працюючи при напруженості поля 300 МГц. Значення хімічних зсувів вимірювали в част, на млн, відносно тетраметисилану як внутрішнього стандарту (δ шкала) і піки мультиплетності представляли в такий спосіб: s, синглет; d, дублет; АВ 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 589нМ при температурі 20°C для 7,6мМ розчинів в етанолі, використовуючи поляриметр Perkin Elmer 341; ВТРХ із оберненою фазою за допомогою YMC Pack ODS-AQ (внутрішні розміри 100×20мм, розмір частинок S-5μ, розмір пор 12нм) (vi) кожен 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 й ідентифікацію здійснювали шляхом інфрачервоної спектроскопії (14), мас спектроскопії або ЯМР спектроскопії, які є підходящими; (vii) у яких можуть використовуватися наступні скорочення:

ДМФА означає N,N-диметилформамід; ДМА означає N,N-диметилацетамід; ТШХ означає тонкошарову хроматографію; ВТРХ означає рідинну хроматографію високого тиску; СТРХ означає рідинну хроматографію середнього тиску; ДМСО означає диметилсульфоксид; CDCl₃ означає дейтерований хлороформ; МС означає мас-спектрометрію; ESP (або ES) означає електророзпилювальну іонізацію; EI означає іонізацію електронним ударом; CI означає хімічну іонізацію; АРСІ означає хімічну іонізацію при атмосферному тиску; EtOAc означає етилцетат; MeOH означає метанол; DEAD означає діетилазодикарбоксилат; DIEA означає діізопропілетиламін; mCPBA означає мета-хлорпероксибензойну кислоту; ТФК означає трифтороцтову кислоту; HATU означає N-оксид гексафторфосфату N-[(диметиламіно)-1H,2,3-триазол[4,5-b]-піридин-1-ілметил]-N-метилметанамінію; HOAT означає 1-гідрокси-7-азабензотриазол; EDC означає гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду; TEA

означає триетиламін; NMP являє собою N-метилпіролідінон; Pd(dba) означає біса(добензилдіацетон)паладій; Dppf означає 1,1'біс(дифенілфосфін)фероцен; ТГФ означає тетрагідрофуран; EtOH означає етанол; РХМС означає рідинну хроматографію/мас-спектрометрію; DBU означає 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен; ДХМ означає дихлорметан;

(viii) температура наведена в градусах Цельсія°C;

(ix) мікрохвильовий синтезатор Сміта (Smith) стосується 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; i

(x) перегонка Kugelrohr стосується типу обладнання, яке переганяє рідини й нагріває чутливі сполуки за допомогою температури повітряного термостата; його використовували відповідно до інструкцій виробника й одержували від Buchi, Швейцарія або Aldrich, Мілуоки, США.

Проміжна сполука 1: 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид трет-бутил 4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно} піперидин-1-карбоксилат (проміжна сполука 2, 1,978г, 5,257моль) піддавали реакції з 4М НСІ у діоксані (20мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи необхідну речовину у вигляді рожевої твердої речовини (1,61г, вихід 98%).

МС (ES⁻): 274,08, 276,08 для C₁₁H₁₅Cl₂N₃O

¹H ЯМР δ: 1,71 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,99 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,99 (m, 1H); 7,64 (d, 1H); 8,67 (brs, 1H); 12,16 (s, 1H)

Проміжна сполука 2: трет-бутил 4-[(3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3, 3,0г, 0,016моль), трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилат (3,1г, 0,016моль) і Et₃N (2,2мл, 0,032моль) об'єднували в ДМФА (20мл) і перемішували в атмосфері N₂ протягом 5 хвилин. Додавали однією порцією НАТУ (6,47г, 0,017моль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc й H₂O. Органічну фазу промивали 1 н. НСІ, і об'єднані водні порції один раз екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні порції послідовно промивали насиченим NaHCO₃ і насиченим NaCl, висушували над MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи коричневу тверду речовину. Більшу частину неочищеної речовини виділяли шляхом розтирання в порошок з EtOAc/гексанами, одержуючи не зовсім білу тверду речовину. Речовину, яку залишилася, хроматографували на діоксид і кремнію, елюючи 3:1,2:1, і 1:1 EtOAc/гексанами, і одержували ясно-коричневу тверду речовину, яку розтирали в порошок з EtOAc, збирали й об'єднували з іншою

розтертою у порошок речовиною, одержуючи в цілому 1,978г необхідного продукту.

МС (ES⁻): 374,33, 376,34 для C₁₆H₂₃Cl₂N₃O₃

¹H ЯМР δ: 1,16 (v, 9H); 1,20 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 3,65 (m, 3H); 6,97 (d, 1H); 11,72 (s, 1H)

Проміжна сполука 3: 3,4-Дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Етил 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 4, 7,765г, 0,03496моль) розчиняли в MeOH (80мл) і ДХМ (10мл) і повільно додавали до 2н. розчину LiOH при температурі 70°C (105мл, 0,21моль). Через 2 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й потім вносили в льодяну баню, після цього підкисляли за допомогою 2н. НСІ. Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, і пурпурну тверду речовину фільтрували, промивали водою й ліофілізували протягом ночі, одержуючи 4,314г (0,0222моль, вихід 64%) необхідного продукту.

МС (ES⁻) 192,13,194,13 для C₆H₅Cl₂NO₂

¹H ЯМР δ: 2.17 (s, 3H)

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

Розчин етил 5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 20) (7,00г, 0,0457моль) у тетрагидрометані (30мл) охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. Гумову мембрану, яку використовували в апарату, проколювали голкою, і потім по краплях додавали SO₂Cl₂ (7,8мл, 0,096моль) протягом 25 хвилин. Протягом 1 години з реакційної суміші утворювалася суспензія. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації з відсмоктуванням, промивали холодним тетрагидрометаном і висушували у вакуумі протягом ночі, одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді твердої речовини персикового кольору (7,84г, 0,0353моль, вихід 77%).

МС (ES⁻): 222,00, 224,00 для C₈H₉Cl₂NO₂

¹H ЯМР δ: 1,34-1,40 (t, 3H); 2,28 (s, 3H); 4,32-4,38 (m, 2H)

Проміжна сполука δ: Етил 4-метокси-3-оксобутаноат

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 123, використовуючи як вихідну речовину 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон і метоксіацетилхлорид.

МС (APCI) MH⁺: 161,162 для C₇H₁₂O₄

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12-1,26 (t, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 4,03-4,16 (brs, 4H).

Проміжна сполука 6: Етил 2-хлор-4-метокси-3-оксобутаноат

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 124, використовуючи як вихідну речовину етил 4-метокси-3-оксобутаноат (проміжна сполука 5) і сульфурилхлорид.

МС (APCI) MH⁺: 193,195 для C₇H₁₁ClO₄

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1.10-1.12 (t, 3H); 3,22 (s, 3H); 3,22 (s, 3H); 4,22-4,25 (s, 2H); 4,08-4,19 (q, 2H); 4,48 (s, 1H)

Проміжна сполука 7: N-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)ацетамід

4-аміно-2,6-дихлорпіримідин (500мг, 3,05ммоль) нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в оцтовому ангідриді (10мл) протягом 3 годин. При охолодженні до кімнатної температури, реакційну суміш охолоджували на льодяній бані й підлговували до pH8 за допомогою 10%-ного водного NaHCO_3 . Фази розділяли й водну порцію двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні порції висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували, одержуючи не зовсім білу тверду речовину (503,7мг, 2,44ммоль, вихід 80%).

MC (ES): 204,08, 206,08 для $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

^1H ЯМР δ : 2,15 (s, 3H); 8,07 (s, 1H); 11,56 (brs, 1H)

Проміжна сполука 8: 4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Гідроксид літію (2M, 4мл) нагрівали до 50°C і до нього додавали розчин етил 4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 9, 0,30г, 1,60ммоль) 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%-ної HCl. Осаджений продукт (0,23г, 92%) фільтрували й висушували.

MC (ES): 160 (M+1) для $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}_2$

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,25 (s, 3H); 6,85 (s, 1H); 8,98 (brs, 1H)

Проміжна сполука 9: Етил 4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

N-Хлорсукцинімід (0,67г, 5,08ммоль) додавали до розчину етил 5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 20) (0,65г, 4,23ммоль) у хлороформі (20мл). Реакційну суміш нагрівали до 40°C і перемішували протягом 4 годин, потім вливали в хімічний стакан, що містить 2н. NaOH (20мл) при 0°C. Шари розділяли й водний шар екстрагували хлорформом ($\times 3$). Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом магнію й концентрували. Отриману не зовсім білу тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексани/EtOAc, 16:1), одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (0,3г, 38%).

MC (ES): 188 (M+1) для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,34 (t, 3H); 2,27 (v, 3H); 4,30 (q, 2H); 6,76 (s, 1H); 9,07 (bis, 1H)

Проміжна сполука 10: 4-бром-5-етил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Цю проміжну сполуку синтезували з етил 4-бром-5-етил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 11) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 8.

MC (ES): 218 (M+1) для $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrN}_2$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,11 (t, 3H); 2,54 (q, 2H); 6,67 (v, 1H); 11,94 (brs, 1H); 12,38 (v, 1H)

Проміжна сполука 11: Етил 4-бром-5-етил-1H-пірол-2-карбоксилат

N-Бромсукцинімід (5,86г, 0,033ммоль) додавали до розчину етил 5-етил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 12, 5,0г, 0,03ммоль) у ДХМ (85мл) при 0°C, і реакційну суміш перемішували

протягом 30 хвилин, потім вливали в охолоджену хімічну склянку, яка містить 2н. NaOH (50мл). Шари розділяли й водний шар екстрагували ДХМ ($\times 3$). Об'єднані органічні екстракти промивали водою й соляним розчином, висушували над сульфатом магнію й концентрували. Отриману темно-коричневу тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексани/ EtOAc, 10:1), одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (5,0г, 68%).

MC (ESV. 247 (M+1) для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,04 (t, 3H); 1,14 (t, 3H); 2,46 (q, 2H); 4,10 (q, 2H); 6,64 (v, 1H); 8,68 (brs, 1H)

Проміжна сполука 12: Етил 5-етил-1H-пірол-2-карбоксилат

Абсолютний EtOH (6мл) додавали до 21мас.% розчину етоксиду натрію в EtOH (0,33мл, 1,05ммоль), потім порціями додавали 2,2,2-трихлор-1-(5-етил-1H-пірол-2-іл)етанон [J.Chem.Soc. Perkin Trans 1, 1996, 03] (2,1г, 8,75ммоль) в атмосфері азоту. Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього реакційну суміш концентрували, одержуючи світло-жовтогаряче масло. До масла додавали соляну кислоту (3M, 2,5мл) і діетиловий ефір (8мл) і шари розділяли. Водний шар екстрагували діетиловим ефіром ($\times 2$) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію й соляним розчином, висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини (1,27г, 86%).

MC (ES): 168 (M+1) для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,18 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 2,59 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 5,89 (s, 1H); 6,64 (s, 1H); 8,68 (brs, 1H)

Проміжна сполука 13: 4-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Гідроксид літію (2н., 2мл) нагрівали до 40°C і додавали розчин етил 4-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 14, 0,16г) в 2мл MeOH. Температуру реакції поступово підвищували до 90°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Потім MeOH видаляли й водний розчин, що залишився, охолоджували до 0°C і підкисляли за допомогою 3M HCl (pH=2). Кислий розчин екстрагували EtOAc, об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи коричневу тверду речовину (0,07г, неочищена).

MC (ES): 151 (M+1) для $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

^1H ЯМР δ : 2,33 (s, 3H); 7,01 (s, 1H); 12,47 (s, 1H)

Проміжна сполука 14: Етил 4-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Етил 4-форміл-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 15, 0,2г, 1,1ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,08г, 1,1ммоль) розчиняли в EtOH (10мл) і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Суміш концентрували у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину, яку розчиняли в ДМФА (5мл) перед додаванням SOCl_2 (0,35мл) при 0°C.

Розчинник видаляли у вакуумі після завершення реакції й залишок розподіляли між водою й EtOAc. Шари розділяли й водний шар два рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушували над $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи коричневу тверду речовину (0,16г, неочищена).

МС (ES): 179 (M+1) для $C_9H_{10}N_2O_2$

Проміжна сполука 15: Етил 4-Форміл-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Триметоксиметан (1,18мл, 10,78ммоль) додавали до розчину етил 5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 20) (0,5г, 3,26ммоль) у ТФК (2,5мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин, після цього різко охолоджували холодною водою (20мл). Шари розділяли й водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи жовту тверду речовину, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії (10% to 20% EtOAc у гексанах, 0,25г).

МС (ES): 182 (M+1) для $C_9H_{11}NO_3$

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,37 (t, 3H); 2,61 (s, 3H); 4,34 (q, 2H); 7,24 (s, 1H); 9,51 (bra, 1H); 9,88 (s, 1H).

Проміжна сполука 16: трет-бутил 1-[4-(амінокарбоніл)-6-хлорпіридин-2-ілі] піперидин-4-ілкарбамат

трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (500мг, 2,62ммоль), розчиняли в безводному N,N'-диметилацетаміді (4мл). Додавали 2,6-дихлорізонікотинамід (522мг, 2,62ммоль), потім додавали N,N'-диметилізопропілетиламін (465мкл, 2,62ммоль).

Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 20 хвилин. Додавали H_2O (50мл) і EtOAc (100мл), шар EtOAc промивали (4x50мл), висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді коричневої твердої речовини. (760мг).

МС (ES, M+H): 355 для $C_{16}H_{23}ClN_4O_3$

1H ЯМР δ : 1,42 (m, 2H); 1,53 (s, 9H); 1,94 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,45 (s, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,34 (m, 2H); 7,07 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,49 (s, 1H).

Проміжна сполука 17: Пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 18, 2,16г, 10,59ммоль) розчиняли в ТГФ (10мл). Додавали пентафторфенол й EDC (2,03г, 10,59ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й додавали EtOAc (50мл). Органічну фазу промивали водою, 10% Na_2CO_3 (2x25мл), водою (50мл) і соляним розчином (50мл), висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,23г).

МС (ESI, M+H): 368,371 для $C_{12}H_5BrF_5NO_2$

1H ЯМР δ : 2,39 (s, 3H); 7,46 (d, 1H); 12,06 (s, 1H)

^{19}F ЯМР δ : -151,5 до -192,7 м.д.

Проміжна сполука 18: 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбонова кислота

Етил 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 19, 16,5г, 71,09ммоль) розчиняли безводним ТГФ (100мл) і додавали до попередньо підігрітого розчину 2Н. гідроксиду літію (500мл) при 70°C. Суміш нагрівали при 70°C протягом 4 годин, розчинник видаляли у вакуумі, неочищений водний розчин охолоджували на льодяній бані й повільно підкисляли за допомогою 3Н. HCl. Осад екстрагували EtOAc (3x100мл), органічні екстракти промивали водою, соляним розчином і висушували за допомогою Na_2SO_4 , обробляли знебарвленим вугіллям протягом 1 години, фільтрували через целіт і концентрували у вакуумі. Коричневу тверду речовину фільтрували й добре промивали за допомогою n-гексанів і висушували у вакуумі. (13г).

МС (APCI, M+H): 205 для $C_6H_6BrNO_2$

1H ЯМР δ : 2,27 (s, 3H); 6,74 (d, 1H); 12,06 (s, 1H); 12,57 (s, 1H).

Проміжна сполука 19: Етил 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Етил 5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 20, 12,3г, 0,803ммоль) розчиняли в безводному ДХМ і охолоджували до -5°C. Додавали N-бромсукцинімід (14,23г; 0,0803ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім вливали в льодяний 2Н. гідроксид натрію (500мл). Коричневий розчин екстрагували EtOAc (2x150мл), об'єднані органічні екстракти промивали водою, соляним розчином і висушували над Na_2SO_4 , після цього концентрували у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину, яку висушували у вакуумі. (16,5г).

МС (ES, M+H): 233 для $C_8H_{10}BrNO_2$

1H ЯМР δ : 1,32 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,371 (q, 2H); 6,23 (d, 1H); 11,54 (s, 1H).

Проміжна сполука 20: Етил 5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Натрій (2,79г, 0,121ммоль) розчиняли в безводному EtOH (100мл), потім невеликими порціями додавали 2,2,2-трихлор-1-(5-метил-1Н-пірол-2-іл)етанон (проміжна сполука 21, 22,5г, 0,099ммоль). 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 3Н. HCl, після цього екстрагували діетиловим ефіром (3x100мл). 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. (15,04г).

1H ЯМР δ : 1,32 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,371 (q, 2H); 5,96 (dd, 1H); 6,78 (dd, 1H); 11,67 (s, 1H).

В альтернативній методиці, синтезували етил 5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 20) в одній посудині згідно із [Cugan, T. P.; Keaney, M. T., J Org Chem 1996, 61 (25), 9068].

Проміжна сполука 21: 2,2,2-трихлор-1-(5-метил-1Н-пірол-2-іл)етанон

2-метил-1Н-пірол (проміжна сполука 22,10г, 0,123ммоль) у безводному діетиловому ефірі (30мл) по краплях додавали протягом 1 години до перемішаного розчину триацетилхлориду (29г, 0,16ммоль) у безводному Et₂O (100мл). Суміш перемішували додатково протягом 1 години, потім додавали K₂CO₃ (10г/30мл) повільно через краплинну лійку. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ й обробляли знебарвленим вугіллем (3г) 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. (16,72г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,36 (s, 3H); 6,04 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 10,344 (s, 1H).

Проміжна сполука 22: 2-метил-1Н-пірол

Гідроксид калію (50г, 0,89ммоль) додавали до розчину етиленгліколю (750мл) і 1Н-пірол-2-карбальдегіду (50г, 0,53ммоль). Повільно додавали гідрат гідрозину (37мл, 0,745ммоль) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником при 90°C протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали холодну воду (250мл). Водну суміш екстрагували ДХМ (250мл). Органічну фазу промивали водою (250мл), висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. За допомогою перегонки Kugelrohr одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої безбарвної рідини (29,75г).

¹H ЯМР δ: 2,1 (s, 3H); 5,77 (s, 1H); 5,9 (dd, 1H); 6,25 (dd, 1H); 10,54 (s, 1H).

Проміжна сполука 23: Метил 2-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-6-хлорізонікотинат

трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (972мг, 4,85ммоль), розчиняли в безводному NMP (5мл). Додавали метил 2,6-дихлорізонікотинат (проміжна сполука 24, 1г, 4,85ммоль), потім TEA (675мкл, 4,85ммоль). Суміш нагрівали під дією мікрохвиль при 150°C протягом 10 хвилин. Додавали воду (50мл) і EtOAc (100мл), водну фазу піддавали реакції із твердим NaCl й екстрагували EtOAc (4×100мл). Шар EtOAc висушували, концентрували у вакуумі й очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи гексаном: EtOAc (4:1), і одержували вказаний у заголовку продукт у вигляді не зовсім білої твердої речовини. (1,4г).

МС (ES, M+H): 370 для C₁₇H₂₄ClN₃O₄

¹H ЯМР δ: 1,38 (m, 2H); 1,49 (s, 9H); 1,93 (m, 2H); 2,29 (m, 1H); 3,17 (m, 2H); 3,48 (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 4,38 (m, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,49 (s, 1H)

Проміжна сполука 24: Метил 2,6-дихлорізонікотинат

2,6-дихлорізонікотинову кислоту (5г, 26,04ммоль) суспендували в безводному толуолі (75мл). Додавали тіонилхлорид (19мл, 260,4ммоль) і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Надлишок тіонилхлориду видаляли й розчинник видаляли у вакуумі. Додавали безводний MeOH (25мл) і реакційну суміш перемішували додатково протягом 4 годин. Розчинники видаляли у вакуумі,

одержуючи тверду речовину білого кольору, яку висушували у вакуумі (4,8г).

МС (APCI, M+H): 206 для C₇H₅Cl₂NO₂

¹H ЯМР δ: 4,10 (s, 3H); 8,15 (s, 2H).

Проміжна сполука 25: Етил 4-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-3-оксобутаноат

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 123, використовуючи як вихідну речовину 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоні(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)ацетилхлорид.

МС (APCI) MH⁺: 276,277 для C₁₄H₁₃NO₅

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18-1,22 (t, 3H); 3,85 (s, 2H); 4,10-4,13 (q, 2H); 4,71 (s, 2H); 7,89-7,93 (brs, 4H).

Проміжна сполука 26: 2-хлор-6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ізонікотинотрил

2,6-Дихлорізонікотинотрил (200мг, 1,15ммоль) і 4-гідроксипіперидин (117мг, 1,15ммоль) розчиняли в NMP (3мл). Додавали TEA (160мкл, 1,15ммоль). Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 20 хвилин. Коричневу суміш екстрагували EtOAc і промивали водою (3×15мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. (250мг).

МС (ES, M+H): 238 для C₁₁H₁₂ClN₃O

Проміжна сполука 27: Метилловий ефір 3-ціано-5-етил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти

3-ціано-5-етил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 31) (500мг) розчиняли в безводному ТГФ (5мл) і охолоджували до 0°C. Додавали (триметилсиліл)діазометан/простий ефір (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі й додавали MeOH. Суміш перемішували додатково протягом 15 хвилин, розчинник видаляли у вакуумі й тверду речовину висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (580мг).

МС (ES) MH⁺: 177 для C₉H₁₀N₂O₂

Проміжна сполука 28: Метилловий ефір 3-піано-5-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно до одержання проміжної сполуки 27, використовуючи як вихідну речовину 3-ціано-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 32).

МС (ES) MH⁺: 164 для C₈H₈N₂O₂

Проміжна сполука 29: 5-метил-1Н-пірол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 18, використовуючи як вихідну речовину етил 5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 20).

МС (ES): 250 (MH) димер для C₆H₇NO₂

¹H ЯМР δ: 2,24 (s, 3H); 5,92 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 11,55 (s, 1H); 12,05 (s, 1H)

Проміжна сполука 30: 5-етил-1Н-пірол-3-карбонотрил

Йодетан (3,99г, 25,61ммоль) додавали до розчину 1-ізоціанометансульфоніл-4-метилбензолу (5г, 25,61ммоль) у безводному ТГФ (20мл). Суміш охолоджували до -78°C і по краплях додавали трет-бутоксид калію (31мл 1М розчину в

ТГФ, 31ммоль) протягом 15 хвилин. Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Додавали воду (50мл) і розчин екстрагували діетиловим ефіром і висушували над Na_2SO_4 й упарювали насухо. Отриману коричневу маслянисту речовину використовували без очищення.

Отриманий 1-(1-ізоціано-пропан-1-сульфоніл)-4-метил-бензол (4,29г, 19,05ммоль) і акрилонітрил (1,26мл, 19,05ммоль) перемішували в безводному ТГФ (20мл). Суміш охолоджували до 0°C і по краплях додавали трет-бутоксид калію в ТГФ (38,1мл, 38,1ммоль). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім залишали при кімнатній температурі на ніч, і після цього концентрували у вакуумі. EtOAc (30мл) додавали до коричневої твердої речовини і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин, фільтрували й тверду речовину ретельно промивали EtOAc. EtOAc розчин концентрували у вакуумі й очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішшю EtOAc/н-гексани: 3:2, і одержували вказану в заголовку сполуку. (0,856г).

МС (APCI, M^+): 119,121 для $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,43 (m, 3H); 2,79 (m, 2H); 6,24 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 8,91 (s, 1H).

Проміжна сполука 31: 3-ціано-5-етил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Нітрат срібла (1,41г, 8,3ммоль) у воді (100мл) додавали до розчину 5-етил-2-форміл-1H-пірол-3-карбонітрилу (проміжна сполука 58) (819мг, 5,53ммоль) в 1 н. гідроксиді натрію (100мл) у темряві. Суміш нагрівали при 100°C у темряві протягом 1 години.

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й підкисляли за допомогою 65%-ної водної азотної кислоти. Жовтий/коричневий розчин екстрагували EtOAc, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (600мг).

^1H ЯМР δ : 1,03 (m, 3H); 2,37 (m, 2H); 6,39 (d, 1H); 8,03 (brs, 1H); 12,45 (s, 1H).

Проміжна сполука 32: 3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно до одержання проміжної сполуки 31, використовуючи як вихідну речовину 5-метил-2-форміл-1H-пірол-3-карбонітрил (одержання: [J. Med. Chem. 1998, 41(6) 808-820]).

^1H ЯМР δ : 2,26 (s, 3H); 6,46 (d, 1H); 12,58 (s, 1H); 13,47 (brs, 1H).

Проміжна сполука 33: 4-бром-3-ціано-5-етил-1H-пірол-2-карбонова кислота

N-Бромсукцинімід (289мг, 1,63ммоль) додавали до охолодженого розчину метилового ефіру 3-ціано-5-етил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 27; 290мг, 1,63ммоль) у безводному ДХМ при 0°C . Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Суміш вливали в холодний розчин 2н. гідроксиду натрію (15мл) і екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти промивали водою ($2 \times 15\text{мл}$), висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи

невеликі кількості вказаної в заголовку сполуки. Водну фазу підкисляли, екстрагували EtOAc, концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді пастоподібної коричневої твердої речовини (240мг).

^1H ЯМР δ : 1,03 (m, 3H); 3,46 (m, 2H); 13,16 (s, 1H); 13,82 (brs, 1H).

Проміжна сполука 34: 4-бром-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно до одержання проміжної сполуки 33, використовуючи як вихідну речовину метиловий ефір 3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 28).

^1H ЯМР δ : 2,03 (m, 3H); 13,05 (s, 1H).

Проміжна сполука 35: Етил 2-хлор-4-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-3-оксобутаноат

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 124, використовуючи як вихідну речовину етил 4-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-3-оксобутаноат (проміжна сполука 25) і сульфурилхлорид.

МС (APCI) MH^+ : 313 для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,24-1,33 (t, 3H); 4,20-4,28 (q, 2H); 4,43 (q, 2H); 4,88 (s, 2H); 5,07 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 6,0 (s, 1H); 7,88-7,96 (brs, 6H).

Проміжна сполука 36: Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 126, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил [1-(амінокарбонотіоіл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 125) і етил 2-хлор-4-метокси-3-оксобутаноат (проміжна сполука 6).

МС (ES) (M+H): 300,301 для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

Проміжна сполука 37: 4-бром-5-ізопропіл-1H-пірол-2-карбонова кислота. Проміжна сполука 37 синтезували згідно із [Elder, Т й ін., Synth. Commun. 1989,19 (5&6) 763-767] і наведеним там посиланням; [Kelly, TR й ін., Tempahedron, 1984, 40 (22) 4569].

Проміжна сполука 38: трет-бутил [1-(3-нітропіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат

Безводний TEA (0,76мл, 5,49ммоль) додавали до трет-бутилового ефіру піперидин-4-іл-карбаїнової кислоти (1г, 5ммоль) і 2-хлор-3-нітропіридину (0,791г, 5ммоль) у безводному NMP (3мл). Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 10 хвилин. Коричневий розчин розподіляли між EtOAc і водою й органічною фазою декілька разів промивали водою, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,35г).

МС (ES): 323 (MH+) для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$

^1H ЯМР δ : 1,37 (s, 9H); 1,48 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 3,18 (m, 2H); 3,7 (m, 1H); 3,86 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 8,33 (m, 2H)

Проміжна сполука 39: 1-(3-нітропіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль

Розчин 4н. соляної кислоти в діоксані (10мл) додавали до трет-бутил [1-(3-нітропіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамату (проміжна сполука 38; 1,3г, 4,2ммоль).

Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години на атмосфері азоту.

Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого порошку (500мг).

МС (APCI): MH^+ 222 для $C_{11}H_{15}N_3O_2$

1H ЯМР δ : 1,76 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 3,18 (m, 2H); 3,82 (m, 12H); 3,3,83 (m, 2H); 7,02 (m, 1H); 8,39 (m, 1H); 8,48 (m, 1H); 9,32 (b, 2H)

Проміжна сполука 40: 2,6-дихлор-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-ізонікотинамід

НАТУ (989мг, 2,6ммоль), НОАТ (354мг, 2,6ммоль) і DIEA (907мкл, 5,21ммоль) додавали до перемішаного розчину 2,6-дихлорізонікотинової кислоти (500мг, 2,60ммоль) у безводному ДМА (4мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додавали 2-морфолін-4-іл-етиламін (420мкл, 2,86ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і суміш розподіляли між EtOAc і водою. Шар EtOAc ретельно промивали водою, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (830мг).

МС (ES) MH^+ : 304

Проміжна сполука 41: 2-(2,6-дихлор-піридин-4-ілсульфаніл)-N-метил-ацетамід

2,6-Дихлор-піридин-4-іламін (1г, 6,13ммоль) у концентрованій соляній кислоті (5мл) охолоджували до 0°C. Повільно додавали нітрит натрію (465мг, 6,75ммоль) у воді (10мл), при цьому температуру підтримували нижче 5°C. Суміш перемішували при низькій температурі протягом 20 хвилин. Повільно додавали N-метилмеркаптоацетамід (645мг, 6,13ммоль), перемішували при низькій температурі протягом 10 хвилин і нагрівали при 90°C протягом 1 години. Жовтий розчин охолоджували й екстрагували EtOAc, промивали водою, висушували у вакуумі й очищали шляхом хроматографії на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю EtOAc/гексан, і одержували вказану в заголовку сполуку (855мг).

1H ЯМР δ : 2,55 (s, 3H); 3,94 (s, 2H); 7,55 (s, 2H)

Проміжна сполука 42: трет-бутил {1-[4-(амінокарбоніл)-6-ціанопіридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбамат

трет-бутил {1-[4-(амінокарбоніл)-6-хлорпіридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбамат

(проміжна сполука 16) (100мг, 0,282ммоль), ціанід міді (101мг, 1,13ммоль), Pd(dba) (103мг, 0,11ммоль) і Dppf (250мг, 0,45ммоль) поміщали в безводному діоксані (5мл) в атмосферу аргону. Суміш нагрівали при 100°C протягом 5 годин, потім розводили EtOAc (20мл) і фільтрували через целіт. Суміш промивали бікарбонатом натрію (2x20мл), соляним розчином (20мл), висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Коричневий залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішами ДХМ й

MeOH, і одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (61мг).

МС (ES): 346 (MH^+) для $C_{17}H_{23}N_5O_3$

1H ЯМР δ : 1,27 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,78 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 4,24 (m, 2H); 7,79 (s, 1H); 8,22 (s, 1H).

Проміжна сполука 43: 2-хлор-піридиніл-3-іловий ефір тіофен-2-карбонової кислоти

TEA (1,2мл, 8,49ммоль) додавали до 2-хлор-3-піридинолу (1г, 7,72ммоль) і 2-тіофенкарбонілхлориду (1,13г, 7,72ммоль) у безводному толуолі (10мл). Суміш нагрівали при 100°C протягом 25 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й суміш розподіляли між EtOAc і водою, промивали водою (x1), висушували над сульфатом натрію й висушували у вакуумі, одержуючи масло, яке розтирали в порошок з к-гексанами, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,85г).

1H ЯМР δ : 7,42 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 8,14 (m, 1H); 8,26 (m, 1H); 8,52 (m, 1H).

Проміжна сполука 44: N-[6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]ацетамід

Оцтовий ангідрид (10,4мл, 0,11моль) додавали до 6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-аміну (2,5г, 0,01моль) і реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником при 135°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й підлюговували до pH7 за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію (20мл). Суміш розподіляли між EtOAc і водою, органічний шар промивали водою й соляним розчином, висушували над $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,62г).

МС (ES): 218 (MH^+) для $C_7H_8ClNO_3S$

Проміжна сполука 45: трет-бутил 1-[6-аміно-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-ілкарбамат

TEA (0,243мл, 1,74ммоль) і 6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-амін (0,309г, 1,74ммоль) додавали до розчину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (0,35г, 1,74ммоль) в NMP (4мл). Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 90 хвилин. Суміш розподіляли між водою й EtOAc і промивали (x2) водою. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,294г).

МС (ES) (MH^+): 340 для $C_{16}H_{26}N_4O_2S$

Проміжна сполука 46: 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-амін гідрохлорид

4 н. хлористий водень у діоксані (3мл) додавали до трет-бутил 1-[6-аміно-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 45, 0,29г, 0,86ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (238мг).

МС (ES) (MH^+): 240 для $C_{10}H_{17}N_5S$

Проміжна сполука 47: 2,6-дихлор-N-метокси-N-метилізонікотинамід

НАТУ (1,97г, 5,20ммоль), НОАТ (707мг, 5,20ммоль) і DIEA (1,77мл, 10,5ммоль) додавали

до 2,6-дихлорізонікотинової кислоти (1г, 5,20ммоль) у безводному ДМФА (5мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, після цього однією порцією додавали гідрохлорид N-метилметоксиламіну (507мг, 5,20ммоль), потім DIEA (800мкл, 5,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім неочищений продукт розподіляли між EtOAc (50мл) і водою (50мл) і органічний рівень промивали водою (3×50мл). Органічну фазу висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc: n-гексанами (2:3), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,12г). МС (APCI, M+H): 235 для C₈H₈Cl₂N₂O₂

¹H ЯМР δ: 3,29 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 7,77 (s, 2H)

Проміжна сполука 48: 1-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)етанон

2,6-Дихлор-N-метокси-N-метилізонікотинамід (проміжна сполука 47, 780мг, 3,3ммоль) у безводному діетиловому ефірі (13мл) охолоджували до -78°C. По краплях додавали метиллітій (1,6М розчин у діетиловому ефірі (5,2мл, 8,3ммоль). Суміш перемішували при -78 (С протягом 1 години й різко охолоджували за допомогою розчину хлориду амонію, потім нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили водою (20мл) і екстрагували діетиловим ефіром (2×30мл), висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (575мг).

МС (APCI, M+H): 191 для C₇H₅Cl₂O

¹H ЯМР δ: 2,66 (s, 3H); 7,96 (s, 2H)

Проміжна сполука 49: трет-бутил 1-[6-хлор-4-(гідразінокарбоніл)піридин-2-ілі піперидин-4-ілкарбамат

Гідразин (0,55мл 17,0ммоль) додавали до розчину метил 2-[4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6-хлорізонікотинату (проміжна сполука 23, 0,15г, 0,40ммоль) в ізопропанолі (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч, потім ізопропанол видаляли у вакуумі, одержуючи вказаний у заголовку продукт (130мг).

МС (ES, MH): 370,368 для C₁₇H₂₅Cl₂N₄O₃

Проміжна сполука 50: трет-бутил 1-[6-хлор-4-(5-оксо-2,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамат

N,N'-Карбонілдіімідазол (0,12г, 0,82ммоль) додавали до розчину трет-бутил 1-[6-хлор-4-(гідразінокарбоніл)піридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 49, 0,15г, 0,41ммоль) у ДМФА (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч й очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ, елюючи сумішами CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (0,125г).

МС (ES, MH): 396,394 для C₁₈H₂₃ClN₄O₄

Проміжна сполука 51: 542-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]-1,3,4-оксадіазол-2(5H)-он гідрохлорид,

4н. Соляну кислоту в діоксані (3мл) додавали до трет-бутил 1-[6-хлор-4-(5-оксо-2,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-

ілкарбамату (проміжна сполука 50, 0,12г, 0,32ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, після цього концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (100мг).

МС (ES, MH): 296,294 для C₁₃H₁₅ClN₄O₂

Проміжна сполука 52: трет-бутил 4-[[4-(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 2, використовуючи як вихідну речовину 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 18).

МС (ESP): 386,1 (M+H) для C₁₆H₂₄BrN₃O₃

¹H ЯМР δ: 1,34 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,74 (d, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 3,92 (m, 3H); 6,81 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 11,67 (s, 1H).

Проміжна сполука 53: трет-бутил 1-(6-хлор-4-діанопіридин-2-іл)піперидин-4-ілкарбамат

TEA (0,20мл, 1,44ммоль) і 2,6-дихлорізонікотинонітрил (0,25г, 1,44ммоль) додавали до розчину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (0,28г, 1,44ммоль) в NMP (2мл). Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 10 хвилин. Неочищену суміш розподіляли між водою й EtOAc і промивали (×2) водою. Екстракти об'єднували, висушували над MgSO₄ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (400мг).

МС (ES): 337 (MH⁺) для C₁₇H₂₂ClN₃O₂

Проміжна сполука 54: трет-бутил 1-[4-[аміно(гідроксііміно)метил]-6-хлорпіридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамат

TEA (0,24мл, 1,78ммоль) додавали до розчину трет-бутил 1-(6-хлор-4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 53, 0,4г, 1,19ммоль) в MeOH (2мл), потім додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,82г, 1,19ммоль). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин, після цього розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи необхідний продукт. (410мг).

МС (ES): 370 (MH⁺) для C₁₇H₂₅ClN₄O₃

Проміжна сполука 55: трет-бутил 1-[6-хлор-4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамат

Трифторофосфат бору (0,1мл) додавали до розчину до трет-бутил 1-[4-[аміно(гідроксііміно)метил]-6-хлорпіридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 54) (0,254г, 0,69ммоль) в 1,1,1-триетоксіетані (1,5мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи (n-гексани:EtOAc; 70:30), і одержували вказану в заголовку сполуку (50мг).

МС (ES): 380 (MH⁺) для C₁₈H₂₃ClN₄O₃

Проміжна сполука 56: 1-[6-хлор-4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-амін гідрохлорид

Трет-бутил 1-[6-хлор-4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамат (проміжна

сполука 55) (50мг 0,13ммоль) розчиняли в 4н. HCl у діоксані (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник концентрували у вакуумі, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення (74мг).

МС (ES): 280 (MH⁺) для C₁₃H₁₅ClN₄O

Проміжна сполука 57: 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 1, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил 4-[[4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат (проміжна сполука 52).

МС (ESP): 286,1 (M+H) для C₁₁H₁₆BrN₃O

¹H ЯМР δ: 1,36 (m, 2H); 1,74 (d, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,83 (m, 2H); 3,85-4,05 (m, 3H); 6,81 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 11,66 (s, 1H).

Проміжна сполука 58: 5-етил-2-Форміл-1Н-пірол-3-карбонітрил

POCl₃ (3,3мл, 35,67ммоль) додавали до 1,2-дихлоретану (4мл), потім дуже повільно додавали безводний ДМФА (2,75мл, 35,67ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі приблизно протягом 10 хвилин. По краплях додавали 5-етил-1Н-пірол-3-карбонітрил (проміжна сполука 30, 856мг, 7,13ммоль) в 1,2-дихлоретані (2мл) і суміш нагрівали при 80°C приблизно протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали ацетат натрію (2,5г/5мл) і суміш перемішували протягом 1 години. Коричневу/чорну емульсію екстрагували ДХМ (4×50мл). Об'єднану органічну фазу промивали водою (2×50мл) висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку. (819мг).

¹H ЯМР(CDCl₃) δ: 1,52 (m, 3H); 2,81 (m, 2H); 6,46 (s, 1H); 9,65 (s, 1H); 9,96 (s, 1H).

Проміжна сполука 59: Етил 4,5-дихлор-1Н-пірол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 20, використовуючи як вихідну речовину 2,2,2-трихлор-1-(4,5-дихлор-1Н-пірол-2-іл)етанон (проміжна сполука 60).

МС (ES): MH⁺ 207,209 для C₇H₇Cl₂NO₂

Проміжна сполука 60: 2,2,2-трихлор-1-(4,5-дихлор-1Н-пірол-2-іл)етанон

Розчин сульфурилхлориду (11,3мл, 0,14ммоль) у простому ефірі (5мл) при 0°C додавали до розчину 2,2,2-трихлор-1-(1Н-пірол-2-іл)етанону (15,0г, 0,07ммоль) у діетиловому ефірі (10мл). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі. Неочищену суміш розподіляли між простим ефіром й 10%-ним водним K₂CO₃. Органічну фазу концентрували у вакуумі й очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію, елюючи градієнтом (2 - 5% EtOAc у гексані), і одержували вказану в заголовку сполуку (17,0г).

¹H ЯМР (500МГц. CDCl₃) δ: 7,42 (d, 1H); 13,85 (s, 1H)

Проміжна сполука 61: 4,5-дихлор-1Н-пірол-2-карбонова кислота

Розчин гідроксиду літію у воді (2н., 0,80мл, 0,16ммоль) додавали до перемішаного розчину суміші етил 4,5-дихлор-1Н-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 59; 7,0г, 0,033ммоль) у ТГФ (15мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 50°C по 8 годин протягом 2 днів. Реакційну суміш підкисляли за допомогою 10%-ного розчину HCl до pH=2 і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар висушували над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,0г).

МС(ES): MH⁺ 178 для C₅H₃Cl₂NO₂

¹H ЯМР (500МГц) δ: 7,06 (s, 1H); 12,43 (s, 1H); 13,43 (в, 1H)

Проміжна сполука 62: 2-хлор-6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 26, використовуючи як вихідну речовину 2,6-дихлорізонікотинамід й 4-гідроксипіперидин (обидва комерційно доступні).

МС (PXMC): 255

Проміжна сполука 63: 2-хлор-6-[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]ізонікотинітрил

2,6-Дихлорізонікотинітрил (1,28г, 7,38ммоль) і DIEA (3,85мл) додавали до піперидин-4-ону (1г, 7,38ммоль) у безводному ДМА (8мл) додавали. Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 20 хвилин у двох партіях. Партії об'єднували й розводили EtOAc (100мл) і промивали водою (3×50мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину, яка відповідає [PXMC вказує на очікувану масу (236)] 2-хлор-6-(4-оксопіперидин-1-іл)ізонікотинітрилу (1,58г).

Метиламін (2,65мл, 5,3ммоль) додавали до розчину 2-хлор-6-(4-оксопіперидин-1-іл)ізонікотинітрилу (проміжна сполука 26; 500мг, 2,12ммоль) у безводному ТГФ (4мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали триацетоксиборогідрид натрію (674мг, 3,18ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після цього концентрували у вакуумі, розводили EtOAc і промивали 1 н. NaOH, водою й соляним розчином. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ після цього концентрували у вакуумі, одержуючи коричневе масло, яке висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (507мг).

МС (ES): 251 для C₁₂H₁₅ClN₄

¹H ЯМР δ: 1,21 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,61 (m, 1H); 3,12 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 7,10 (8,1H); 7,39 (8,1H)

Проміжна сполука 64: 1[6-хлор-4-(1Н-тетразол-5-іл)піридин-2-іл]-N-метилпіперидин-4-амін

Азид натрію (131мг, 2,02ммоль) і NH₄Cl (108мг, 2,02ммоль) додавали до розчину 2-хлор-6-[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]ізонікотинітрилу (проміжна сполука 63, 507мг, 2,02ммоль) у безводному ДМФА (3мл). Суміш нагрівали при 120°C в атмосфері азоту протягом 1 години, при

цьому РХМС показувала наявність очікуваної маси. Суміш фільтрували й очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК) і вказану в заголовку сполуку концентрували у вакуумі, одержуючи гігроскопічну коричневу тверду речовину (220мг).

МС (ES): (MH⁺) 294 для C₁₂H₁₆ClN₇

Проміжна сполука 65: 1-[6-хлор-4-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піридин-2-іл]-N-метилпіперидин-4-амін

Азид натрію (225мг, 3,47ммоль) і хлорид амонію (186мг, 3,47ммоль) додавали до розчину 2,6-дихлорізоніконтрилу (500мг, 2,89ммоль) у безводному ДМФА (3мл). Суміш нагрівали при 120°C в атмосфері азоту протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали K₂CO₃ (798мг, 5,78ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин, після цього додавали йодметан (270мкл, 4,33ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розводили EtOAc і промивали водою й соляним розчином. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину 2,6-дихлор-4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-піридин (486мг). трет-Бутил піперидин-4-ілкарбамат (87мг, 0,44ммоль) і DIEA (76мкл, 0,44ммоль) додавали до розчину 2,6-дихлор-4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-піридину (100мг, 0,44ммоль) у безводному NMP (2мл). Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 15 хвилин, розводили EtOAc (25мл) і промивали водою (4×25мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину. Цю пробу піддавали реакції з 4н. HCl/діоксаном (8мл) протягом 45 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й речовина висушували у вакуумі.

МС (ES): ME⁺ 294, для C₁₂H₁₆ClN₇O

Проміжна сполука 66: трет-бутил [1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат

TEA (0,13мл, 0,99ммоль) і 2,6-дихлорпіридин (0,14г, 0,99ммоль) додавали до розчину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (0,20г, 0,99ммоль) в NMP (2мл) при кімнатній температурі. Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 30 хвилин. Суміш розводили EtOAc і три рази промивали водою. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку. (300мг).

МС (ES): 337 (MH⁺) для C₁₇H₂₂ClN₃O₂

Проміжна сполука 67: 2-бром-5-(етилтіо)-1,3,4-тіадіазол

трет-бутил нітрит (2,20мл, 1,91г, 18,50ммоль) по краплях додавали до суміші броміду міді (II) (3,32г, 14,86ммоль) в ацетонітрилі (30мл). Додавали розчин 5-(етилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2 аміни (2,00г, 12,40ммоль) в ацетонітрилі (66мл) і суміш нагрівали при 65°C. Приблизно через три години суміш охолоджували, розводили водою й екстрагували простим ефіром. Органічну фазу

висушували (MgSO₄), і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи 10% EtOAc/гексани, і одержували 2,15г вказаного в заголовку продукту.

МС (ESP): 226 (MH⁺) для C₄H₅BrN₂S₂

Проміжна сполука 68: трет-бутил (1-[6-(ацетиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл)карбамат

TEA (0,32мл, 2,28ммоль) і N-[6-хлор-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]ацетамід (проміжна сполука 44, 0,50г, 2,28ммоль) додавали до розчину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (0,46г, 2,28ммоль) в NMP (2мл) при кімнатній температурі. Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між водою й EtOAc. Шари розділяли й органічний шар ще два рази промивали водою. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (816мг).

МС (ES): 381 (MH⁺) для C₁₈H₂₈N₄O₃S

Проміжна сполука 69: N-[6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]ацетамід гідрохлорид

трет-бутил {1-[6-(ацетиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}карбамат (проміжна сполука 68) (816мг, 2,15ммоль) розчиняли в 4 н. HCl/діоксані (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Надлишок 4н. HCl/діоксану видаляли шляхом концентрування у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини яскраво-жовтого кольору (790мг).

МС (ES): 281 (MH⁺) для C₁₃H₂₀N₄O₃S

Проміжна сполука 70: 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинамід хлористоводнева сіль

Розчин 4н. HCl/діоксану (6мл) додавали до трет-бутил 1-[4-(амінокарбоніл)-6-хлорпіридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 16, 100мг, 0,282ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й додавали безводний діетиловий ефір (25мл). Розчинник видаляли у вакуумі й отриману ясно-жовту тверду речовину висушували у вакуумі протягом декількох годин, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (87мг).

МС (ES): 255 для C₁₁H₁₅ClN₄O

¹H ЯМР δ: 1,56 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,20 (b, 3H).

Проміжна сполука 71: 4-хлор-5-етил-1Н-пірол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 4-хлор-5-етил-1Н-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 72) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 8.

МС (ESP): 172,1 (M-H) для C₇H₈ClNO₂

Проміжна сполука 72: Етил 4-хлор-5-етил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 5-етил-1Н-пірол-2-карбоксилату (проміжна

сполука 12) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 9.

МС (ESP): 200,1 (M-H) для $C_9H_{12}ClNO_2$

Проміжна сполука 73: 3,4-дихлор-5-етил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 3,4-дихлор-5-етил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 74) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 8.

МС (ESP): 208,1 (M+H) для $C_7H_7Cl_2NO_2$

Проміжна сполука 74: Етил 3,4-дихлор-5-етил-1H-пірол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 5-етил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 12) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 4.

МС (ESP): 234,1 (M-H) для $C_9H_{11}Cl_2NO_2$

Проміжна сполука 75: 4-хлор-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 4-хлор-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 76) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 8.

МС (ESP): 172 (M-H) для $C_7H_8ClNO_2$

Проміжна сполука 76: Етил 4-хлор-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксилату (комерційно доступний) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 9.

МС (ESP): 200 (M-H) для $C_9H_{12}ClNO_2$

Проміжна сполука 77: Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилатгідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 126, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил [1-(амінокарбонотіоїл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 125) і етил 2-хлор-4-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-3-оксобутаноат (проміжна сполука 35).

МС (ES) (M+H)⁺: 416 для $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$

Проміжні сполуки 78-80

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 126, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил [1-(амінокарбонотіоїл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 125) і перераховані вихідні речовини.

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ВР |
|---------------------|---|---------|---|
| Проміжна сполука 78 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат хлористоводнева сіль | 323 | Етил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (комерційно доступний) |
| Проміжна сполука 79 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат гідрохлорид | 300,301 | Етил 2-хлор-4-метокси-3-оксобутаноат (проміжна сполука 6) |
| Проміжна сполука 80 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-бутил-1,3-тіазол-5-карбоксилат хлористоводнева сіль | 311 | Етил 2-бром-3-оксобутаноат (проміжна сполука 85) |

Проміжна сполука 81: 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку синтезували з трет-бутил 1-[5-(амінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 82) за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 1.

МС (ESP): 227 (M+H) для $C_9H_{14}N_4OS$

Проміжна сполука 82: трет-бутил 1-[5-(амінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-4-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 38 шляхом сполучення трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (комерційно доступний) з 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксамідом [J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5799].

МС (ESP): 327 (M+H) для $C_{14}H_{22}N_4O_3S$

Проміжна сполука 83: Метил 2-хлор-6-(метилтіо)ізонікотинат

Метил 2,6-дихлорізонікотинат (300мг, 1,45ммоль) розчиняли в безводному ДМФА.

Додавали тіометоксид натрію (102мг, 1,45ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш розводили EtOAc і промивали водою (x3), соляним розчином (x1) і висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (294мг).

МС (ES) (M+H), 218 для $C_8H_8ClNO_2S$

¹H ЯМР δ: 2,73 (s, 3H); 4,04 (t, 3H); 7,64 (s, 1H); 7,79 (s, 1H)

Проміжна сполука 84: Метил 2-хлор-6-(метилсульфініл)ізонікотинат

Метил 2-хлор-6-(метилтіо)ізонікотинат (проміжна сполука 83; 290мг), розчиняли в безводному ДХМ (5мл). Додавали mCPBA (345мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Суміш розводили EtOAc і промивали водою, 10%-ним тіосульфатом натрію, водою, соляним розчином і висушували над сульфатом натрію. Суміш концентрували у вакуумі й очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc: гексаном (7:3), і одержували вказану в заголовку сполуку (129мг).

МС (ES) (M+H), 224 для $C_8H_8ClNO_3S$

¹H ЯМР δ: 2,97 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 8,06 (s, 1H); 8,29 (s, 1H)

Проміжна сполука 85: Етил 2-бром-3-оксептаноат

Етил 3-оксептаноат (проміжна сполука 94; 5г, 29,03ммоль) розчиняли в з. CH_3CN (75мл) і охолоджували до 0°C . Додавали CuBr_2 , потім додавали (гідрокси(тозилокси) йод)бензол (реагент Козера). Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години, після цього реакцію зупиняли шляхом додавання води (100мл). Синій розчин екстрагували ДХМ й об'єднану органічну фазу ретельно промивали водою, соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 10%-50% гексан/ EtOAc , потім здійснювали перегонку Kugelrohr, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,5г).

^1H ЯМР δ : 0,75-0,93 (m, 3H); 1,13-1,25 (m, 5H); 1,38-1,64 (m, 2H); 2,43-2,50 (m, 2H); 3,5-3,69 (s, 2H); 5,54 (s, 1H).

Проміжна сполука 86: 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно) піперидиній трифторацетат

До розчину трет-бутила 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-карбоксилату (проміжна сполука 2, 2,9г, 7,7ммоль) в 15мл ДХМ додавали 15мл ТФК. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розчинник упарювали при зниженому тиску. Одержували темний твердий продукт у кількісному виході.

^1H ЯМР δ : 1,61-1,76 (m, 2H); 1,91-2,03 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,96-3,10 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 4,01 (m, 1H); 11,98 (s, 1H).

Проміжна сполука 87: 3,4-дихлор-5-метил-N-(1-нітрозопіперидин-4-іл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Розчин NaNO_2 (1,7г, 24,6ммоль) в 20мл води додавали до розчину трифторацетату 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидинію (проміжна сполука 86; 4г, 10,3ммоль) і 400мкл оцтової кислоти в 60мл 1:1 $\text{EtOH-H}_2\text{O}$. Суміш нагрівали до 90°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури додавали 200мл води. Білі тверді речовини збирали шляхом фільтрації й висушували у вакуумі (2,8г).

МС (APCD: 305 (M+H) $^+$ для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

^1H ЯМР δ : 1,31-1,54 (m, 1H); 1,63-1,80 (m, 1H); 1,80-1,98 (m, 1H); 1,96-2,16 (m, 1H); 2,18 (s, 3H); 2,85-3,16 (m, 1H); 3,76-4,05 (m, 1H); 4,07-4,33 (m, 1H); 4,49-4,81 (m, 2H); 7,33 (d, J=7,72Гц, 1H); 12,00 (s, 1H).

Проміжна сполука 88: Метил 2-хлор-6-метоксипіримідин-4-карбоксилат 0,5M розчин метоксиду натрію в MeOH повільно додавали до розчину метил 2,6-дихлорпіримідин-4-карбоксилату (0,30г, 1,45ммоль) в MeOH (2мл). Утворювався білий осад, який перемішували додатково протягом 15 хвилин. Продукт збирали шляхом фільтрації (0,20г).

МС (ES) MH^+ : 203 для $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}_2\text{O}_3$

^1H ЯМР δ : 3,90 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 7,44 (s, 1H)

Проміжна сполука 89: N-(1-амінопіперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

20%-ний розчин TiCl_3 (36мл, 27ммоль) у воді додавали до розчину 3,4-дихлор-5-метил-N-(1-нітрозопіперидин-4-іл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 87, 2,8г, 9,2ммоль) в 60мл MeOH. Суміш нагрівали до 70°C протягом 1 години. Для підлугування суміші додавали водний Na_2CO_3 , її фільтрували через целіт, промиваючи через із MeOH доти, поки не припинялося елювання речовини. Фільтрат концентрували й водний розчин, що залишився, насичували NaCl, після цього шість разів екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушували (MgSO_4) і розчинник видаляли, одержуючи продукт у вигляді бежевої твердої речовини.

МС (ES): 291 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР δ : 1,43-1,70 (m, 2H); 1,76 (s, 2H); 2,03-2,36 (m, 5H); 2,83 (s, 2H); 3,18-3,54 (m, 2H); 3,68 (s, 1H); 7,11 (d, J=7,54Гц, 1H); 11,95 (s, 1H).

Проміжна сполука 90: 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксамід

Трифторацетат 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидинію (проміжна сполука 86, 6,07г) суспендували у воді (100мл). До нього додавали 100мл CHCl_3 :ізопропанолу (3:1) і нас. Na_2CO_3 (50мл). Органічну частину відокремлювали й водну порцію промивали п'ять разів порціями 100мл CHCl_3 :ізопропанолу (3:1). Органічні частини об'єднували, висушували за допомогою MgSO_4 і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (2,73г, 64%).

^1H ЯМР δ : 1,22-1,53 (m, 2H); 1,76 (dd, J=12,34, 3,11Гц, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,50-2,62 (m, 2H); 2,81-3,02 (m, 2H); 3,62-3,97 (m, 1H); 7,11 (d, J=7,72Гц, 1H).

Проміжна сполука 91: Метил N-ціано-4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-карбамідотіоат

Розчин 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 90, 2,73г, 10ммоль) і диметилціанодитіоїмідокарбонату (1,61г, 10ммоль) у дихлоретані нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи жовтогаряче масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнтне елювання від 100% ДХМ до 5% MeOH у ДХМ). Очищені фракції об'єднували, одержуючи вказану в заголовку сполуку в кількості 2,25г (61%).

МС (ES): 374 (M+H) $^+$

^1H ЯМР δ : 1,53-1,67 (m, 2H); 1,93 (dd, J=13,56, 3,01Гц, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,67-2,75 (m, 3H); 3,31-3,44 (m, 2H); 4,03-4,16 (m, 1H); 4,33 (d, J=13,75Гц, 2H); 7,32 (d, J=7,72Гц, 1H); 12,06 (s, 1H).

Проміжна сполука 92: 2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-карбальдегід моногідрат

Вказану в заголовку сполуку (9,53г) одержували відповідно до методики Johnson і ін., [Johnson, Treat B.; Schroeder, Elmer F. J. Am. Chem. Soc. 1931, 53, 1989-1994].

^1H ЯМР δ : 6,75 (bra, 2H); 9,60 (s, 1H); 10,61 (s, 1H); 10,99 (s, 1H)

Проміжна сполука 93: Метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинат хлористоводневої сіль

Метил 2-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-6-хлорізонікотинат (проміжна сполука 23, 1,81г, 4,9ммоль) розчиняли в 4н. HCl/діоксані (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,5г).

МС (РХМС): 269

Проміжна сполука 94: Етил 3-оксогептаноат

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним до одержання проміжної сполуки 123 з валерилхлориду й 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (обидва комерційно доступні).

¹H ЯМР δ: 0,7-0,96 (m, 3H); 1,06-1,31 (m, 5H); 1,36-1,58 (m, 2H); 2,43-2,50 (m, 2H); 3,5-3,69 (s, 2H); 3,99-4,22 (m, 2H).

Проміжна сполука 95: N-[1-(Амінокарбонотіол)піперидин-4-іл]-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічної до одержання проміжної сполуки 125, використовуючи як вихідну речовину 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксамід (проміжна сполука 90, 0,5г, 2ммоль). Продукт концентрували, одержуючи тверду речовину, яку очищали на флеш-колонці з діоксидом кремнію (градієнтне елювання від 0 до 5% MeOH у ДХМ протягом 30 хвилин). Після очищення одержували білу тверду речовину (0,22г).

¹H ЯМР δ: 1,41 -1,56 (m, 2H); 1,80 (dd, J=12,81, 3,20Гц, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,08-3,22 (m, 2H); 3,96-4,11 (m, 1H); 4,43 (d, J=15,07Гц, 2H); 7,27 (d, J=7,72Гц, 1H); 7,32-7,47 (m, 2H); 11,96(s, 1H).

Проміжна сполука 96: Метил 2-хлор-6-(етилтіо)піримідин-4-карбоксилат

Розчин етантіолу (0,30г, 4,8ммоль) у ТГФ (1мл) по краплях додавали до розчину метил 2,6-дихлорпіримідин-4-карбоксилату (1г, 4,8ммоль), ТГФ (8мл) і TEA (0,49г, 4,8ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 2 годин і повільно нагрівали до кімнатної температури. Суміш розводили EtOAc (50мл) і водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,1г).

МС (ESP): 431 (M+H) для C₈H₉ClN₂O₂S

¹H ЯМР δ: 1,38 (t, 3H); 3,29 (q, 2H); 3,96 (s, 3H); 7,97 (s, 1H).

Проміжна сполука 97: 4-хлор-2-бутил-6-метилпіримідин

Використовуючи методику Papet, Anne-Lure й ін., [Synthesis 1993 (5), 478-481] вказану в заголовку сполуку (1,28г) одержували з 2-бутил-6-метилпіримідин-4-олу (проміжна сполука 98,4г, 32,85ммоль).

МС (ES) (M+H): 184 для C₉H₁₃ClN₂

¹H ЯМР δ: 1,10 (m, 3H); 1,57 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,99 (m, 2H); 6,67 (s, 1H)

Проміжна сполука 98: 2-бутил-6-метилпіримідин-4-ол

Пентанімідамід гідрохлорид (3,2г) (отриманий згідно із [Garigipati, R. S.; Tempahedron Lett 1990, 31 (14), 1969]) піддавали реакції з етилацетоацетатом (3,05г) за допомогою модифікованої методики, використовуючи натрій (1,62г) у безводному EtOH (50мл) як основу [як описано в Salimbeni, Aldo; і ін., J. Med. Chem. (1995), 38(24), 4806-20], і одержували вказану в заголовку сполуку (4,04г).

МС (ES) (M+H): 166 для C₉H₁₄N₂O

¹H ЯМР δ: 0,80 (m, 3H); 1,31 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,41 (m, 2H); 6,29 (s, 1H)

Проміжна сполука 99: трет-бутил [1-(2-бутил-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат

Одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 38, використовуючи як вихідну речовину 4-хлор-2-бутил-6-метилпіримідин (проміжна сполука 97) і трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат.

МС (ES) (M+H): 349 для C₁₉H₃₂N₄O₂

¹H ЯМР δ: 0,93 (m, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,70 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,02 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,61 (m, 4H); 3,03 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,66 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 6,58 (s, 1H); 6,93 (d, 1H); 6,29.

Проміжна сполука 100: 6-{4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-2-бутилпіримідин-4-карбонова кислота

трет-бутил [1-(2-бутил-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат (1,08г) (проміжна сполука 99) розчиняли в безводному піридині (25мл). Додавали діоксид селену (1,72г) і суміш нагрівали при 120°C протягом 4 годин. Чорний розчин розводили водою (40мл), фільтрували через шар целіту. Фільтрат підкисляли за допомогою 1н. HCl й екстрагували EtOAc, ретельно промивали водою, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи трихлорметаном/MeOH/гідроксидом амонію (9:1:1), і одержували вказану в заголовку сполуку (241мг).

МС (ES) (M+H): 378 для C₁₉H₃₀N₄O₄

¹H ЯМР δ: 0,74 (t, 3H); 1,12 (m, 4H); 1,20 (s, 9H); 1,49 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 2,54 (m, 1H); 2,9 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 6,69 (d, 1H); 6,82 (s, 1H)

Проміжні сполуки 101-109 одержували за допомогою наступного загального способу:

4-(N-BOC аміно)-піперидин (1,00 еквівалент, 5,00ммоль), ацетат паладію (II) (0,10екв.), BINAP (рш/-2,2'-біс(дифенілфосфініо)-1,1'-бінафтил, 0,10екв.), карбонат цезію (1,40екв.) і арил-галогенідну вихідну речовину, наведену в наступній таблиці (1,00екв.), об'єднували. Тверді речовини дегазували й поміщали в атмосферу аргону. Додавали толуол (10мл) і суміш перемішували при 100°C приблизно протягом 16 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі. Арил-галогенідні вихідні речовини, вказані в нижчеподаній таблиці для проміжних сполук 101 - 109, є комерційно доступними, за винятком метил 6-бромпіридин-2-карбоксилату (проміжна сполука 158) і метил 5-

бромтіофен-2-карбоксилат (проміжна сполука 159), які утворюються шляхом естерифікації комерційно доступних кислот.

Проміжна сполука 101: Метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}тіофен-2-карбоксилат

Проміжна сполука 102: Метил 5-{4-трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-2-фурилат

Проміжна сполука 103: Метил 3-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}бензоат

Проміжна сполука 104: Метил 3-бром-5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}бензоат

Проміжна сполука 105: Етил 5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}нікотинат

Проміжна сполука 106: Метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}нікотинат

Проміжна сполука 107: Метил 6-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}піридин-2-карбоксилат

Проміжна сполука 108: Метил 3-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-5-морфолін-4-ілбензоат

Проміжна сполука 109: Метил 3-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-5-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоат

| Проміжна сполука | Арило-гетерогенна заміщувальна речовина | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|------------------|--|--|----------|
| 101 | Метил 5-бромтіофен-2-карбоксилат (проміжна сполука 159) | 1,38 (s, 9H); 1,43-1,53 (m, 2H); 1,78-1,81 (m, 2H); 3,00 (t, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,55-3,60 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 6,17 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,49 (d, 1H). | 341 |
| 102 | Метил 5-бром-2-фурилат | 1,32-1,43 (m, 11H); 1,75-1,77 (m, 2H); 2,91 (t, 2H); 3,42 (m, 1H); 3,61-3,65 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 5,43 (d, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,21 (d, 1H). | 325 |
| 103 | Метил 3-бромбензоат | 1,38 (s, 9H); 1,42-1,51 (m, 2H); 1,78-1,82 (m, 2H); 2,77 (t, 2H); 3,40 (m, перекривання з водною, 1H); 3,65-3,70 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 6,86 (d, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,43 (br s, 1H). | 335 |
| 104 | Метил 3,5-дибромбензоат | 1,38 (s, 9H); 1,43-1,48 (m, 2H); 1,76-1,79 (m, 2H); 2,84 (t, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,70-3,74 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 6,85 (d, 1H); 7,35 (br s, 2H); 7,39 (s, 1H). | 413, 415 |
| 105 | Етил 5-бромнікотинат | 1,33 (t, 3H); 1,39 (s, 9H); 1,43-1,52 (m, 2H); 1,79-1,83 (m, 2H); 2,86 (t, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,75-3,79 (m, 2H); 4,33 (q, 2H); 6,88 (d, 1H); 7,65 (m, 1H); 8,45 (m, 1H); 8,53 (m, 1H). | 350 |
| 106 | Метил 5-бромнікотинат | 1,26-1,34 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,76-1,80 (m, 2H); 2,91 (t, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,25-4,30 (m, 2H); 6,84 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,65 (t, 1H). | 336 |
| 107 | Метил 6-бромпіридин-2-карбоксилат (проміжна сполука 158) | 1,26-1,34 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,76-1,80 (m, 2H); 2,91 (t, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,26-4,30 (m, 2H); 6,85 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,65 (t, 1H). | 336 |



Проміжні сполуки 110-118 одержували шляхом зняття захисту із проміжних сполук 101 - 109 шляхом обробки надлишком 4 н. HCl у ТГФ, за допомогою методики, аналогічної до використуваної для проміжної сполуки 46. Отриману неочищену речовину використовували без додаткового очищення.

Проміжна сполука 110: Метил 5-(4-амінопіперидин-1-іл)тіофен-2-карбоксилат гідрохлорид

МС (APCI) (MH⁺): 241 для C₁₁H₁₆N₂O₂S; ВР: Проміжна сполука 101

Проміжна сполука 111: Метил 5-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-фурилат гідрохлорид

МС (ES) (MH⁺): 225 для C₁₁H₁₆N₂O₃; ВР: Проміжна сполука 102

Проміжна сполука 112: Метил 3-(4-амінопіперидин-1-іл)бензоат гідрохлорид

МС (ES) (MH⁺): 235 для C₁₃H₁₈N₂O₂; ВР: Проміжна сполука 103

Проміжна сполука 113: Метил 3-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-бромбензоат гідрохлорид

МС (ESP) (M, MH²⁺): 313, 315 для C₁₃H₁₇BrN₂O₂; ВР: Проміжна сполука 104

Проміжна сполука 114: Етил 5-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинат гідрохлорид

МС (ESP) (MH⁺): 250 для C₁₃H₁₉N₃O₂; ВР: Проміжна сполука 105

Проміжна сполука 115: Метил 5-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинат гідрохлорид

МС (ESP) (MH⁺): 236 для C₁₂H₁₇N₃O₂; ВР: Проміжна сполука 106

Проміжна сполука 116: Метил 6-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат гідрохлорид

МС (ESP) (MH⁺): 236 для C₁₂H₁₇N₃O₂; ВР: Проміжна сполука 107

Проміжна сполука 117: Метил 3-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-морфолін-4-ілбензоат гідрохлорид

МС (ESP): 320 (MH⁺) для C₁₇H₂₅N₃O₃; ВР: Проміжна сполука 108

Проміжна сполука 118: Метил 3-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоат гідрохлорид

МС (ESP): 333 (MH⁺) для C₁₈H₂₈N₄O₂; ВР: Проміжна сполука 109

Проміжна сполука 119: Етил 3-бромізоксазол-5-карбоксилат

Дибромформальдоксим (407мг, 2,07ммоль) (отриманий за допомогою методики [JC Rohloff, i

ін., TeTrahedron Lett 1992, 33: 3113-6]), і етилпропіонат (311мг, 3,17ммоль) розчиняли в 10мл 50%-ного водного EtOH. При перемішуванні по краплях додавали розчин 243мг (2,43ммоль) бікарбонату калію в 5мл води протягом 1 години. Отриманий розчин перемішували додатково протягом 4 годин, розводили 25мл води й екстрагували хлорформом (3×25мл). Об'єднаний органічний екстракт висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи безбарвне масло, 345мг (78% вихід) у вигляді суміші 7:1 5- і 4-карбоксилатів.

¹H ЯМР(CDCl₃) δ: 1.34 (t, 3H, J=7,16Гц), 4,30 & 4,37 (2q, 2H, J=7,16Гц), 6,92 & 8,81 (2s, 1H, співвідношення 7:1).

Проміжна сполука 120: 3-бромізоксазол-5-карбонова кислота

Розчин 442мг (2,0ммоль) етил 3-бромізоксазол-5-карбоксилату (проміжна сполука 119) і 5,0мл 1 н. гідроксиду натрію в 10мл MeOH перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 годин, потім підкисляли за допомогою 6,0мл 1 н. соляної кислоти, розводили 25мл води й екстрагували EtOAc (3×25мл). Об'єднаний органічний екстракт висушували над сульфатом магнію й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (310мг).

МС. 0,30 (ES⁺) 189.99/191.99/193.17; C₄H₂BrNO₃ 191.97

¹H ЯМР δ: 7,46 (s, 1H)

Проміжна сполука 121: Метил 6-амінопіридин-2-карбоксилат

6-Амінопіридин-2-карбову кислоту (5,0г, 36ммоль) розчиняли в 50мл MeOH. До цієї суміші додавали ацетилхлорид (9,0мл, 126ммоль) в 50мл MeOH. Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі. Концентрували, одержуючи жовтогаряче масло, і розподіляли між EtOAc і водою. Органічні частини промивали соляним розчином, висушували (MgSO₄) і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину.

¹H ЯМР δ: 3,79 (s, 3H); 6,32 (s, 2H); 6,64 (d, J=8,29Гц, 1H); 7,18 (d, J=7,35Гц, 1H); 7,51 (dd, J=8,29,7,35Гц, 1H).

Проміжна сполука 122: Метил 6-амінопіридин-2-карбоксилат 1-оксид гідрохлорид

Метил 6-амінопіридин-2-карбоксилат (проміжна сполука 121, 3,3г, 22ммоль) розчиняли в ацетоні й до цієї суміші додавали розчин mCPBA (5,9г, 23,5ммоль) в ацетоні. Після перемішування протягом ночі, ацетон видаляли й залишок суспендували в 3н. HCl. Осад відфільтровували, одержуючи HCl сіль (3,57г, 87%).

МС (ES): 169 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 3,91 (s, 3H); 7,20 (dd, J=7,25,1,60Гц, 1H); 7,39 (dd, J=8,85, 1,70Гц, 1H); 7,82 (dd, J=8,95,7,25Гц, 1H).

Проміжна сполука 123: Етил 4-(2-метоксіетокси)-3-оксобутаноат

2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон (1,72г) суспендували в безводному піридині (20мл) і охолоджували до 0°C. Повільно додавали (2-метоксіетокси)ацетилхлорид (2г). Суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш вливали в 2н. HCl (30мл) і екстрагували ДХМ (×3). Об'єднану органічну фазу промивали водою, соляним розчином, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Жовтогаряче масло розчиняли в EtOH (20мл) і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й коричневе масло піддавали перегонці Kugelrohr, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,55г).

МС (ES) (M+H): 204 для C₉H₁₆O₅

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,58 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,12 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 11,96 (s, 1H); 12,17 (s, 1H)

Проміжна сполука 124: Етил 2-хлор-4-(2-метоксіетокси)-3-оксобутаноат

Етил 4-(2-метоксіетокси)-3-оксобутаноат (проміжна сполука 123) (0,5г) розчиняли в безводному ДХМ (5мл). По краплях додавали сульфурилхлорид (430мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 6 годин. Неочищену суміш розводили EtOAc (50мл) і ретельно промивали водою й соляним розчином, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтогарячого масла (414 мг).

МС (ES) (M+H): 238 для C₉H₁₅ClO₅

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,70 (m, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,18 (m, 4H); 4,62 (m, 2H); 4,71 (s, 1H)

Проміжна сполука 125: трет-бутил [1-(амінокарбонотіол)піперидин-4-ілкарбамат трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (5,5г) розчиняли в безводному ДХМ (75мл). Невеликими порціями додавали Н-флуорен-9-ілметил ізотіоціанатидокарбонат (Fmoc ізотіоціанат; 7,75г) при кімнатній температурі, через деякий час утворювався білий осад. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й неочищеній суміші піддавали реакції з 10%-ним піперидином в MeOH (100мл) протягом 12 годин. Суміш концентрували у вакуумі й розтирали в порошок з n-гексанами. Білу кристалічну речовину фільтрували, добре промивали за допомогою n-гексанів і висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,55г).

МС (ES) (M+H): 260 для C₁₂H₂₁N₃O₂S

¹H ЯМР δ: 1,24 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,67 (m, 2H); 2,99 (m, 2H); 3,33 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 6,52 (d, 1H); 7,72 (s, 2H).

Проміжна сполука 126: Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-[(2-метоксіетокси)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилат гідрохлорид

трет-бутил [1-(амінокарбонотіол)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 125, 400мг) розчиняли в безводному EtOH (5мл). Додавали етил 2-хлор-4-(2-метоксіетокси)-3-оксобутаноат (проміжна сполука 124, 368мг) і суміш нагрівали при 90°C протягом 18 годин. Визначали часткове видалення Вос-групи. Розчинник видаляли у вакуумі й висушену речовину піддавали реакції з 4н. HCl/діоксаном протягом 2 годин. Розчинник

видаляли у вакуумі, одержуючи коричневе/жовту тверду речовину, яку висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення (508мг).

МС (ES) (M+H): 343 для $C_{15}H_{24}ClN_3O_4S$

Проміжна сполука 127: Метил 6-азидопіридин-2-карбоксилат 1-оксид

Метил 6-амінопіридин-2-карбоксилат 1-оксид гідрохлорид (проміжна сполука 122, 3,34г, 16ммоль) розчиняли в 10%-ній HCl (водній) і охолоджували до 5°C. По краплях додавали водний розчин $NaNO_2$ (1,5г, 21ммоль), підтримуючи температуру нижче 5°C. Після перемішування протягом 15 хвилин, по краплях додавали водний розчин Na_3 (1,4г, 21ммоль), підтримуючи температуру нижче 5°C. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин і повільно нагрівали до кімнатної температури. Продукт екстрагували ДХМ і потім водний шар підлговували (з 50% NaOH до pH13) і після цього знову екстрагували ДХМ. При висушуванні ($MgSO_4$) і видаленні розчинника одержували жовте масло (2,6г, 82%).

1H ЯМР δ : 3,89 (s, 3H); 7,61 (dd, 1H); 7,78 (dd, J=8,85, 1,70Гц, 1H); 8,02 (dd, J=8,95, 7,25Гц, 1H).

Проміжна сполука 128: Метил 5-ціано-1-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксилат

Розчин метил 6-азидопіридин-2-карбоксилат 1-оксиду (проміжна сполука 127, 2,6г, 13ммоль) в ізопропанолі барботували азотом протягом 20 хвилин, потім нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчин концентрували, одержуючи червоне масло (2,55г, 99%).

1H ЯМР δ : 3,81 (s, 3H); 6,75 (d, J=4,90Гц, 1H); 6,87 (d, J=4,90Гц, 1H).

Проміжна сполука 129: Метил 5-ціано-1H-пірол-2-карбоксилат

20%-ний розчин $TiCl_3$ (25мл, 32ммоль) у воді додавали до розчину метил 5-ціано-1-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 128, 2,55г, 15ммоль) в MeOH. Реакційну суміш нагрівали до зовнішньої температури 70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували для видалення MeOH і залишок розподіляли між EtOAc і водою. Органічну частину висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи жовтогаряче масло.

1H ЯМР δ : 3,79-3,87 (m, 3H); 6,88 (dd, J=3,86, 2,35Гц, 1H); 7,02 (dd, J=3,77, 2,07Гц, 1H); 13,42 (s, 1H).

Проміжна сполука 130: Метил 3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-карбоксилат

Метил 5-ціано-1H-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 129, 0,95г, 6,3ммоль) розчиняли в безводному ДХМ і охолоджували до 0°C. По краплях додавали TEA і перемішували протягом декількох хвилин, потім по краплях додавали SO_2Cl_2 . Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0°C, після цього нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили водою й екстрагували. Органічну частину висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (1,32г, 96%).

1H ЯМР δ : 3,80-3,91 (m, 3H); 14,25 (s, 1H).

Проміжна сполука 131: 3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно до одержання проміжної сполуки 3, використовуючи як вихідну речовину метилу 3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 130).

1H ЯМР δ : 14,02 (s, 1H).

Проміжна сполука 132: 3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-карбоніл хлорид

3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 131, 0,9г, 0,2ммоль) розчиняли в надлишку тіонилхлориду (5мл) і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували й залишок розчиняли в ТГФ і концентрували ($\times 2$). Тверду речовину (0,82г, 89%) відкачували насухо й зберігали в атмосфері аргону.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 12,39 (s, 1H).

Проміжна сполука 133: Метил 2-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат

трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (4,5г, 22ммоль), метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат (5,0г, 22ммоль) і діізопропілетиламін (3,8мл, 22ммоль) суспендували в безводному ДМФА й нагрівали до зовнішньої температури 130°C протягом 1,5 години.

ДМФА видаляли й тверду речовину розподіляли між EtOAc і водою. Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (7,05г, 94%).

1H ЯМР δ : 1,34-1,41 (m, 9H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,82 (dd, J=12,81, 2,83Гц, 2H); 3,15-3,28 (m, 2H); 3,54 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,83-3,95 (m, 2H); 6,93 (d, J=7,72Гц, 1H); 7,85 (s, 1H).

Проміжна сполука 134: Метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Метил 2-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксилат (проміжна сполука 133, 6,92г, 20ммоль) розчиняли в надлишку 4M HCl у діоксані. Через декілька хвилин утворювався білий осад і через 1 годину реакція завершувалася. Осад відфільтровували, промивали простим ефіром і висушували, одержуючи дихлористоводневу сіль, моногідрат (6,03г, 96%). Потім тверду речовину розчиняли в нас. $NaHCO_3$ поміщали в безперервний екстрактор із ДХМ на всю ніч. Органічну частину висушували за допомогою $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи білу тверду речовину (3,84г, 83%).

1H ЯМР δ : 1,19-1,33 (m, 2H); 1,57 (s, 2H); 1,70-1,83 (m, 2H); 2,76-2,89 (m, 1H); 3,12-3,25 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,87 (dt, J=13,09, 3,72Гц, 2H); 7,84 (s, 1H).

Проміжна сполука 135: Метил 4-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}хінолін-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно до одержання проміжної сполуки 133, використовуючи як вихідну

сполуку метил 4-хлорхінолін-2-карбоксилат [WO 9505378]. Продукт очищали на силікагелевій флеш-колонці (0→5% MeOH у ДХМ), потім перекристалізовували з EtOAc.

¹H ЯМР δ: 1,37-1,44 (m, 9H); 1,63-1,78 (m, 2H); 1,93 (s, 1H); 1,98 (d, J=7,54Гц, 1H); 2,96 (t, J=11,11Гц, 2H); 3,56 (d, J=12,25Гц, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,03 (d, J=7,54Гц, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,64-7,74 (m, 1H); 7,80 (td, J=7,63, 1,32Гц, 1H); 7,99 (d, J=7,91Гц, 1H); 8,07 (d, J=7,54Гц, 1H).

Проміжна сполука 136: Метил 4-(4-амінопіперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно до одержання проміжної сполуки 134, використовуючи як вихідну речовину метилу 4-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}хінолін-2-карбоксилат (проміжна сполука 135). Продукт одержували у вигляді монохлористоводневої солі.

¹H ЯМР δ: 1,89 (d, J=10,17Гц, 2H); 2,19 (s, 2H); 3,45-3,60 (m, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,24 (d, J=13,00Гц, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,75 (t, J=7,63Гц, 1H); 7,97-8,05 (m, 1H); 8,12 (d, J=8,48Гц, 1H); 8,34 (d, J=8,48Гц, 1H); 8,60 (s, 2H).

Проміжні сполуки 137-142

Наступні хіноліни одержували за допомогою способу [FR Alexandre, і ін., Tetrahedron 2003, 59: 1413]

Проміжна сполука 137: Етил 4-хлор-8-метоксихінолін-2-карбоксилат

Проміжна сполука 138 : Метил 4-хлор-8-фторхінолін-2-карбоксилат

Проміжна сполука 139: Метил 4-хлор-8-метилхінолін-2-карбоксилат

Проміжна сполука 140: Метил 4-хлор-6-фторхінолін-2-карбоксилат

Проміжна сполука 141: Метил 4,8-дихлорхінолін-2-карбоксилат

Проміжна сполука 142: Етил 2-хлор-оксазол-4-карбоксилат

В атмосфері азоту, 1,70мл (14,3ммоль) трет-бутил нітриту додавали до суспензії 1,65г (12,3ммоль) хлориди міді(II) в 50мл ацетонітрилу. Отриману суспензію нагрівали до 75°C, потім порціями додавали 1,60г (10,2ммоль) етил 2-амінооксазол-4-карбоксилату [G Crank & MJ Foulis, J Med Chem 1971, 14: 1075-1077] протягом 20 хвилин (виділення газу). Після додатково перемішування протягом 30 хвилин, реакційну суміш залишали охолонути до температури навколишнього середовища, розводили 50мл EtOAc, і екстрагували водою (2×25мл). Органічний шар висушували над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи темну маслянисту тверду речовину. При флеш-хроматографії через нейтральний силікагель із використанням суміші 3:1 гексану й EtOAc одержували 1,27г (71%) вказаної в заголовку сполуки, що кристалізували з гексану у вигляді білих голчастих кристалів.

m/z (ES⁺): 176/177.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,47 (t, 3H, J=7,16); 4,48 (q, 2H, J=7,16); 6,92 & 8,28 (s, 1H).

Проміжні сполуки 143 - 148

Наступні сполуки в нижчеподаній таблиці одержували шляхом зняття захисту із проміжних сполук 149 - 154 шляхом обробки надлишком 4н. HCl у ТГФ, методика аналогічна до використовуваної для проміжної сполуки 46. Отриману неочищену речовину використовували без додаткового очищення.

| Проміжна сполука | Сполука | MC (ESP)(MH ⁺) | ВР |
|----------------------|--|---|----------------------|
| Проміжна сполука 143 | Метил 3-аліл-5-{4-(амінопіперидин-1-іл)бензоат гідрохлорид | 273 для C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ | Проміжна сполука 149 |
| Проміжна сполука 144 | Метил 3-(4-амінопіперидин-1-іл)-5-(2,3-дигідроксипропіл)-бензоат гідрохлорид | 309 для C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅ | Проміжна сполука 150 |
| Проміжна сполука 145 | Диметил 3-(4-амінопіперидин-1-іл)ізофталат гідрохлорид | 293 для C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ | Проміжна сполука 151 |
| Проміжна сполука 146 | Диметил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)терефталат гідрохлорид | 293 для C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ | Проміжна сполука 152 |
| Проміжна сполука 147 | Метил 4-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат гідрохлорид | 236 для C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ | Проміжна сполука 153 |
| Проміжна сполука 148 | Метил 5-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинат 1-оксид гідрохлорид | 252 для C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ | Проміжна сполука 154 |

Проміжна сполука 149: Метил 3-аліл-5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)бензоат

Метил 3-бром-5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)бензоат (проміжна сполука 104, 300мг, 0,73ммоль), трис(дипіридилідинацетон)дипаладій (0) (26мг, 0,03ммоль), трифурілфосфін (14мг, 0,06ммоль) зважували в колбі й поміщали в атмосферу аргону. Додавали NMP (3мл), потім по краплях додавали алілтрибутил олова (0,25мл, 0,80ммоль). Суміш перемішували при 100°C. Через 64 години, суміш розводили EtOAc і послідовно промивали водою, потім соляним розчином. Органічну фазу висушували над MgSO₄ і концентрували насухо. Неочищену речовину очищали шляхом хроматографії на силікагелі, використовуючи 25% EtOAc/гексану, і одержували 174мг вказаного в заголовку продукту.

MC (ESP) (MH⁺): 375 для C₂₁H₃₀N₂O₄

¹H ЯМР δ: 1,38 (s, 9H); 1,42-1,51 (m, 2H); 1,78-1,81 (m, 2H); 2,76 (t, 2H); 3,34-3,40 (m перекривання водою, 3H); 3,64-3,68 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 5,04-5,13 (m, 2H); 5,94 (m, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,05 (v, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,28 (s, 1H).

Проміжна сполука 150: Метил 3-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-5-(2,3-дигідроксипропіл)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 3-аліл-5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)бензоату (проміжна сполука 149) і AD-суміші β, використовуючи спосіб, описаний в [J. Org. Chem. 1992, 57, 2768].

MC (ESP) (MH⁺): 409 для C₂₁H₃₂N₂O₆

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H); 1,51-1,55 (m перекривання водою, 2H); 1,89 (t, 1H); 2,05-2,09 (m, 3H); 2,71-2,80 (m, 2H); 2,82-2,92 (m, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,65-3,75 (m, 4H); 3,90 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,48 (s, 1H).

Проміжні сполуки 151 - 154

Наступні сполуки одержували за допомогою наступного способу: 4-(N-BOC аміно)-піперидин (1,00 еквівалент, 5,00ммоль), ацетат паладію (II) (0,10екв.), BINAP (рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 0,10екв.), карбонат цезію (1,40екв.) і арилгалогенід (1,00екв.) об'єднували. Тверді речовини дегазували й поміщали в атмосферу аргону. Додавали толуол (10мл) і суміш перемішували при 100 (С приблизно протягом 16 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі.

| Проміжна сполука | Сполука | ¹ H ЯМР δ | M+1 | ВР |
|----------------------|--|---|-----|--------------------------|
| Проміжна сполука 151 | Диметил 5-(4-трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)ізофталат | 1,37 (s, 9H); 1,42-1,50 (m, 2H); 1,76-1,87 (m, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,45 (br s, 1H перекривання з водним піком); 3,65-3,79 (m, 2H); 3,85 (s, 6H); 6,84 (m, 1H); 7,66 (s, 2H); 7,85 (s, 1H). | 393 | Диметил 3-бромізофталат |
| Проміжна сполука 152 | Диметил 2-(4-трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)терефталат | 1,46 (s, 9H); 1,54-1,67 (m, 2H); 2,03-2,07 (m, 2H); 2,88 (t, 2H); 3,28-3,33 (m, 2H); 3,61 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,50 (m, 1H); 7,60-7,74 (m, 3H). | 393 | Диметил 2-бромтерефталат |
| Проміжна сполука 153 | Метил 4-(4-трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл) піридин-2-карбоксилат | 1,45 (s, 9H); 1,89 (br s, 1H); 2,00-2,04 (m, 3H); 3,07 (t, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,76-3,82 (m, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,51 (br s, 1H); 6,76 (m, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,34 (d, 1H). | 336 | Проміжна сполука 155 |
| Проміжна сполука 154 | Метил 5-(4-трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл) нікотинат 1-оксид | 1,46 (s, 9H); 1,51-1,56 (m, 2H); 2,05-2,10 (m, 2H); 2,99 (t, 2H); 3,65-3,69 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,48 (m, 1H); 7,42 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,35 (s, 1H). | 352 | Проміжна сполука 156 |

Проміжна сполука 155: Метил 4-йодпіридин-2-карбоксилат

Його одержували з відповідної карбонової кислоти, як описано для проміжних сполук 101 - 109.

МС (ESP) (M⁺): 264 для C₇H₆INO₂

Проміжна сполука 156: Метил 5-бромнікотинат-1-оксид

Розчин mCPBA (70%, 4,46г, 18,11ммоль) у ДХМ (100мл) додавали до розчину метил 5-бромнікотинату (3,11г, 15,09ммоль) у ДХМ (100мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом декількох годин, додатково додавали mCPBA (6,6г, 26,77ммоль) (порціями) для доведення реакції до завершення. Через 4 дні реакційну суміш послідовно промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою. Органічну фазу висушували над MgSO₄ і концентрували насуху. Неочищену речовину очищали шляхом хроматографії на силікагелі,

використовуючи 50% EtOAc/гексани до 100% EtOAc, одержуючи 1,16г вказаного в заголовку продукту.

МС (ESP) (M+MH⁺): 232,234 для C₇H₆BrNO₃

¹H ЯМР δ: 3,89 (s, 3H); 7,95 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).

Проміжна сполука 157: Метил [2-((4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)карбоніл)гідразино](оксо)ацетат

Розчин трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (комерційно доступний) (1,0г, 5,0ммоль), TEA (2,0г, 20ммоль) і ДХМ (30мл) по краплях додавали до фосгену (20%) у толуолі (комерційно доступний) (10мл, ~20ммоль) при 0°C. Отриману суміш залишали повільно нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Суміш фільтрували для видалення твердої речовини й фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи карбамоїлхлорид (1,2г). Неочищений карбамоїлхлорид (1,2г, 5,0ммоль), TEA (0,70мл, 5,0ммоль), метил гідразино(оксо)ацетат (0,59г, 5ммоль, посилання: [J. Med. Pharm. Chem. 1961, тім 4,(2), стор.259]) і ТГФ (20мл) об'єднували й нагрівали при 60°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (ДХМ/ацетон, 5:1 співвідношення з 1% MeOH), одержуючи 462мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 345,1 (M+H) для C₁₄H₂₄N₄O₆

¹H ЯМР δ: 1,03 (m, 2H); 1,44 (s, 9H); 1,73 (d, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,92 (d, 2H); 6,94 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 10,48 (s, 1H).

Проміжна сполука 158: Метил 6-бромпіридин-2-карбоксилат

6-Бромпіколінову кислоту (411мг, 2,03ммоль) суспендували в безводному MeOH (6мл). Додавали концентровану сірчану кислоту (0,3мл) і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі приблизно протягом 3 годин. Додавали EtOAc, потім додавали насичений розчин бікарбонату натрію. Фази розділяли й органічну фазу промивали водою, висушували над MgSO₄ і концентрували насуху. Неочищений складний ефір (313мг) використовували без додаткового очищення.

МС (ESP) (M, MH⁺) 216,218 для C₇H₆NO₂

Проміжна сполука 159: Метил 5-бромтіоФен-2-карбоксилат

Його одержували з відповідної карбонової кислоти, як описано для проміжної сполуки 158.

МС (APCI) (M, MH⁺) 221,223 для C₆H₅BrO₂S

Проміжна сполука 160: Метил 5-[4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилат

TEA (0,20мл, 1,34ммоль), паратолуолсульфоніл хлорид (255мг, 1,34ммоль), метил [2-((4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)карбоніл)гідразино](оксо)ацетат (проміжна сполука 157) (460мг, 1,34ммоль) і ДХМ (8мл) об'єднували й перемішували всю ніч. Суміш розводили ДХМ (150мл) і промивали водою (10мл). Органічну фазу відокремлювали,

висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (ДХМ/ацетон, 8:1 співвідношення з 1% MeOH), одержуючи 342мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 326,9 (M+H) для C₁₄H₂₂N₄O₅

¹H ЯМР δ: 1,46 (s, 9H); 1,50 (m, 2H); 1,89 (d, 2H); 3,29 (t, 2H); 3,57 (m, 1H); 3,92 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 7,02 (d, 1H).

Проміжні сполуки 161 й 162

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 98, використовуючи як вихідну речовину етил ацетоацетат і перераховані вихідні речовини. Отриману неочищену речовину використовували без додаткового очищення.

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ВР |
|----------------------|-------------------------------------|-----|---------------------------------------|
| Проміжна сполука 161 | 2-Циклопропіл-6-метилпіримідин-4-он | 151 | циклопропіл карбоксимідидігидрохлорид |
| Проміжна сполука 162 | 2-норм-Бутил-6-метилпіримідин-4-он | 167 | 2,2-диметилпропанімідидігидрохлорид |

Проміжні сполуки 163 - 165

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 97, використовуючи як вихідну речовину перераховані піримідини. Отриману неочищену речовину використовували без додаткового очищення.

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ¹ H ЯМР | ВР |
|----------------------|---------------------------------------|-----|--|--|
| Проміжна сполука 163 | 4-Хлор-2-циклопропіл-6-метилпіримідин | 168 | 0,83 (m, 2H); 0,93 (m, 2H); 2,63 (s, 1H); 2,29 (s, 3H); 7,24 (s, 1H) | 2-циклопропіл-6-метилпіримідин-4-он (проміжна сполука 161) |
| Проміжна сполука 164 | 4-Хлор-2-ізопропіл-6-метилпіримідин | 170 | 1,27 (d, 6H); 2,49 (s, 3H); 3,17 (q, 1H); 7,50 (s, 1H) | 2-ізопропіл-6-метилпіримідин-4-он (комерційно доступний) |
| Проміжна сполука 165 | 2-норм-Бутил-4-хлор-6-метилпіримідин | 184 | 1,48 (s, 9H); 2,49 (s, 3H); 6,98 (s, 1H) | 2-норм-Бутил-6-метилпіримідин-4-он (проміжна сполука 162) |

Проміжні сполуки 166 - 168

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 99, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат і перераховані вихідні речовини.

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ¹ H ЯМР | ВР |
|----------------------|--|-----|--|--|
| Проміжна сполука 166 | норм-Бутил [1-(2-циклопропіл-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 332 | | 4-хлор-2-циклопропіл-6-метилпіримідин (проміжна сполука 163) |
| Проміжна сполука 167 | норм-Бутил [1-(2-ізопропіл-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 334 | 1,23 (d, 6H); 1,4 (s, 9H); 2,26 (s, 3H); 3,20 (q, 1H); 3,09 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 3,67 (m, 3H); 4,46 (m, 2H); 6,56 (s, 1H); 7,1 (d, 1H) | 4-хлор-2-ізопропіл-6-метилпіримідин (проміжна сполука 164) |
| Проміжна сполука 168 | норм-Бутил [1-(2-трет-бутил-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 349 | 1,33 (s, 9H); 1,44-1,51 (s, 9H); 1,89 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 3,09 (m, 2H); 3,43 (s, 2H); 3,67 (m, 1H); 4,46 (m, 2H); 6,64 (s, 1H); 6,9 (d, 1H) | 2-трет-Бутил-4-хлор-6-метилпіримідин (проміжна сполука 165) |

Проміжні сполуки 169 - 171

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 100, використовуючи як вихідні сполуки перераховані вихідні речовини.

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ВР |
|----------------------|---|-----|---|
| Проміжна сполука 169 | 6-[4-[(норм-Бутокси)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл]-2-циклопропілпіримідин-4-карбонова кислота | 363 | норм-Бутил [1-(2-циклопропіл-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 166) |
| Проміжна сполука 170 | 6-[4-[(норм-Бутокси)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл]-2-ізопропілпіримідин-4-карбонова кислота | 364 | норм-Бутил [1-(2-ізопропіл-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 167) |
| Проміжна сполука 171 | 6-[4-[(норм-Бутокси)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл]-2-норм-бутилпіримідин-4-карбонова кислота | 378 | норм-Бутил [1-(2-трет-бутил-6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 168) |

Проміжні сполуки 172-174

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 70, використовуючи як вихідні сполуки перераховані вихідні речовини.

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ВР |
|----------------------|---|-----|--|
| Проміжна сполука 172 | Хлористоводнева сімь 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксопропілпіперидин-4-карбонової кислоти | 263 | 6-[4-[(хром-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-ізоксепілпіперидин-4-карбонова кислота (проміжна сполука 169) |
| Проміжна сполука 173 | Хлористоводнева сімь 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-ізоксепілпіперидин-4-карбонової кислоти | 264 | 6-[4-[(хром-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-ізоксепілпіперидин-4-карбонова кислота (проміжна сполука 170) |
| Проміжна сполука 174 | Хлористоводнева сімь 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-хром-бутилпіперидин-4-карбонової кислоти | 278 | 6-[4-[(хром-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-хром-бутилпіперидин-4-карбонова кислота (проміжна сполука 171) |

Проміжні сполуки 175 -195

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 16, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат і галогетероарильні вихідні речовини, перераховані нижче (комерційно доступні, якщо спеціально не вказане інакше).

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ВР |
|----------------------|---|-----|--|
| Проміжна сполука 175 | Етил 2-[4-[(хром-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-3-ціано-6-метилізоксепілат | 409 | етил 2-хлор-3-ціано-6-метилізоксепілат |
| Проміжна сполука 176 | хром-бутил [1-(3-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 303 | 2-хлорізоксепілат |
| Проміжна сполука 177 | хром-бутил (1-хінолін-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 328 | 2-хлорхінолін |
| Проміжна сполука 178 | хром-бутил [1-(6-метокс-3-нітро піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 353 | 2-хлор-6-метокс-3-нітропіридин |
| Проміжна сполука 179 | хром-бутил [1-(4-метил-6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 353 | 1-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)етанол (проміжна сполука 48) |
| Проміжна сполука 180 | хром-бутил [1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 346 | 2-хлор-6-(трифторметил)піридин |
| Проміжна сполука 181 | хром-бутил [1-(3-(амінокарбоніл)-6-(трифторметил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 391 | 2-хлор-6-(трифторметил)піридинамід |
| Проміжна сполука 182 | хром-бутил [1-(3-ціано-6-(трифторметил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 371 | 2-хлор-6-(трифторметил)піридинамід |
| Проміжна сполука 183 | хром-бутил [1-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 313 | 2,3-дихлорпіридин |
| Проміжна сполука 184 | хром-бутил [1-(4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 303 | 2-хлорізоксепілат |

| | | | |
|----------------------|---|-----|---|
| Проміжна сполука 185 | хром-бутил [1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 347 | 2-хлор-5-(трифторметил)піридин |
| Проміжна сполука 186 | хром-бутил [1-(5-(амінокарбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 321 | 6-хлорізоксепілат |
| Проміжна сполука 187 | хром-бутил [1-(6-бромпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 357 | 2,6-дибромпіридин |
| Проміжна сполука 188 | 6-[4-[(хром-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-хлорізоксепілат | 357 | 2,6-дихлорізоксепілат |
| Проміжна сполука 189 | хром-бутил [1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 278 | 2-хлорпіридин |
| Проміжна сполука 190 | Метил 2-[4-[(хром-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-6-метилізоксепілат | 349 | метил 2-хлор-6-метилізоксепілат |
| Проміжна сполука 191 | хром-бутил [1-(7Н-пуридин-6-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 318 | 6-хлор-7Н-пуридин |
| Проміжна сполука 192 | Метил 6-[4-[(хром-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-хлорізоксепілат | 270 | метил 2,6-дихлорізоксепілат |
| Проміжна сполука 193 | хром-бутил [1-(6-хлор-4-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]карбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 468 | 2,6-дихлор-N-(2-морфолін-4-ілетил)ізонікотинамід (проміжна сполука 40) |
| Проміжна сполука 194 | хром-бутил [1-(6-хлор-4-[(3-морфолін-4-ілетил)аміно]карбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 481 | 2,6-дихлор-N-(3-морфолін-4-ілетил)ізонікотинамід (проміжна сполука 196) |
| Проміжна сполука 195 | хром-бутил [1-(6-хлор-4-[(2-нікоетил)аміно]піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат | 415 | 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілетил)анілін-N-метилізоксепілат (проміжна сполука 41) |

Проміжна сполука 196: 2,6-дихлор-N-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики для проміжної сполуки 40 з 3-морфолін-4-іл-пропан-1-аміну й 2,6-дихлорізонікотинової кислоти (обидва комерційно доступні).

МС (ES) (M+H): 318 для C₁₃H₁₇Cl₂N₃O₂

Проміжні сполуки 197 - 220

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 70 з вихідних речовин, перерахованих нижче. Отриману неочищену речовину використовували без додаткового очищення.

| Проміжна сполука | Сполука | M/Z | ВР |
|----------------------|---|-----|--|
| Проміжна сполука 197 | 1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]етанол хлористоводнева сімь | 253 | хром-бутил [1-(4-етил-6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 179) |
| Проміжна сполука 198 | 2-(6-амінопіридин-1-іл)-6-ціанолізоксепілат хлористоводнева сімь | 246 | хром-бутил [1-(4-(амінокарбоніл)-6-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 42) |

| | | | |
|-------------------------|---|-----|--|
| Проміжна сполука 199 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-піано-6-метилізохінолінат хлористоводнева сіль | 308 | етил 2-(4-(терт-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-3-піано-6-метилізохінолінат (проміжна сполука 175) |
| Проміжна сполука 200 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинотріл хлористоводнева сіль | 202 | ерет-бутил [1-(3-піанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 176) |
| Проміжна сполука 201 | 1-Хлорін-2-амінопіперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 228 | ерет-бутил [1-хілолін-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 177) |
| Проміжна сполука 202 | 1-(6-метокси-3-піропіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 253 | ерет-бутил [1-(6-метокси-3-піропіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 178) |
| Проміжна сполука 203 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізохіноліноніл хлористоводнева сіль | 237 | ерет-бутил 1-(6-хлор-4-піанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 53) |
| Проміжна сполука 204 | 1-(6-(Триформетил)піридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 246 | ерет-бутил [1-(6-(триформетил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 180) |
| Проміжна сполука 205 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-(триформетил)нікотинат хлористоводнева сіль | 291 | ерет-бутил [1-(3-(амінокарбоніл)-6-триформетил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 181) |
| Проміжна сполука 206 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-(триформетил)нікотинотріл хлористоводнева сіль | 271 | ерет-бутил [1-(3-піано-6-(триформетил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 182) |
| Проміжна сполука 207 | 1-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 213 | ерет-бутил [1-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 183) |
| Проміжна сполука 208 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинотріл хлористоводнева сіль | 202 | ерет-бутил [1-(4-піанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 184) |
| Проміжна сполука 209 | 1-(5-(Триформетил)піридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 247 | ерет-бутил [1-(5-(триформетил)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 185) |
| Проміжна сполука 210 | 6-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинат хлористоводнева сіль | 221 | ерет-бутил [1-(3-(амінокарбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 186) |
| Проміжна сполука 211 | 1-(6-бромпіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 257 | ерет-бутил [1-(6-бромпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 187) |
| Проміжна сполука 212 | 1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 213 | ерет-бутил [1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 66) |
| Проміжна сполука 213 | 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-хлорнікотинаова кислота хлористоводнева сіль | 257 | 6-(4-(терт-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорнікотинаова кислота (проміжна сполука 188) |

| | | | |
|-------------------------|---|-----|--|
| Проміжна сполука 214 | 1-Піридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 278 | ерет-бутил [1-піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 189) |
| Проміжна сполука 215 | Метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-метиліпіривідин-4-карбонилат хлористоводнева сіль | 249 | метил 2-(4-(терт-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-метиліпіривідин-4-карбонилат (проміжна сполука 190) |
| Проміжна сполука 216 | 1-(7H-пурин-6-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль | 218 | ерет-бутил [1-(7H-пурин-6-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 191) |
| Проміжна сполука 217 | Метил 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-хлорпіривідин-4-карбонилат хлористоводнева сіль | 270 | метил 6-(4-(терт-бутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорпіривідин-4-карбонилат (проміжна сполука 192) |
| Проміжна сполука 218 | 2-(6-амінопіперидин-1-іл)-6-хлор-N-(2-морфолін-4-ацетил)ізохіноліноніл хлористоводнева сіль | 368 | ерет-бутил [1-(6-хлор-4-(1-(2-морфолін-4-існий)аміно)карбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 193) |
| Проміжна сполука 219 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлор-N-(3-морфолін-4-іспропіл)ізохіноліноніл хлористоводнева сіль | 381 | ерет-бутил [1-(6-хлор-4-((3-морфолін-4-іспропіл)аміно)карбоніл)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 194) |
| Проміжна сполука 220 | 2-[[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]тіо]-N-метиліацетамід хлористоводнева сіль | 315 | ерет-бутил [1-(6-хлор-4-[[2-(метиліацетамід)-2-своєстий]тіо)піридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 195) |

Проміжна сполука 221; Етил 2,4-дибром-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Розчин 14мл 1,6н. н-бутилїтія в гексані повільно додавали до розчину діізопропіламіну (3,1мл, 22ммоль) в 80мл ТГФ, охолодженого на бані сухий лід/ацетон в інертній атмосфері. Розчин нагрівали до 0°C і повторно охолоджували до -70°C. Додавали розчин 2,5-дибромтіазолу в 20мл ТГФ і суміш перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням етилхлорформіату (2,1мл, 22ммоль). Після нагрівання до кімнатної температури, суміш різко охолоджували за допомогою водного NaHCO₃ і розводили EtOAc. EtOAc відокремлювали й промивали водою й соляним розчином. При зневоднюванні (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували масло, яке очищали шляхом хроматографії (1:1 гексан-ДХМ, потім градієнтним елююванням до 100% ДХМ), одержуючи 4,5г продукти у вигляді масла, яке повільно затверджувалося.

МС (ES): 316(M+H)

¹H ЯМР(CDCI₃) δ: 1,4 (t, 3H); 4,4 (q, 2H).

Проміжна сполука 222: Етил 4-бром-2-(4-[[трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Розчин етил 2,4-дибром-1,3-тіазол-5-карбоксилату (проміжна сполука 221) (4,5г, 14,3ммоль), карбамінової кислоти, 4-піперидиніл-, 1,1-диметилетилового ефіру (2,86г, 14,3ммоль), і діізопропілетиламіну (2,6мл, 14,5ммоль) в 45мл діоксану нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і водою. EtOAc відокремлювали й промивали соляним розчином. При зневоднюванні (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували масло, яке

хроматографували на силікагелі (1:1 гексани-ДХМ, потім градієнтним елюванням до 100% ДХМ і потім до 8% MeOH у ДХМ), одержуючи 2,1гм продукту.

МС (ES): 378, 380 (M+H)

^1H ЯМР δ : 1,24 (t, J=1,06Гц, 3H); 1,33-1,47 (m, 11H); 1,80 (s, 2H); 3,13-3,31 (m, 2H); 3,54 (s, 1H); 3,83 (s, 2H); 4,19 (q, J=7,10Гц, 2H); 6,95 (d, J=7,91Гц, 1H)

Проміжна сполука 223; Етил 2-(4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-4-ціано-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Розчин етил 4-бром-2-(4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (проміжна сполука 222) (1,3г, 2,9ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (250мг, 2,2ммоль), трис(дифенілдіацетон)дипаладію(0) (125мг, 0,13ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцену (151мг, 13ммоль) в 20мл ДМФА в атмосфері аргону нагрівали при 130°C протягом 1 години на мікрохвильовому реакторі. Розчинник видаляли, і залишок ресуспендували в EtOAc і промивали водою й соляним розчином. При зневоднюванні (MgSO_4) і видаленні розчинника одержували масло, яке хроматографували на силікагелі (ДХМ, потім градієнтним елюванням до 5% MeOH у ДХМ), одержуючи 1,9г продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР δ : 1,28 (t, J=7,06Гц, 3H); 1,31-1,52 (m, 11H); 1,72-1,95 (m, 2H); 3,19-3,33 (m, 2H); 3,54 (s, 1H); 3,89 (d, J=13,19Гц, 2H); 4,29 (q, J=7,16Гц, 2H); 6,95 (s, 1H).

Проміжна сполука 224 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-1-карбоніл хлорид

Розчин 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3) в 50мл SOCl_2 нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли й залишок висушували у вакуумі.

^1H ЯМР(CDCl_3) δ : 9,0 (s, 1H); 2,4 (s, 3H).

Приклади

Приклад 1: трет-бутил 2-[(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)метил]-1-метил-1Н-імідазол-4-ілкарбамат

Суміш гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1, 243мг, 0,777ммоль) і трет-бутил 2-форміл-1-метил-1Н-імідазол-4-ілкарбамату [WO 03/002567] (175мг, 0,777ммоль) у ТГФ (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім двома порціями додавали триацетоксиборогідрид натрію (494мг, 2,33ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc й 10%-ним водним Na_2CO_3 . Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні порції промивали соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи 398мг ясно-жовтої твердої речовини, 100мг якої розчинили в ДМСО й очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 20-95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), одержуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки.

МС (ES): 483,30,485,37 для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$

^1H ЯМР δ : 1,55 (s, 9H); 1,95 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,99 (s, 1H); 11,89 (brs, 1H).

Приклад 2: 3,4-дихлор-5-метил-N-{1-[2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-1Н-пірол-2-карбоксамід

Суспензію 3,4-дихлор-5-метил-N-{1-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-1Н-пірол-2-карбоксаміду (приклад 306, 200мг, 0,5ммоль) у безводному ДХМ (8мл) піддавали реакції з 70% mCPBA (250мг, 1ммоль). Стриманий розчин перемішували в атмосфері азоту протягом 1 години, потім розводили ДХМ і промивали за допомогою 10%-ного водного розчину NaHCO_3 . Водну порцію один раз екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні порції промивали соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи 215мг не зовсім білої твердої речовини. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 20-60% ацетонітрил/вода (0,1% ТФК), одержуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки (103,1мг).

МС (ES): 430,11,432,11 для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,29 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,92 (s, 3H); 2,94 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 3,21 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 6,87 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 11,73 (s, 1H).

Приклад 3: 3,4-дихлор-5-метил-N-{1-[2-(метилсульфініл)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-1Н-пірол-2-карбоксамід

Суспензію 3,4-дихлор-5-метил-N-{1-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-1Н-пірол-2-карбоксаміду (приклад 306, 114,6мг, 0,2863ммоль) у безводному ДХМ (5мл) при 0°C піддавали реакції з 70% mCPBA (77,6мг, 0,314ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім швидко охолоджували за допомогою 10%-ного водного розчину Na_2SO_3 . Фази розділяли, і водну порцію екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні порції промивали розведеним водним розчином Na_2CO_3 і соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи ясно-жовте масло, яке очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 20-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), одержуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки (67,0мг).

МС (ES): 414,15,416,15 для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,43 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,69 (s, 3H); 3,06 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,22 (m, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,81 (d, 1H); 11,87 (s, 1H).

Приклад 4: N-[1-(6-аміно-2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Гідрохлорид 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1, 500мг, 1,6ммоль), 4-аміно-2,6-дихлорпіримідин (262мг, 1,6ммоль), і Et_3N (0,45мл, 3,2ммоль) об'єднували в ДМФА (15мл) і нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 1 години. При охолодженні до кімнатної температури, реакційну

суміш розводили EtOAc і водою. Водну фазу двічі екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні порції промивали соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи коричневе масло. Приблизно 1мл ДМФА додавали до масла, потім повільно додавали воду. При розтиранні в порошок одержували ясно-коричневу тверду речовину (212мг), яку збирали шляхом фільтрації. 66мг цієї неочищеної речовини очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 20 - 60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), одержуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки (21мг).

МС (ES⁺) 401,12, 403,13, 405,13 для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$

¹H ЯМР δ: 1,38 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 5,66 (s, 2H); 6,68 (m, 1H); 7,12 (d, 1H); 11,89 (s, 1H).

Приклад 5: N-(1-[6-(Ацетиламіно)-2-хлорпіримідин-4-іл]піперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Гідрохлорид 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1, 280мг, 0,896ммоль), N-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)ацетамід (проміжна сполука 7,184,5мг, 0,896ммоль), і TEA (0,25мл, 1,79ммоль) об'єднували в ДМФА (6мл) і нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 1 години. При охолодженні до кімнатної температури, реакційну суміш розводили EtOAc і водою. Фази розділяли, і водну порцію двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні порції промивали соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи коричневу рідину (усе ще була присутня деяка кількість ДМФА), яку розтирали в порошок з водою. Отриману ясно-коричневу тверду речовину (76мг) очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 20-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), одержуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки (20мг).

МС (ES⁺): 445,14, 447,14, 448,14 для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_2$

¹H ЯМР δ: 1,45 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,01 (v, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,09 (m, 2H); 4,04 (m, 2H); 4,22 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 10,67 (s, 1H); 11,90 (s, 1H)

Приклад 6: Метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат

Розчин метил 2,4-дихлорпіримідин-6-карбоксилату (комерційно доступний) (0,95г, 4,6ммоль) у ДМФА (5мл) по краплях додавали до розчину гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1, 0,43г, 4,6ммоль) і TEA (0,92г, 9,2ммоль) у ДМФА (10мл) в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. До перемішуваної реакційної суміші додавали воду (50мл) і речовину, яка осаджувалася, збирали й промивали водою/ацетонітрилом (1:1, 15мл), одержуючи 1,9г вказаної в заголовку сполуки. Аналітичний зразок очищали за допомогою ВТРХ

із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 20-95%).

МС (ESP): 446,3 (M+H) для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$

¹H ЯМР δ: 1,73-1,83 (m, 2H); 2,14 (d, 2H); 2,39 (s, 3H); 3,40-3,52 (m, 2H); 4,09 (s, 3H); 4,30-4,45 (m, 2H); 4,60-4,80 (m, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 12,2 (s, 1H).

Приклад 7: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-карбонова кислота

Тіометоксид натрію (0,275г, 3,94ммоль) додавали до розчину метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилату (приклад 6, 0,44г, 0,99ммоль) у ДМФА (3мл) в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання води (5мл) і 1н. HCl (5мл), потім розводили EtOAc (100мл) і органічну фазу відокремлювали. Водну фазу екстрагували EtOAc (30мл) і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 10 - 95%), одержуючи 275мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 444,3 (M+H) для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

¹H ЯМР δ: 1,40-1,60 (m, 2H); 1,80 (d, 2H); 2,06 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 3,09 (t, 2H); 4,0-4,15 (m, 1H); 4,10-4,50 (m, 2H); 5,50-6,50 (br s, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 11,85 (s, 1H).

Приклад 8: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(метилтіо)піримідин-4-карбоксамід

НАТУ (197мг, 0,52ммоль) додавали до розчину TEA (0,14мл, 1,0ммоль), 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-карбонової кислоти (приклад 7, 230мг, 0,52ммоль) і гідрохлориду метоксиламіну (43мг, 0,52ммоль) у ДМФА (3мл) в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі, потім розводили EtOAc (50мл) і водою (10мл) і органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 1н. HCl (5мл), насиченим розчином NaHCO_3 (5мл) і соляним розчином (5мл). Водні шари знову екстрагували EtOAc (25мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 400мг неочищеного продукту, який очищали за допомогою препаративної ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 20-95%), одержуючи 200мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 473,3 (M+H) для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$

¹H ЯМР δ: 1,42-1,52 (m, 2H); 1,80-1,88 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 3,16 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 4,00-4,14 (m, 1H); 4,20-4,50 (m, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,70 (s, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 9: Метил 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-2-морфолін-4-ілпіримідин-4-карбоксилат

Розчин метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилату (приклад 6, 300мг, 0,67ммоль), морфоліну (58мг, 0,67ммоль) і ТЕА (0,09мл, 0,67ммоль) у ДМФА (3мл) перемішували при 60°C в атмосфері азоту протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й розводили EtOAc (75мл) і водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи 320мг вказаної в заголовку сполуки. Аналітичний зразок очищали за допомогою ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 20-95%).

МС (ESP): 497,4 (М+Н) для C₂₁H₂₆Cl₂N₆O₄

¹Н ЯМР δ: 1,40-1,58 (m, 2H); 1,81 (d, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,06 (t, 2H); 3,58 (br s, 8H); 3,75 (s, 3H); 3,95-4,10 (m, 1H); 4,15-4,40 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 10: 6-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбоксамід

мСРВА (70%, 104мг, 0,42ммоль) додавали до суспензії 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(метилтіо)піримідин-4-карбоксаміду (приклад 8, 100мг, 0,21ммоль) у ДХМ (15мл) і отриману суміш перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ (50мл), промивали насиченим розчином Na₂CO₃ (10мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 15-95%).

МС (ESP): 505,3 (М+Н) для C₁₈H₂₂Cl₂N₆O₅S

¹Н ЯМР δ: 1,45-1,62 (m, 2H); 1,88 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,15-3,35 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 4,02-4,18 (m, 2H); 4,45-4,70 (m, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 11,91 (s, 1H); 11,98 (s, 1H).

Приклад 11: 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонову кислоту (приклад 32) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ESP): 461,2 (М+Н) для C₁₇H₁₉Cl₃N₆O₃

¹Н ЯМР δ: 1,45-1,59 (m, 2H); 1,89 (d, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,12-3,30 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,04-4,17 (m, 2H); 4,35-4,62 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,26 (s, 1H); 11,95 (s, 2H).

Приклад 12: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-2-морфолін-4-іпіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-морфолін-4-іпіримідин-4-карбонову кислоту (приклад 310) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ESP): 512,4 (М+Н) для C₂₁H₂₇Cl₂N₇O₄

¹Н ЯМР δ: 1,40-1,65 (m, 2H); 1,81 (d, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,03 (t, 2H); 3,50-3,70 (m, 8H); 3,62 (s, 3H); 3,90-4,10 (m, 1H); 4,15-4,32 (m, 2H); 6,57 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 11,61 (s, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 13: 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)піримідин-4-карбоксамід

Розчин метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилату (приклад 6: 380мг, 0,85ммоль), 2-морфолін-4-ілетанаміну (222мг, 1,70ммоль) і ТЕА (0,12мл, 0,85ммоль) у ДМФА (3мл) перемішували при 60°C в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й розводили EtOAc (75мл) і водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. При очищенні за допомогою ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 5-95%) одержували 110мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 544,5 (М+Н) для C₂₂H₂₈Cl₂N₇O₃

¹Н ЯМР δ: 1,40-1,55 (m, 2H); 1,88 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,95-3,30 (m, 6H); 3,40-3,65 (m, 6H); 3,70-4,50 (m, 5H); 7,18 (d, 1H); 7,26 (s, 1H); 8,86 (t, 1H); 11,94 (s, 1H).

Приклад 14: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбонова кислота

мСРВА (70%, 164мг, 0,67ммоль) додавали до суспензії 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-карбонової кислоти (приклад 7, 151мг, 0,34ммоль) у ДХМ (15мл) при 0°C й отриману суміш перемішували протягом 3 годин. Суміш залишали повільно нагрітисся до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ (50мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 5-95%), одержуючи 32мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 476,1 (М+Н) для C₁₁H₁₉Cl₂N₅O₅S

¹Н ЯМР δ: 1,45-1,59 (m, 2H); 1,89 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,10-3,30 (m, 2H); 3,27 (s, 3H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,48-4,70 (m, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,46 (s, 1H); 11,92 (s, 1H); 13,80 (s, 1H).

Приклад 15: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбоксамід

мСРВА (70%, 86мг, 0,35ммоль) додавали до суспензії 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(метилтіо)піримідин-4-карбоксаміду (приклад 8, 166мг, 0,35ммоль) у ДХМ (12мл) при 0°C й отриману суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ (50мл), промивали розчином Na₂SO₃ (5%, 10мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. При очищенні за допомогою ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 10-95%) одержували 45мг вказаного в заголовку продукту.

МС (ESP): 489,1 (M+H) для $C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_4S$
 1H ЯМР δ : 1,40-1,60 (m, 2H); 1,88 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,00-4,15 (m, 2H); 4,40-4,80 (m, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 11,91 (s, 2H).

Приклад 16: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-[[2-гідроксіетил]тіо]піримідин-4-карбонова кислота

Суспензію метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)тримідин-4-карбоксилату (приклад 6, 150мг, 0,34ммоль), 2-меркаптоетанолу (31мг, 0,40ммоль) і карбонату калію (139мг, 1,01ммоль) у ДМФА (3мл) перемішували при 65°C в атмосфері азоту протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й розводили EtOAc (75мл) і 1н. HCl (3мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. При очищенні залишку за допомогою ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 10-95%) одержували 39мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 474,2 (M+H) для $C_{18}H_{21}Cl_2N_5O_4S$
 1H ЯМР δ : 1,40-1,55 (m, 2H); 1,83 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,07-3,20 (m, 4H); 3,52-3,62 (m, 2H); 4,00-4,40 (m, 5H); 7,00 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 17: Метил 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-[[2-гідроксіетил]тіо]піримідин-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку також виділяли із прикладу 16.

МС (ESP): 488,2 (M+H) для $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_4S$
 1H ЯМР δ : 1,40-1,55 (m, 2H); 1,84 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,05-3,22 (m, 4H); 3,56 (t, 2H); 4,00-4,40 (m, 4H); 7,00 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,91 (s, 1H).

Приклад 18: 2-хлор-6-(4-[[4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Діізопропілетиламін (0,34мл, 2,0ммоль), EDC (0,121г, 0,63ммоль) і HOAT (0,086г, 0,63ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-хлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 8, 0,1г, 0,63ммоль) у ДМФА (2мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин, потім додавали розчин гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинамід (проміжна сполука 70, 0,19г, 0,75ммоль) в 3мл ДМФА. Реакційну суміш концентрували через 2 години й залишок розподіляли між водою й EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc ($\times 2$), об'єднані органічні шари промивали 1 н. HCl, водою й соляним розчином, потім висушували над сульфатом магнію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 20-95%), одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES): 396 (M+1) для $C_{17}H_{19}Cl_2N_5O_2$
 1H ЯМР δ : 1,46 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 8,15 (s, 1H); 11,59 (brs, 1H)

Приклад 19: 2-(4-[[4-бром-5-етил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинамід

Діізопропшетиламін (0,28мл, 1,64ммоль), EDC (0,088г, 0,46ммоль) і HOAT (0,063г, 0,46ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-бром-5-етил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 10, 0,1г, 0,46ммоль) у ДМФА (1,5мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин і додавали розчин гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинамід (проміжна сполука 70, 0,14г, 0,55ммоль) в 3мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували всю ніч, після цього концентрували у вакуумі й залишок розподіляли між водою й EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc ($\times 2$) і об'єднані органічні екстракти промивали 1 н. HCl, водою й соляним розчином, висушували над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою, одержуючи необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES): 456 (M+1) для $C_{18}H_{21}BrClN_5O_2$
 1H ЯМР δ : 1,09 (t, 3H); 1,47 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 3,04 (t, 2H); 3,30 (q, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 6,79 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 11,64 (bra, 1H)

Приклад 20: 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Діізопропілетиламін (0,063мл, 0,37ммоль), EDC (0,095г, 0,31ммоль) і HOAT (0,042г, 0,31ммоль) додавали до перемішаного розчину 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3, 0,060г, 0,31ммоль) у ДМФА (1,0мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин і додавали розчин гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинамід (проміжна сполука 70, 0,096г, 0,37ммоль) в 1мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували всю ніч, після цього концентрували у вакуумі й залишок розподіляли між водою й EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc ($\times 2$) і об'єднані органічні екстракти промивали 1н. HCl, водою й соляним розчином, висушували над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою, одержуючи необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини (40мг).

МС (ES): 431 (M+1) для $C_{17}H_{18}Cl_3N_5O_2$
 1H ЯМР δ : 1,56 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,11 (t, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 6,97 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,14 (v, 1H); 11,95 (s, 1H)

Приклад 21: 2-хлор-6-(4-[[4-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Діізопропілетиламін (0,1мл, 0,56ммоль), EDC (0,09г, 0,46ммоль) і HOAT (0,064г, 0,46ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 13, 0,07г, 0,47ммоль) у ДМФА (1,5мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин і додавали

розчин гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70, 0,16г, 0,56ммоль) в 1мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували всю ніч, після цього концентрували у вакуумі й залишок розподіляли між водою й EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc (x2) і об'єднані органічні екстракти промивали 1н. HCl, водою й соляним розчином, висушували над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою, одержуючи необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини (13мг).

МС (ES): 387 (M+1) для C₁₈H₁₉ClN₆O₂

¹H ЯМР δ: 1,48 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 4,04 (m, 1H); 4,26 (m, 2H); 6,98 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 12,23 (s, 1H)

Приклад 22: 2-хлор-6-(4-[[4-хлор-5-етил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, шляхом сполучення гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70) з 4-хлор-5-етил-1H-пірол-2-карбоною кислотою (проміжна сполука 71).

МС (ES): 410 (M+1) для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₂

¹H ЯМР δ: 1,10 (t, 3H); 1,45 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,54 (q, 2H); 3,04 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,27 (m, 2H); 6,73 (d, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 11,57 (s, 1H)

Приклад 23: 2-хлор-6-(4-[[3,5-диметил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи гідрохлорид 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70) і 3,5-диметил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (комерційно доступна).

МС (ES): 476 (M+1) для C₁₈H₂₂ClN₅O₂

¹H ЯМР δ: 1,46 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 3,09 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 5,63 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 10,69 (s, 1H)

Приклад 24: 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-етил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, шляхом сполучення гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70) з 3,4-дихлор-5-етил-1H-пірол-2-карбоною кислотою (проміжна сполука 73).

МС (ES): 446 (M+1) для C₁₈H₂₀Cl₂N₅O₂

¹H ЯМР δ: 1,12 (t, 3H); 1,56 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,56 (q, 2H); 3,11 (t, 2H); 4,06 (m, 1H); 4,24 (m, 2H); 6,97 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 11,92 (s, 1H)

Приклад 25: 2-хлор-6-(4-[[3-етил-4,5-диметил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в

прикладі 18, шляхом сполучення гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70) з 3-етил-4,5-диметил-1H-пірол-2-карбоною кислотою (комерційно доступна).

МС (ES): 404 (M+1) для C₂₀H₂₆Cl₃N₅O₂

¹H ЯМР δ: 0,97 (t, 3H); 1,43 (m, 2H); 1,82 (s, 3H); 1,90 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,65 (q, 2H); 3,07 (t, 2H); 3,99 (m, 1H); 4,22 (m, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 10,48 (s, 1H)

Приклад 26: 2-хлор-6-(4-[[3,4-діетил-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, шляхом сполучення гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70) з 3,4-діетил-5-метил-1H-пірол-2-карбоною кислотою (комерційно доступна).

МС (ES): 418 (M+1) для C₂₁H₂₈ClN₅O₂

¹H ЯМР δ: 0,94-1,04 (m, 6H); 1,43 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,28 (q, 2H); 2,63 (q, 2H); 3,07 (t, 2H); 4,08 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,14 (s, 1); 10,51 (s, 1H)

Приклад 27: 2-хлор-6-(4-[[4-хлор-3,5-диметил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, шляхом сполучення гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70) з 4-хлор-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоною кислотою (проміжна сполука 75).

МС (ES): 408 (M-1) для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₂

¹H ЯМР δ: 1,47 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 4,00 (m, 1H); 4,21 (m, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 11,17 (s, 1H)

Приклад 28: 2-хлор-6-(4-[[4-ціано-3,5-диметил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, шляхом сполучення гідрохлориду 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (проміжна сполука 70) з 4-ціано-3,5-диметил-1H-пірол-2-карбоною кислотою (комерційно доступна).

МС (ES): 399 (M-1) для C₁₉H₂₁ClN₆O₂

¹H ЯМР δ: 1,48 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,08 (t, 2H); 4,01 (m, 1H); 4,21 (m, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 11,77 (s, 1H)

Приклад 29: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

Дізопропілетиламін (0,19мл, 1,12ммоль), EDC (0,098г, 0,51ммоль) і HOAT (0,070г, 0,51ммоль) додавали до перемішаного розчину 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоної кислоти (проміжна сполука 3, 0,1г, 0,51ммоль) у ДМФА (1,5мл) при

кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин і додавали гідрохлорид 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (проміжна сполука 81; 0,163г, 0,62ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували всю ніч, після цього концентрували у вакуумі й залишок розподіляли між водою й EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc й об'єднані органічні екстракти промивали 1н. HCl, водою й соляним розчином, висушували над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 20-95%), одержуючи необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини (50мг).

MC (ES): 402 (M+1) для C₁₅H₁₇Cl₂N₅O₂S

¹H ЯМР δ: 1,58 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,17 (t, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 7,07 (brs, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,61 (brs, 1H); 7,71 (s, 1H); 11,90 (s, 1H)

Приклад 30: 2-(4-((3,4-дихлор-5-етил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 29, шляхом сполучення 3,4-дихлор-5-етил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 73) з гідрохлоридом 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (проміжна сполука 81).

MC (ES): 416 (M+1) для C₁₆H₁₉Cl₂N₅O₂S

¹H ЯМР δ: 1,11 (t, 3H); 1,66 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,56 (q, 2H); 3,24 (t, 2H); 3,81 (m, 2H); 4,06 (m, 1H); 7,14 (brs, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,71 (brs, 1H); 7,78 (s, 1H); 11,94 (s, 1H)

Приклад 31: 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорпіримідин-4-карбонова кислота

Гідроксид літію (2М, 4мл) нагрівали до 40°C і додавали розчин метил 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорпіримідин-4-карбоксилату (приклад 73, 0,180г, 0,394ммоль) в MeOH. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 30 хвилин. MeOH видаляли й водний розчин охолоджували до 0°C і його підкисляли за допомогою 6М HCl. Кислий розчин екстрагували EtOAc, висушували над MgSO₄ і концентрували, одержуючи рожеву тверду речовину (0,15г, 86%). Аналітичний зразок очищали за допомогою ВТРХ із оберненою фазою (ацетонітрил/вода (0,1% ТФК), 20-95%).

MC (ES): 443 (M+1) для C₁₆H₁₇BrClN₅O₃

¹H ЯМР δ: 1,45 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,17 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 4,06 (m, 1H); 6,79 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 11,67 (s, 1H)

Приклад 32: 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилату (приклад 6) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31.

MC (ES): 432 (M+1) для C₁₆H₁₆Cl₃N₅O₃

¹H ЯМР δ: 1,57 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,21 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 7,22 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 11,96 (s, 1H)

Приклад 33: 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлор-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, шляхом сполучення 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (приклад 31) з гідрохлоридом метоксиламіну (комерційно доступний).

MC (ES): 473 (M+1) для C₁₇H₂₀BrClN₆O₃

¹H ЯМР δ: 1,43 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,24 (m, 2H); 3,16 (t, 3H); 4,06 (m, 1H); 4,71 (m, 2H); 6,79 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 11,65 (s, 1H); 11,94 (s, 1H)

Приклад 34: 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(метилтіо)піримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, шляхом сполучення 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-карбонової кислоти (приклад 35) з гідрохлоридом метоксиламіну (комерційно доступний).

MC (ES): 484 (M+1) для C₁₈H₂₃BrN₆O₃S

¹H ЯМР δ: 1,38 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 4,37 (m, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 11,66 (s, 1H); 11,75 (s, 1H)

Приклад 35: 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з метил 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорпіримідин-4-карбоксилату (приклад 73) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 7.

MC (ES): 455 (M+1) для C₁₇H₂₀BrN₅O₃S

¹H ЯМР δ: 1,44 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 3,12 (t, 2H); 4,06 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 6,79 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 11,67 (s, 1H); 11,66 (s, 1H)

Приклад 36: 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорпіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, шляхом сполучення 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (приклад 31) з 2М аміаком в MeOH.

MC (ES): 443 (M+1) для C₁₆H₁₈BrClN₆O₂

¹H ЯМР δ: 1,45 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 4,06 (m, 1H); 4,39 (m, 2H); 6,79 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 11,68 (s, 1H)

Приклад 37: 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в

прикладі 8, шляхом сполучення 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонової кислоти (приклад 32) з 2М аміаком в MeOH.

МС (ES): 431 (M+1) для $C_{16}H_{17}Cl_3N_6O_2$

1H ЯМР δ : 1,56 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,30 (t, 2H); 4,12 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 7,23 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 11,97 (s, 1H)

Приклад 38: 6-(4-[[4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, шляхом сполучення 6-(4-[[4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-2-(метилтіо) піримідин-4-карбонової кислоти (приклад 35) з 2М аміаком в MeOH (комерційно доступний).

МС (ES): 454 (M+1) для $C_{17}H_{21}BrN_6O_2S$

1H ЯМР δ : 1,43 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 3,11 (t, 2H); 4,04 (m, 1H); 4,45 (brs, 2H); 6,78 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,74 (s, 2H); 7,93 (s, 1H); 11,67 (s, 1H).

Приклад 39: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-N,2-диметоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-2-метоксипіримідин-4-карбонову кислоту (приклад 311) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES): 457 (M+1) для $C_{18}H_{22}Cl_2N_6O_4$

1H ЯМР δ : 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,17 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,09 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,81 (s, 1H); 11,96 (s, 1H)

Приклад 40: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-2-етокси-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-2-етоксипіримідин-4-карбонову кислоту (приклад 312) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES): 471 (M+1) для $C_{19}H_{24}Cl_2N_6O_4$

1H ЯМР δ : 1,28 (t, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,16 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,09 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,32 (q, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,80 (s, 1H); 11,96 (s, 1H)

Приклад 41: 3,4-дихлор-N-[1-(4-хлор-6-метокси-1,3,5-триазин-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Розчин 2,4-дихлор-6-метокси-1,3,5-триазину (комерційно доступний) (0,05г, 0,32ммоль) у ДМФА (0,5мл) додавали до розчину гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1, 0,1г, 0,32ммоль) і TEA (0,06г, 0,64ммоль) у ДМФА (1,5мл). Отриману суміш перемішували протягом 1

години при кімнатній температурі, потім розводили водою й екстрагували EtOAc. При водній обробці деяка частина продукту осаджувалася і її збирали шляхом фільтрації з відсмоктуванням. Органічний екстракт висушували над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи необхідний продукт із невеликою кількістю домішок.

МС (ESP): 419 (M+1) для $C_{15}H_{17}Cl_3N_6O_2$

1H ЯМР δ : 1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,88 (t, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,45 (t, 2H); 7,25 (d, 1H); 12,01 (s, 1H).

Приклад 42: 2-(4-[[4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинамід

Розчин 4н. HCl/діоксану (10мл) додавали до трет-бутил 1-[4-(амінокарбоніл)-6-хлорпіридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 16,100мг, 0,282ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й додавали безводний діетиловий ефір (25мл). Розчинник видаляли у вакуумі і одержану ясно-коричневу тверду речовину висушували у вакуумі протягом декількох годин. РХМС вказувала на чистий продукт хлористоводневу сіль 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (МС M+H:255). Пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 17) (104мг, 0,282ммоль), і N,N-діізопропілетиламін (98мкл, 0,564ммоль) додавали до хлористоводневої солі 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинаміду (82мг, 0,282ммоль) у безводному ДМА (4мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 18 годин, фільтрували й очищали шляхом напів-препаративної ВТРХ за допомогою CH_3CN/H_2O (0,1% ТФК), одержуючи вказану в заголовку сполуку (28мг).

МС (ES. M+H): 442 для $C_{17}H_{19}ClN_5O_2$

1H ЯМР δ : 1,25 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,83 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 6,64 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 11,54 (s, 1H).

Приклад 43: Метил 2-(4-[[4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинат

Пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 17, 1,81г, 4,90ммоль) і TEA (682мкл, 4,9ммоль) додавали до хлористоводневої солі метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинату (проміжна сполука 93; 1,5г, 4,90ммоль) у безводному ДМА (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 18 годин, потім розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали водою, висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішшю EtOAc/н-гексани (7:3), і одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (1,7г). МС (ES. M+ГО: 456 для CЛ-BrOЩЭз

1H ЯМР δ : 1,39 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,00 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,99 (m, 1H); 4,23 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 11,26 (s, 1H)

Приклад 44: 2-(4-[[4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинова кислота

Метил 2-(4-[[4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинат (приклад 43, 1,7г, 3,72ммоль) розчиняли в ТГФ (10мл). Додавали 2 н. гідроксид літію (10мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш підкисляли за допомогою 1н. HCl й екстрагували EtOAc (3×50мл), висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі.

МС (ES, M+H): 442 для C₁₇H₁₈BrN₄O₃

¹H ЯМР δ: 1.29 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.04 (s, 3H); 2.91 (m, 2H); 3.89 (m, 1H); 4.13 (d, 2H); 6.70 (d, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 11.26 (s, 1H)

Приклад 45: 2-(4-[[4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-6-хлор-N-метоксіізонікотинамід

2-(4-[[4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинову кислоту (приклад 44, 150мг, 0,34ммоль); НАТУ, (129мг, 0,34ммоль); НОАТ (46,25 мг, 0,34ммоль); N,N-діізопропілетиламін (116мкл, 0,68ммоль) перемішували в безводному ДМФА (3мл) протягом 30 хвилин. Додавали гідрохлорид метоксиламіну (28,4мг, 0,340ммоль), N,N-діізопропілетиламін (58мкл, 0,340ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і неочищену суміш фільтрували, потім очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із оберненою фазою, елюючи CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК). (23мг).

МС (ES, M+H): 472 для C₁₈H₂₁BrClN₅O₃

¹H ЯМР δ: 1.36 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.96 (m, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.96 (m, 1H); 4.17 (d, 2H); 6.76 (d, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 11.63 (s, 1H); 11.92 (s, 1H)

Приклад 46: 3,4-дихлор-N-(1-(6-хлор-4-[(1E)-N-гідроксіетанімідоіл]піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

N-[1-(4-адетвл-6-хлорпіридин-2-іл)тперидин-4-іл]-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (приклад 115) (49мг, 0,114ммоль) розчиняли в EtOH (2мл). Додавали піридин (74мкл, 0,913ммоль), потім додавали гідрохлорид гідроксиламіну (63,4мг, 0,913ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Продукт очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із оберненою фазою, елюючи CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК). (28мг).

МС (ES, M+H): 446 для C₁₈H₂₀Cl₃N₅O₂

¹H ЯМР δ: 1.46 (m, 2H); 1.83 (s, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 3.02 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 4.17 (d, 2H); 6.83 (s, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.20 (s, 1H); 11.65 (β, 1H); 11.93 (s, 1H)

Приклад 47: N-(1-{4-[Аміно(гідроксііміно)метил]-6-хлор-2-піридиніл}-4-піперидиніл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

3,4-дихлор-N-[1-(6-хлор-4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (приклад 95; 150мг, 0,362ммоль) розчиняли в MeOH (5мл) і додавали TEA (100мкл, 0,724ммоль).

Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (25,2мг, 0,362ммоль) і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі й отриманий осад розчиняли в ДМСО й очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із оберненою фазою, елюючи CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК). (80мг).

МС (ES, M+H): 447 для C₁₇H₁₉Cl₃N₆O₂

¹H ЯМР δ: 1.35 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 2.06 (s, 3H); 2.94 (m, 2H); 3.89 (m, 1H); 4.07 (d, 2H); 6.04 (brm, 2H); 6.78 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 9.98 (s, 1H); 11.85 (s, 1H)

Приклад 48: 1-[6-хлор-4-(1H-тетразол-5-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-іл 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

1-(6-хлор-4-ціанотридин-2-іл)піперидин-4-іл 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (приклад 308, 64мг, 0,154ммоль), азид натрію (12мг, 0,185ммоль) і хлорид амонію (8,3мг, 0,154ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (2мл) і суміш нагрівали при 120°C протягом 8 годин. Суміш фільтрували й очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із оберненою фазою, елюючи CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК)(48мг).

МС (ES, M+H): 456 для C₁₇H₁₆Cl₃N₇O₂

¹H ЯМР δ: 1.67 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.66 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 12.24 (s, 1H)

Приклад 49: 3,4-дизціор-5-метил-N-[1-(1-метил-5-нітро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід

TEA (0,26мл, 1,86ммоль) додавали до суміші 2-бром-1-метил-5-нітро-1H-імідазолу [G.B. Barlin, J. Chem. Soc. B, 1967, 641]; 126мг, 0,61ммоль) і гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1), 191мг, 0,61ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (1,5мл). Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 30 хвилин. Додавали EtOAc і розчин промивали водою (2X). Органічну фазу відокремлювали, висушували над MgSO₄, і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали шляхом хроматографії на силікагелі з використанням 50% EtOAc/гексанів, одержуючи 158мг вказаного в заголовку продукту.

МС (ESP): 401 (MH⁺) для C₁₅H₁₈Cl₂N₆O₃

¹H ЯМР δ: 1.73-1,86 (m, 2H); 1.97-2,01 (m, 2H); 2.25 (s, 3H); 3.18 (t, 2H); 3.56-3,64 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 4.08 (m, 1H); 7.34 (d, 1H); 8.02 (s, 1H); 12.19 (s, 1H).

Приклад 50: 3,4-дихлор-5-метил-N-[1-(1-метил-4-нітро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Застосовуючи методику, аналогічну застосовуваній в прикладі 52, одержували 30мг вказаного в заголовку продукту, використовуючи як вихідну речовину 2-бром-1-метил-4-нітро-1H-імідазол [G.B. Barlin, J. Chem. Soc. B, 1967, 641].

МС (ESP): 401 (MH⁺) для C₁₅H₁₈Cl₂N₆O₃

¹H ЯМР δ: 1.76-1,86 (m, 2H); 1.98-2,01 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 3.02 (t, 2H); 3.42-3,52 (m перекивання водою, 2H); 3.65 (s, 3H); 4.03 (m, 1H); 7.35 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 12.06 (s, 1H).

Приклад 51: 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піролідин-1,2-дикарбоксилат

Метилловий ефір N-BOC-транс-4-гідрокси-L-проліну (0,20г, 0,81г) і 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксамід (вільна основа проміжної сполуки 1), 0,16г, 0,81г) перемішували в 1,2-дихлоретані (3,5мл). Додавали триацетоксиборогидрид натрію (0,24г, 1,1г), потім додавали оцтову кислоту (0,05мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі всю ніч, потім розводили простим ефіром і промивали 1н. гідроксидом натрію. Органічну фазу промивали соляним розчином, висушували над $MgSO_4$ і концентрували, одержуючи жовтогаряче масло. Масло хроматографували за допомогою $EtOAc$, одержуючи необхідний продукт у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

MC (ESP): 503 (MH^+) для $C_{22}H_{32}Cl_2N_4O_5$

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,39 й 1,45 (2s, 9H, ротамери); 1,71-1,92 (m, 1H); 1,92-2,10 (m, 2H); 2,10-2,34 (m, 5H); 2,41-2,61 (m, 1H); 2,67-2,94 (m, 3H); 3,21 (t, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,81-4,01 (m, 2H); 4,19-4,31 (m, 1H); 6,58 (d, 1H); 9,59 (brs, 1H).

Приклад 52: Метил 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно) піперидин-1-іл)-L-пролінат

1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піролідин-1,2-дикарбоксилат (приклад 51, 0,16г, 0,32г) перемішували в 4н. хлористому водні в діоксані (4,0мл) при кімнатній температурі протягом двадцяти хвилин. Жовтогарячу суміш концентрували, потім розчиняли в невеликій кількості $MeOH/DXM$, розводили DXM , і промивали бікарбонатом натрію. Органічний шар висушували над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували, одержуючи жовтогарячу тверду речовину (0,130г).

MC (ESP): 403 (MH^+) для $C_{17}H_{24}Cl_2N_4O_3$

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,51-1,70 (m, 2H); 1,70-1,82 (m, 1H); 1,89-2,04 (m, 2H); 2,18-2,34 (m, 5H); 2,36-2,48 (m, 1H); 2,77-3,01 (m, 4H); 3,07-3,20 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,77-3,95 (m, 2H).

Приклад 53: 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-L-пролін

2н. Розчин гідроксиду літію нагрівали до 70°C. До розчину додавали метил 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-L-пролінат (приклад 52, 0,081г, 0,20г) в ацетонітрилі (1,1мл) і воду (0,4мл) і перемішували при 70°C протягом десяти хвилин, потім при температурі навколишнього середовища протягом двадцяти хвилин. Додавали 1н. хлористий водень і другорядну домішку екстрагували за допомогою $EtOAc$. Водний шар ліофілізували, одержуючи жовтогарячу тверду речовину, яку очищали за допомогою ВТРХ, елюючи CH_3CN/H_2O (0,1% ТФК). Релевантні фракції збирали, концентрували й ліофілізували, одержуючи необхідний продукт у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини (0,039г).

MC (ESP): 389 (MH^+) для $C_{16}H_{22}Cl_2N_4O_3$

1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,80-2,02 (m, 2H); 2,11-2,33 (m, 6H); 2,85-3,04 (m, 1H); 3,15-3,41 (m, 2H); 3,48-3,73 (m, 3H); 3,92 (t, 1H); 4,04-4,20 (m, 2H); 4,27 (t, 1H).

Приклад 54: 4-бром-5-метил-N-[1-(3-нітро-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Хлористоводневу сіль 1-(3-нітропіридин-2-іл)піперидин-4-аміну (проміжна сполука 39) (41мг, 1,35ммоль) і TEA (37мкл, 1,35ммоль) додавали до пентафторфенілу 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 17): (50мг, 1,35ммоль) у безводному DMA (1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч.

Неочищену суміш фільтрували й очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із використанням CH_3CN/H_2O (0,1% ТФК), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (26мг).

MC (ES) MH^+ : 410 для $C_{16}H_{18}BrN_5O_3$

1H ЯМР δ : 1,25 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 2,82 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 3,74 (m, 1H); 6,4 (d, 1H); 6,83 (m, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 11,39 (s, 1H).

Приклади 55-69

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 54, використовуючи як вихідну речовину пентафторфенілу 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 17) і вихідні речовини, наведені в таблиці нижче.

Приклади 55-69:

Приклад 55: Етил 2-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-3-ціано-6-метилізонікотинат

Приклад 56: 4-бром-N-[1-(3-ціано-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 57: 4-бром-5-метил-N-[1-(2-хінолініл)-4-піперидиніл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 58: 4-бром-N-[1-(6-метокси-3-нітро-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 59: 4-бром-N-[1-(6-хлор-4-ціано-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 60: 4-бром-5-метил-N-[1-[6-(трифторметил)-2-піридиніл]-4-піперидиніл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 61: 2-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-(трифторметил)нікотинамід

Приклад 62: 4-бром-N-[1-[3-ціано-6-(трифторметил)-2-піридиніл]-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 63: 4-бром-N-[1-(3-хлор-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 64: 4-бром-N-[1-(4-ціано-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 65: 4-бром-5-метил-N-[1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 66: 6-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)нікотинамід

Приклад 67: 4-бром-N-[1-(6-бромпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 68: 4-бром-N-[1-(6-хлор-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 69: 6-(4-[[[(4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-1-піперидиніл]-2-хлорнікотина кислота

| Приклад | ¹ H ЯМР δ | m/z | ВР |
|---------|--|-----|--|
| 55 | 1,5 (s, 3H); 1,8 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 2,6 (s, 3H); 3,3 (m, 2H); 4,2 (m, 1H); 4,4 (m, 2H); 4,6 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 11,6 (s, 1H) | 474 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-3-піро-6-метилнікотинат хлористоводнева сіль (проміджна сполука 199) |
| 56 | 1,5 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 2,1 (s, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,9 (m, 1H); 4,4 (m, 2H); 6,8 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,4 (d, 1H); 11,6 (s, 1H) | 388 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинамінал хлористоводнева сіль (проміджна сполука 200) |
| 57 | 1,4 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 3,1 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 4,0 (m, 1H); 4,4 (m, 2H); 6,6 (d, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,8 (broad, 4H); 8,2 (m, 1H); 8,4 (d, 1H); 11,6 (s, 1H) | 415 | 1-Хінолін-2-амінопіперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 201) |
| 58 | 1,5 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 3,0 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (m, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 11,6 (s, 1H) | 440 | 1-(6-метил-3-нітропіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 202) |
| 59 | 1,30 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,83 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 6,64 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 11,54 (s, 1H) | 420 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинамінал хлористоводнева сіль (проміджна сполука 203) |
| 60 | 1,29 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 2,86 (m, 2H); 3,89 (m, 1H); 4,13 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,61 (m, 2H); 11,58 (s, 1H) | 433 | 1-[6-(Трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 204) |
| 61 | 1,43 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 2,91 (m, 2H); 3,75 (m, 3H); 6,70 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,91 (m, 1H); 11,54 (s, 1H) | 476 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-(трифторметил)нікотинамінал хлористоводнева сіль (проміджна сполука 205) |
| 62 | 1,43 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 2,96 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 11,50 (s, 1H) | 458 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-(трифторметил)нікотинамінал хлористоводнева сіль (проміджна сполука 206) |
| 63 | 1,58 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 2,2,71 (m, 2H); 3,61 (d, 2H); 3,84 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,66 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 11,55 (s, 1H) | 399 | 1-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 207) |

| | | | |
|----|--|-----|---|
| 64 | 1,17 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 2,95 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,19 (d, 2H); 6,64 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 11,68 (s, 1H) | 389 | 2-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинамінал хлористоводнева сіль (проміджна сполука 208) |
| 65 | 1,43 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,7 (d, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 11,68 (s, 1H) | | 1-[5-(Трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 209) |
| 66 | 1,35 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,10 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 4,45 (d, 2H); 6,82 (broad, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,99 (dd, 1H); 8,58 (d, 1H); 11,69 (s, 1H) | 406 | 6-(4-амінопіперидин-1-іл)нікотинамінал хлористоводнева сіль (проміджна сполука 210) |
| 67 | 1,13 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 1,87 (s, 3H); 2,67 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,92 (d, 2H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 7,17 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H); 11,40 (s, 1H) | 443 | 1-(6-бромпіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 211) |
| 68 | 1,28 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 2,83 (m, 2H); 3,87 (m, 1H); 4,09 (d, 2H); 6,52 (d, 1H); 6,70 (m, 2H); 7,41 (m, 1H); 7,63 (d, 1H); 11,52 (s, 1H) | 399 | 1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 212) |
| 69 | 1,27 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,94 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 4,18 (d, 2H); 6,69 (s, 1H); 6,76 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 11,55 (s, 1H); 12,53 (s, 1H) | 443 | 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-хлорнікотина кислота хлористоводнева сіль (проміджна сполука 213) |

Приклади 70-73

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 54, використовуючи пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміджна сполука 17) і вихідні речовини, наведені в таблиці нижче.

Приклад 70: 4-бром-5-метил-N-[1-(2-піримідиніл)-4-піперидиніл]-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 71: Метил 2-(4-[[[(4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-1-піперидиніл]-6-метил-4-піримідинкарбоксилат

Приклад 72: 4-бром-5-метил-N-[1-(7Н-пурин-6-іл)піперидин-4-іл]-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 73: Метил 6-(4-[[[(4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-1-піперидиніл]-2-хлор-4-піримідинкарбоксилат

| Приклад | ¹ H ЯМР δ | m/z | ВР |
|---------|--|-----|---|
| 70 | 1,17 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 2,95 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,19 (d, 2H); 6,64 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 11,68 (s, 1H) | 365 | 1-Піримідин-2-ілпіперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 214) |
| 71 | 1,45 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,7 (d, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 11,68 (s, 1H) | 438 | Метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-метилпіримідин-4-карбоксилат хлористоводнева сіль (проміджна сполука 215) |
| 72 | 1,29 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 3,99 (m, 1H); 4,96 (m, 2H); 6,60 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,86 (broad, 2H); 11,46 (s, 1H); 12,76 (broad, 1H) | 406 | 1-(7Н-пурин-6-іл)піперидин-4-амін хлористоводнева сіль (проміджна сполука 216) |
| 73 | 1,21 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,91 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); 6,49 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 11,46 (s, 1H) | 458 | Метил 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-хлорпіримідин-4-карбоксилат хлористоводнева сіль (проміджна сполука 217) |

Приклади 74-85

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 45, використовуючи як вихідну речовину 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинову кислоту (приклад 44) і комерційно доступні аміни, наведені в таблиці нижче.

Приклад 74: 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлор-N-циклопропілзонікотинамід

Приклад 75: 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлор-N-метилізонікотинамід

Приклад 76: Метил 2-((2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлорізонікотиноил)аміно)ацетат

Приклад 77: 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлор-N-гідроксізонікотинамід

Приклад 78: 4-бром-N-{1-[6-хлор-4-(гідразінокарбоніл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 79: 4-бром-N-(1-(6-хлор-4-((4-метил-1-піперазиніл)карбоніл)-2-піридиніл)-4-піперидиніл)-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 80: 4-бром-N-(1-(6-хлор-4-((2,2-диметилгідразіно)карбоніл)-2-піридиніл)-4-піперидиніл)-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 81: 4-бром-N-{1-[6-хлор-4-(4-морфолінілкарбоніл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 82: 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлор-N,N-диметилвонікотинамід

Приклад 83: 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлор-N-метокси-N-метилізонікотинамід

Приклад 84: 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлор-N-[3-(4-морфолініл)пропіл]зонікотинамід

Приклад 85: 2-(4-((4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл)-6-хлор-N-[2-(4-морфолініл)етил]зонікотинамід

| Приклад | Амін | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|---|--|-----|
| 74 | Циклопропіламін | 0,28 (m, 2H); 0,40 (m, 2H); 0,97 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,87 (s, 3H); 2,51 (m, 1H); 2,69 (m, 2H); 3,60 (m, 1H); 4,18 (d, 2H); 3,69 (s, 1H); 3,91 (d, 2H); 6,43 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,36 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 11,26 (s, 1H) | 482 |
| 75 | Метиламін | 1,59 (m, 2H); 2,01 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,96 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,41 (d, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,12 (s, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,79 (d, 1H); 11,81 (s, 1H) | 456 |
| 76 | Метиловий ефір аміно-ацетової кислоти · HCl | 1,56 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 3,41 (s, 3H); 3,69 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,4 (m, 2H); 6,85 (m, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 11,81 (s, 1H) | 512 |
| 77 | Гідроксіламін, HCl | 1,27 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,07 (d, 2H); 6,68 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 9,12 (d, 1H); 11,27 (s, 1H); 11,47 (s, 1H) | 457 |
| 78 | Гідразин | 1,29 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 4,13 (d, 2H); 5,48 (brm, 2H); 6,69 (d, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 9,95 (d, 1H); 11,55 (s, 1H) | 456 |
| 79 | 1-метил-піперезин | 1,35 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 2,96 (m, 4H); 3,95 (m, 1H); 4,17 (d, 2H); 4,41 (m, 1H); 6,61 (d, 1H); 6,76 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 11,60 (s, 1H) | 525 |
| 80 | N,N-диметил гідразин | 1,36 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,54 (s, 6H); 2,94 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,33 (d, 2H); 6,76 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 9,55 (s, 1H); 11,62 (s, 1H) | 485 |
| 81 | морфолін | 1,32 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,92 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,47 (m, 4H); 3,94 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,16 (m, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,74 (m, 2H); 7,67 (d, 1H); 11,60 (s, 1H) | 512 |
| 82 | диметилзамін | 1,51 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,01 (s, 3H); 3,09 (s, 3H); (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,44 (d, 4H); 4,10 (m, 1H); 4,36 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 6,93 (d, 2H); 7,87 (d, 1H); 11,78 (s, 1H) | 468 |
| 83 | O,N-Диметил- гідроксіламін | 1,35 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,95 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,19 (d, 2H); 6,67 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 11,64 (s, 1H) | 486 |
| 84 | 3-Морфолін-4-іл- пропіламін | 1,33 (m, 2H); 1,70 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 2,94 (m, 4H); 3,24 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 3,51 (m, 6H); 3,87 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,66 (d, 1H); 11,51 (s, 1H) | 569 |
| 85 | 2-Морфолін-4-іл- етиламін | 1,24 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,93 (m, 4H); 3,24 (m, 2H); 3,4 (m, 8H); 3,79 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,78 (m, 1H); 11,58 (s, 1H) | 555 |

Приклади 86-88

Наступні приклади синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 48, використовуючи вихідні речовини, наведені в таблиці нижче.

Приклад 86: 4-бром-5-метил-N-{1-[4-(1Н-1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл}-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 87: 4-бром-N-(1-[6-хлор-4-(1Н-1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2'піридиніл]-4-піперидиніл)-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Приклад 88: 3,4-дихлор-N-[1-(6-хлор-4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

| Приклад | ¹ H ЯМР δ | m/z | ВР |
|---------|---|-----|---|
| 86 | 1,30 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,83 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 6,04 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 11,54 (s, 1H). | 433 | 4-бром-N-[1-(4-ціано-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (приклад 64) |
| 87 | 1,24 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 2,88 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,08 (d, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 11,28 (s, 1H). | 467 | 4-бром-N-[1-(5-хлор-6-ціано-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (приклад 59) |
| 88 | 1,32 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,13 (d, 2H); 6,97 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,29 (s, 1H); 11,58 (s, 1H). | 457 | 3,4-дихлор-N-[1-(6-хлор-4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (приклад 95) |

Приклади 89-95

Наступні сполуки одержували відповідно до методу із прикладу 18 шляхом сполучення амінового похідного трет-бутил 1-[4-(амінокарбоніл)-6-хлорпіридин-2-іл]піперидин-4-ілкарбамату (проміжна сполука 16) з відповідною карбоною кислотою, наведеної в таблиці нижче.

Приклад 89: 2-(4-[[4-адетил-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-6-хлорізонікотинамід

Приклад 90: 2-хлор-6-(4-[[4-ціано-5-етил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-ізонікотинамід

Приклад 91: 2-(4-[[4-бром-3-ціано-5-етил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-6-хлорізонікотинамід

Приклад 92: 2-(4-[[4-бром-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-6-хлорізонікотинамід

Приклад 93: 2-хлор-6-(4-[[3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-ізонікотинамід

Приклад 94: 2-хлор-6-(4-[[5-метил-1H-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-ізонікотинамід

| Приклад | Кислота | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|---|--|-----|
| 89 | 4-адетил-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (комерційно доступна) | 1,36 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,32 (s, 6H); 2,89 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 6,86 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,92 (m, 2H); 12,36 (s, 1H) | 429 |
| 90 | 3-ціано-5-етил-1H-пірол-2-карбонова кислота (проміжна сполука 31) | 0,96 (t, 3H); 1,29 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 4,02 (d, 2H); 6,14 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,65 (m, 1H); 11,70 (s, 1H). | 401 |
| 91 | 4-бром-3-ціано-5-етил-1H-пірол-2-карбонова кислота (проміжна сполука 33) | 1,14 (t, 3H); 1,51 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,61 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 6,93 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,17 (m, 1H); 12,39 (s, 1H). | 481 |
| 92 | 4-бром-3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (проміжна сполука 34) | 1,15 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,88 (m, 3H); 2,72 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,91 (m, 2H); 6,59 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 12,06 (s, 1H). | 467 |
| 93 | 3-ціано-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (проміжна сполука 32) | 1,31 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,96 (m, 2H); 3,89 (m, 1H); 4,07 (d, 2H); 6,09 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 11,88 (s, 1H). | 389 |
| 94 | 5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (проміжна сполука 29) | 1,33 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,88 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 5,70 (s, 1H); 6,49 (d, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,49 (m, 2H); 8,05 (s, 1H); 11,03 (s, 1H). | 362 |

Приклад 95: 3,4-дихлор-N-[1-(6-хлор-4-діанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3) і хлористоводневої солі 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинітрилу (проміжна сполука 203) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18.

МС (ES. M+H): 411,413 для C₁₇H₁₆Cl₃N₅O

Приклади 96 й 97

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи хлористоводневу сіль 1-(3-нітропіридин-2-іл)піперидин-4-аміну (проміжна сполука 39) як вихідну речовину.

Приклад 96: 4,5-дихлор-N-[1-(3-нітро-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Приклад 97: 4-бром-5-ізопропіл-N-[1-(3-нітро-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-1H-пірол-2-карбоксамід

| Приклад | Кислота | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|---|---|-----|
| 96 | 4,5-Дихлор-1H-пірол-2-карбонова кислота (проміжна сполука 61) | 1,55 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,82 (m, 2H); 4,1 (m, 1H); 6,8 (d, 1H); 6,95 (m, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 11,39 (s, 1H). | 386 |
| 97 | 4-бром-5-ізопропіл-1H-пірол-2-карбонова кислота (проміжна сполука 37) | 1,33 (m, 6H); 1,71 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 3,26 (m, 3H); 3,89 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,01 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,63 (d, 1H); 11,77 (s, 1H). | 435 |

Приклад 98: 3,4-дихлор-N-[1-(6-хлор-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 42, використовуючи як вихідну речовину хлористоводневу сіль [1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]аміну (проміжна сполука 212; 1ммоль) і 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3, 1ммоль).

МС (ES): 410 (MH⁺) для C₁₆H₁₇Cl₃N₄O

¹H ЯМР δ: 1,38 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,94 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 6,57 (d, 1H); 6,71 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,42 (m, 1H); 11,71 (s, 1H).

Приклад 99: 2-хлор-6-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-N-[2-(4-морфолініл)етил]ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, із хлористоводневої солі 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлор-N-(2-морфолін-4-ілетил)ізонікотинаміду (проміжна сполука 218) і 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3).

МС (ES): 543 (MH⁺) для C₂₃H₂₉Cl₃N₆O₃

¹H ЯМР δ: 1,42 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 3,04 (m, 4H); 3,22 (m, 2H); 3,40 (m, 8H); 3,93 (m, 3H); 4,13 (m, 2H); 3,96 (m, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 8,76 (d, 1H); 11,84 (s, 1H).

Приклад 100: 2-хлор-6-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-1-піперидиніл-N-[3-(4-морфолініл)пропіл]ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 99, використовуючи як вихідну речовину хлористоводневу сіль 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлор-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)ізонікотинаміду (проміжна сполука 219) і 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3).

МС (ES): 559 (MH⁺) для C₂₄H₃₁Cl₃N₆O₃

¹H ЯМР δ: 1,28 (m, 2H); 1,69 (m, 4H); 1,92 (s, 3H); 2,76 (m, 6H); 3,05 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,72 (m, 3H); 3,96 (m, 2H); 6,61 (s, 1H); 6,87 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 11,63 (s, 1H).

Приклад 101: 3,4-дихлор-N-[1-(6-хлор-4-[(2-(метиламіно)-2-оксоетил]сульфаніл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи як вихідну речовину хлористоводневу сіль 2-[[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]тіо]-N-метилацетамід (проміжна сполука 220) і 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3).

МС (ES): 492 (MH⁺) для C₁₉H₂₂Cl₃N₅O₂S

¹H ЯМР δ: 1,41 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,54 (s, 3H); 2,92 (m, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 8,08 (m, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 102: 4-бром-N-[1-(6-хлор-4-[(2-(метиламіно)-2-оксоетил]сульфаніл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи як вихідну речовину хлористоводневу сіль 2-[[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]тіо]-N-метилацетаміду (проміжна сполука 220) і 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 18).

МС (ES): 502 (MH⁺) для C₁₉H₂₃BrClN₅O₂S

¹H ЯМР δ: 1,33 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,58 (m, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,17 (m, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,97 (m, 1H); 11,51 (s, 1H).

Приклад 103: 2-ціано-6-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-1-піперидиніл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи як вихідну речовину хлористоводневу сіль 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-ціаноізонікотинаміду (проміжна сполука 198) і 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3).

МС (ES): 423 (MH⁺) для C₁₈H₁₈Cl₂N₅O₂

¹H ЯМР δ: 1,36 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,17 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,32 (m, 3H); 7,05 (d, 1H); 7,67 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 11,73 (s, 1H).

Приклад 104: 2-(4-[(4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)-1-піперидиніл)-3-гідрокси-1-придиніумолат

Безводний ТЕА (0,23мл, 1,65ммоль) додавали до трет-бутилового ефіру піперидин-4-іл-карбамінової кислоти (300мг, 1,65ммоль) і 2-хлор-піридиніл-3-ілового ефіру тіофен-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 43, 119мг, 0,5ммоль) у безводному NMP (2мл). Суміш нагрівали в товстостінній колбі при 165°C протягом 18 годин. Коричневий розчин розподіляли між EtOAc і водою й органічною фазою декілька разів промивали водою, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи 2-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}піридин-3-іл тіофен-2-карбоксилат (170мг, РХМС:420). Цю сполуку піддавали реакції з 4н. соляній кислоті в діоксані протягом 45 хвилин, розчинник видаляли у вакуумі й висушували, одержуючи 2-(4-амінопіперидин-1-іл)піридин-3-іл тіофен-2-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини. Білу тверду речовину (0,421ммоль) розчиняли в безводному NMP (3мл), і додавали пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 17) (75мг, 0,21ммоль), потім додавали ТЕА (64мкл, 0,46ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і неочищену суміш фільтрували й очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ, елюючи CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (30мг) (внаслідок мимовільного окислювання й гідролізу одержували вказану в заголовку сполуку).

МС (ES): 398 (MH⁺) для C₁₆H₁₉BrN₄O₃

¹H ЯМР δ: 1,29 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,82 (s, 3H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 6,47 (d, 1H); 6,78 (m,

1H); 7,07 (m, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 9,16 (m, 3H); 11,32 (s, 1H).

Приклад 105: 4-бром-N-[1-(6-метокси-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

трет-бутил [1-(6-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбамат (проміжна сполука 66) (300мг, 0,99ммоль) розчиняли в 0,5М розчині метоксиду натрію в MeOH (9мл, 4,45ммоль) при кімнатній температурі й суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 72 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, екстрагували EtOAc, потім промивали водою. Органічну фазу концентрували у вакуумі й обробляли 4 н. соляною кислотою в діоксані (10мл) протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й висушували для видалення надлишку соляної кислоти. Тверду речовину розчиняли в NMP (3мл) і додавали пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 17) (80мг, 0,216ммоль) і TEA (137мл, 0,9ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і суміш очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ із використанням градієнта 15-95% CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК), одержуючи вказану в заголовку сполуку (23мг).

МС (ES): 395 (M⁺) для C₁₇H₂₁BrN₄O₂

¹H ЯМР δ: 1,31 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 2,78 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,87 (m, 1H); 4,10 (d, 2H); 5,97 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,63 (d, 1H); 11,54 (s, 1H)

Приклад 106: 4-бром-N-[1-[6-хлор-4-(5-оксо-2,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

TEA (0,10мл, 0,70ммоль) і 5-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]-1,3,4-оксадіазол-2(5H)-он гідрохлорид (проміжна сполука 51, 0,10г, 0,33ммоль) додавали до розчину пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (проміжна сполука 17) (0,12г, 0,33ммоль) у ДМА (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч, очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ, елюючи сумішами вода/ацетонітрил і ТФК, і одержували вказану в заголовку сполуку (18мг).

МС (ES): 480 (M⁺) для C₁₈H₁₈ClBrN₆O₃

¹H ЯМР δ: 1,42 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 4,02 (m, 1H); 4,29 (d, 2H); 6,84 (d, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 11,70 (s, 1H); 12,96 (s, 1H)

Приклад 107: 4-бром-N-[(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді побічного продукту при синтезі відповідно до прикладу 44 (69мг).

МС (ES): 471 (M⁺) для C₁₇H₂₀Br₂N₄O₂

¹H ЯМР δ: 1,34 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,26 (d, 2H); 6,40 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 11,48 (s, 1H)

Приклад 108: 3,4-дихлор-N-[1-[6-хлор-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

N,N'-Карбондідімідазол (0,021г, 0,13ммоль) додавали до перемішаного розчину 3,4-дихлор-N-[1-[6-хлор-4-(гідразінокарбоніл)піридин-2-іл]піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 309) (30мг, 0,06ммоль) у ДМФА (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Суміш фільтрували, очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ, елюючи сумішами CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (15мг).

МС (ES): 471 (M⁺) для C₁₈H₁₇Cl₃N₆O₃

¹H ЯМР δ: 1,47 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,15 (m, 3H); 3,06 (m, 2H); 4,01 (m, 1H); 4,18 (d, 2H); 6,87 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 11,91 (s, 1H); 12,87 (s, 1H).

Приклад 109: 1-[4-(Амінокарбоніл)-6-хлор-2-піридиніл]-4-піперидиніл 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

2-хлор-6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ізонікотинамід (проміжна сполука 62; 123мг, 0,48ммоль), 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 18) (98мг, 0,48ммоль) і трифенілфосфін (138мг, 0,53ммоль) перемішували в безводному ТГФ і охолоджували до 0°C. Додавали DEAD (83мкл, 0,53ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш фільтрували, розводили EtOAc і промивали водою й висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи EtOAc/гексан (4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11мг).

МС (ES): 441 (M⁺) для C₁₇H₁₈BrClN₄O₃

¹H ЯМР δ: 1,69 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,91 (m, 2H); 5,18 (m, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 8,17 (s, 1H); 12,08 (s, 1H)

Приклад 110: 1-[6-хлор-4-(1H-тетразол-5-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-іл 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 48, використовуючи як вихідну речовину 1-(6-хлор-4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл-4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (приклад 330).

МС (ES): 468 (M⁺) для C₁₇H₁₇BrClN₇O₂

¹H ЯМР δ: 1,69 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,91 (m, 2H); 5,18 (m, 1H); 6,86 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 8,17 (s, 1H); 12,08 (s, 1H)

Приклад 111: 3,4-дихлор-N-[1-[6-хлор-4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Діізопропілетиламін (0,04мл, 0,46ммоль), НОАТ (0,03г, 0,23ммоль) і НАТО (0,08г, 0,23ммоль) додавали до перемішаного розчину 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3, 0,04г, 0,23ммоль) у ДМФА (2мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 5 хвилин і додавали гідрохлорид 1-[6-хлор-4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)піридин-2-іл]піперидин-4-аміну (проміжна сполука 56) (0,074г, 0,23ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

1 години, фільтрували й очищали шляхом напів препаративної ВТРХ, елюючи сумішами $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (100мг).

МС (ES): 457 (MH^+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_2$

^1H ЯМР δ : 1,50 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 3,09 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 4,20 (d, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 112: 1-[6-хлор-4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,1мл) додавали до розчину 1-{4-[аміно(гідроксііміно)метил]-6-хлорпіридин-2-іл}піперидин-4-іл-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (приклад 114) (0,07г, 0,15ммоль) в 1,1,1-триетоксіетану (1,0мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ, елюючи сумішами $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (21мг).

МС (ES): 458 (MH^+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$

^1H ЯМР δ : 1,66 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,67 (m, 2H); 3,79 (m, 2H); 5,18 (m, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 12,23 (s, 1H)

Приклад 113: 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно]-1-піперидиніл)-N-метоксіізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 45, використовуючи як вихідну речовину 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)ізонікотинову кислоту (приклад 153) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES): 462 (MH^+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$

^1H ЯМР δ : 1,46 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,00 (m, 1H); 4,16 (d, 2H); 6,82 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,19 (d, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 114: 1-[4-[Аміно(гідроксііміно)метил]-6-хлор-2-піридиніл]-4-піперидиніл 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 47, з 1-(6-хлор-4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-ілу 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (приклад 308).

МС (ES): 446 (MH^+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$

^1H ЯМР δ : 1,48 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 3,43 (m, 2H); 3,60 (d, 2H); 5,01 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,35 (s, 2H); 9,91 (s, 1H); 12,09 (s, 1H)

Приклад 115: N-[1-(4-Ацетил-6-хлор-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи як вихідну речовину хлористоводневу сіль 1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]етанону (проміжна сполука 197) і 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3).

МС (ES): 431 (MH^+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$

^1H ЯМР δ : 1,46 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 4,21 (d, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 116: N-[1-(4-Апетил-6-хлор-2-піридиніл)-4-піперидиніл]-4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 42, використовуючи як вихідну речовину хлористоводневу сіль 1-1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорпіридин-4-іл]етанону (проміжна сполука 197) і 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 18).

МС (ES): 441 (MH^+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrClN}_5\text{O}_2$

^1H ЯМР δ : 1,38 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 2,99 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,26 (d, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 11,64 (s, 1H)

Приклад 117: 2-хлор-N-метокси-6-(4-[[5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно]-1-піперидиніл)ізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 45, використовуючи як вихідну речовину 2-хлор-6-(4-[[5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)ізонікотинову кислоту (приклад 332) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES): 392 (MH^+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrClN}_5\text{O}_3$

^1H ЯМР δ : 1,36 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,96 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 5,72 (s, 3H); 6,59 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 11,11 (s, 1H); 11,92 (s, 1H)

Приклад 118: N-[1-[6-аміно-2-(метилсульфаніл)-4-піримідиніл]-4-піперидиніл]-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Діізопропілетиламін (0,21мл, 1,25ммоль) і НАТУ (0,239г, 0,63ммоль) додавали до перемішаного розчину 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3) (0,122г, 0,63ммоль) у ДМФА (2мл). Отриманий розчин перемішували протягом 5 хвилин, додавали гідрохлорид 6-(4-аміно-піперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-аміну (проміжна сполука 46) (0,2г, 0,63ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Неочищену суміш фільтрували, очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ, елюючи $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% ТФК), і одержували вказаний у заголовку продукт (42мг).

МС (ES): 417 (MH^+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,22 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,92 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 3,78 (m, 4H); 5,25 (s, 1H); 5,52 (s, 1H); 6,50 (m, 2H); 11,72 (s, 1H)

Приклад 119: N-[1-[6-(Ацетиламіно)-2-(метилсульфаніл)-4-піримідиніл]-4-піперидиніл]-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 118, використовуючи як вихідну речовину гідрохлорид N-[6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]ацетаміду (проміжна сполука 69) і 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3).

МС (ES): 456 (M⁺) для C₁₆H₂₀Cl₂N₆O₃S
¹H ЯМР δ: 1,39 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,99 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 7,09 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,50 (q, 1H); 8,46 (dd, 1H); 10,31 (s, 1H); 11,88 (s, 1H)

Приклад 120: N-(1-[6-(Ацетиламіно)-2-(метилсульфініл)-4-піримідиніл]-4-піперидиніл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

mCPBA (0,11г, 0,133ммоль) додавали до перемішаного розчину N-{1-[6-(ацетиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 119), 0,15г, 0,33ммоль) у ДХМ (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ, елюючи CH₃CN/H₂O (0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (5мг).

МС (ES): 473 (M⁺) для C₁₈H₂₂Cl₂N₆O₃S
¹H ЯМР δ: 1,42 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,76 (s, 3H); 4,02 (m, 4H); 7,21 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 10,81 (s, 1H); 11,94 (s, 1H)

Приклад 121: N-{1-[6-(Ацетиламіно)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 120, використовуючи як вихідну речовину N-{1-[6-(ацетиламіно)-2-(метилсульфініл)-4-піримідиніл]-4-піперидиніл}-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (приклад 120).

МС (ES): 489 (M⁺) для C₁₈H₂₂Cl₂N₆O₄S
¹H ЯМР δ: 1,48 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 3,13-3,26 (m, 2H); 3,29 (s, 3H); 4,04 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 10,89 (s, 1H); 11,93 (s, 1H)

Приклад 122: 4-бром-5-метил-N-{1-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)мугпн]піперидин-4-іл}-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 1, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 1-метил-1H-імідазол-2-карбальдегідом (комерційно доступний).

МС (ESP): 380,1 (M+H) для C₁₆H₂₂BrN₅O
¹H ЯМР δ: 1,45 (m, 2H); 1,72 (d, 2H); 2,04 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,72 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,69 (d, 1H); 11,62 (s, 1H).

Приклад 123: Етил 2-(4-[(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид (проміжна сполука 57, 0,41г, 1,27ммоль), бікарбонат натрію (0,42г, 1,78ммоль) і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат (0,30г, 1,27ммоль) об'єднували в ДМФА (5мл) в атмосфері азоту й нагрівали при 50°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й розводили EtOAc (75мл) і водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. При очищенні шляхом

флеш-хроматографії (MeOH/ДХМ, 10%) одержували 275мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 439,2 (M+H) для C₁₁H₂₁BrN₄O₃S
¹H ЯМР δ: 1,28 (t, 3H); 1,56 (m, 2H); 1,87 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 3,81-4,10 (m, 3H); 4,24 (q, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 11,54 (s, 1H).

Приклад 124: 4-бром-5-метил-N-[1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 2-бром-1,3-тіазолом (комерційно доступний).

МС (ESP): 369,1 (M+H) для C₁₄H₁₇BrN₄O₃S
¹H ЯМР δ: 1,57 (m, 2H); 1,86 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,16 (t, 2H); 3,87-4,10 (m, 3H); 6,82 (s, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 11,68 (s, 1H).

Приклад 125: N-[1-(1,3-беюотіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 2-бром-1,3-бензотіазолом (комерційно доступний).

МС (ESP): 419,1 (M+H) для C₁₈H₁₉BrN₄O₃S
¹H ЯМР δ: 1,58 (q, 2H); 1,91 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,31 (t, 2H); 3,95-4,15 (m, 3H); 6,82 (s, 1H); 7,07 (t, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,76-7,82 (m, 2H); 11,70 (s, 1H).

Приклад 126: Етил 5-(4-[(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) зі складним ефіром 5-хлор-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти [Demaree, P й ін., Can. J. Chem 1977, 55(2) 243-50].

МС (ESP): 442,0 (M+H) для C₁₆H₂₀BrN₅O₃S
¹H ЯМР δ: 1,32 (t, 3H); 1,58 (m, 2H); 1,92 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,41 (t, 2H); 3,85-4,10 (m, 3H); 4,36 (q, 2H); 6,82 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 11,70 (s, 1H).

Приклад 127: 2-(4-[(4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксамідом [J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5799].

МС (ESP): 412,0 (M+H) для C₁₅H₁₈BrN₅O₂S
¹H ЯМР δ: 1,54 (m, 2H); 1,86 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 3,87-4,10 (m, 3H); 6,82 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 11,69 (s, 1H).

Приклад 128: 5-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 5-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилату (приклад 126) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31.

МС (ESP): 414,0 (M+H) для $C_{14}H_{16}BrN_5O_3S$

1H ЯМР δ: 1,58 (m, 2H); 1,87 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,28 (t, 2H); 3,88 (d, 2H); 4,01 (m, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,82 (s, 1H); 11,71 (s, 1H).

Приклад 129: 2-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з етил 2-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (приклад 123) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31.

МС (ESP): 413,0 (M+H) для $C_{15}H_{17}BrN_4O_3S$

1H ЯМР δ: 1,56 (m, 2H); 1,86 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,17 (t, 2H); 3,90 (d, 2H); 4,00 (m, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 11,72 (s, 1H).

Приклад 130: 4-бром-N-[1-(4-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 2-бром-1,3-тіазол-4-карбонітрилом [Tetrahedron Lett. 1977, 18(21), 1813].

МС (ESP): 394,0 (M+H) для $C_{15}H_{16}BrN_5OS$

1H ЯМР δ: 1,56 (m, 2H); 1,88 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,24 (t, 2H); 3,89 (d, 2H); 4,02 (m, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,98 (s, 1H); 11,69 (s, 1H).

Приклад 131: 4-бром-5-метил-N-[1-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 5-бром-1-метил-1H-тетразолом [Can. J. Chem. 1971, 49, 2139].

МС (ESP): 368,0 (M+H) для $C_{13}H_{18}BrN_7O$

1H ЯМР δ: 1,66 (m, 2H); 1,85 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,64 (d, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,99 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 11,68 (s, 1H).

Приклад 132: 4-бром-N-[1-(5-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 2-бром-1,3-тіазол-5-карбонітрилом [Tetrahedron Lett. 1977, 21, 1813].

МС (ESP): 394,0 (M+H) для $C_{15}H_{16}BrN_5OS$

1H ЯМР δ: 1,56 (m, 2H); 1,90 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 3,97 (d, 2H); 4,05 (m, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 11,70 (s, 1H).

Приклад 133: 2-(4-((4-бром-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 123, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксамідом [J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5799].

МС (ESP): 412,0 (M+H) для $C_{15}H_{18}BrN_5O_2S$

1H ЯМР δ: 1,57 (m, 2H); 1,86 (d, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 3,90-4,10 (m, 3H); 6,82 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 11,68 (s, 1H).

Приклад 134: Метил 6-хлор-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксамід

Розчин гідрохлориду 3,4-дахлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1; 59мг, 0,21ммоль), метил 4,6-дихлорхінолін-2-карбоксаміду ([FR Alexandra, і ін., Tetrahedron 2003, 59: 1413]; 57мг 0,22ммоль) і діізопропілетиламіну (0,10мл) у ДМФА (2,0мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі до 180°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили 50мл EtOAc, потім екстрагували 25мл 1N. NaOH, 2×25мл водою, висушували над безводним $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину піддавали флеш-хроматографії через нейтральний силікагель, використовуючи EtOAc як елюент, і одержували 37мг вказаної в заголовку сполуки; при кристалізації з MeOH одержували білу тверду речовину.

МС(ES+): 494,95/496,95/498,90 для $C_{22}H_{21}Cl_3N_4O_3$

1H ЯМР δ: 1,85 (m, 2H); 1,954 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,98 (m, 2H); 3,49 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 7,24 (d, 1H, J=7,91); 7,50 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,02 (d, 1H, J=9,04); 11,93 (s, 1H).

Приклад 135: 4-бром-5-метил-N-(1-((4-(трифторметил)-1H-індол-2-ілікарбонілі)піперидин-4-іл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 2, шляхом сполучення гідрохлориду 4-бром-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 57) з 4-(трифторметил)-1H-індол-2-карбоною кислотою [J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 1745].

МС (ESP): 497,0 (M+H) для $C_{21}H_{20}BrF_3N_4O_2$

1H ЯМР δ: 1,50 (q, 2H); 1,93 (d, 2H); 2,14 (v, 3H); 3,23 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 6,77 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,37 (t, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 11,70 (s, 1H); 12,23 (s, 1H).

Приклад 136: 4-бром-N-[1-[6-хлор-4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл]-N,5-диметил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи як вихідну речовину 1-[6-хлор-4-(1H-тетразол-5-іл)піридин-2-іл]-1H-

металлпіперидин-4-амін (проміжна сполука 64) і пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 17).

МС (ES): 481 (M+H) для $C_{18}H_{20}BrN_8O$

1H ЯМР δ : 1,54 (m, 4H); 2,04 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 4,21 (d, 2H); 4,46 (t, 1H); 6,30 (v, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 11,29 (s, 1H).

Приклад 137: 4-бром-N-{1-[6-хлор-4-(2-метил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2-піридиніл]-4-піперидиніл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 42, використовуючи як вихідну речовину 1-[6-хлор-4-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піридин-2-іл]-N-метилпіперидин-4-амін (проміжна сполука 65) і пентафторфеніл 4-бром-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (проміжна сполука 17).

МС (ES): 481 (M+H) для $C_{18}H_{20}BrClN_8O$

1H ЯМР δ : 1,49 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,14 (v, 3H); 3,11 (m, 2H); 4,06 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,34 (s, 3H); 6,82 (s, 1H); 7,07 (v, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 11,68 (v, 1H).

Приклад 138: Етил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно) піперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Етил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 276; 50мг; 0,105ммоль) розчиняли в безводному ДХМ і охолоджували до $-78^\circ C$. По краплях додавали 1М трибромід бору/ ДХМ (105мкл; 0,105ммоль). Суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 15 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш розводили ДХМ, промивали водою й висушували над Na_2SO_4 . Органічну фазу концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (20мг).

МС (ES)MH⁺: 461 для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_4S$

1H ЯМР δ : 1,16-1,19 (t, 3H); 1,56-1,61 (brs, 2H); 1,84-1,87 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,24 (t, 2H); 3,88 (d, 2H); 4,00 (brs, 1H); 4,11-4,13 (q, 2H); 4,55 (s, 1H); 7,21-7,23 (d, 1H); 11,91 (s, 1H).

Приклад 139: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-[2-(диметиламіно)етоксид]ізонікотина кислота

Натрій (155мг, 6,74ммоль) і 2-(диметиламіно)етанол (0,677мл, 6,74ммоль) разом перемішували в ДМФА (1,5мл). Додавали метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізонікотинат (приклад 333; 200мг, 0,449ммоль). Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі, потім додали до кімнатної температури й підкисляли за допомогою 10%-ної HCl. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, висушували над сульфатом натрію й концентрували, одержуючи необхідний продукт. Неочищений продукт очищали за допомогою ВТРХ із оберненою фазою, елюючи сумішами вода/ацетонітрил/ТФК, і одержували необхідний продукт (60мг).

МС (ES): 484 (MH⁺) для $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_4$

1H ЯМР δ : 1,57 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,85 (s, 6H); 3,09 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,24 (m,

2H); 4,55 (m, 2H); 6,46 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 9,52 (brs, 1H); 11,98 (s, 1H); 13,41 (brs, 1H)

Приклади 140-147

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 139, використовуючи як вихідну речовину метилу 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізонікотинат (приклад 333) і комерційно доступні спирти, наведені в таблиці нижче.

Приклад 140: 2-буксид-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізонікотина кислота

Приклад 141: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-(2-метоксидетокси)ізонікотина кислота

Приклад 142: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-(2-гідроксидетокси)ізонікотина кислота

Приклад 143: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-[2-(2-гідроксидетокси)етокси]ізонікотина кислота

Приклад 144: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-[2-(метоксидетокси)етокси]ізонікотина кислота

Приклад 145: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-(2-ізопропидетокси)ізонікотина кислота

Приклад 146: 2-[2-(Алілокси)етоксид]-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізонікотина кислота

Приклад 147: 2-(4-((3,4-Дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-(2-морфолін-4-ілетокси)ізонікотина кислота

| Приклади | Спирт | 1H ЯМР δ | m/z |
|----------|------------------|--|-----|
| 140 | буксид-1-ол | 0,94 (t, 3H); 1,44 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 3,15 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,24 (m, 2H); 6,38 (s, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 11,98 (s, 1H); 13,31 (brs, 1H) | 469 |
| 141 | 2-метоксидетанол | 1,38 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,98 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 6,19 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 11,76 (s, 1H); 13,12 (s, 1H) | 471 |
| 142 | етилгліколіс | 1,56 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,57 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 4,24 (m, 4H); 6,38 (s, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 11,96 (s, 1H); 13,31 (brs, 1H) | 457 |
| 143 | 2,2'-дигліколіс | 1,63 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,13 (m, 2H); 3,53 (m, 4H); 3,79 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 4,39 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 12,02 (s, 1H); 13,38 (brs, 1H) | 501 |

| | | | |
|-----|---------------------------------|---|-----|
| 144 | 2-(2-метокси- етокси) етанол | 1,56 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,06 (m, 2H); 3,23 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 6,37 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 11,95 (s, 1H); 13,31 (brs, 1H). | 499 |
| 145 | 2-пропілокси- етанол | 1,31 (m, 6H); 1,79 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 3,29 (m, 2H); 3,79 (q, 1H); 3,90 (m, 2H); 4,26 (m, 1H); 4,45 (m, 2H); 4,53 (m, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 12,18 (s, 1H); 13,54 (brs, 1H). | 515 |
| 146 | 2-флікокси- етанол | 1,67 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 3,17 (m, 2H); 3,81 (t, 2H); 4,09 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 4,46 (m, 2H); 5,26 (dd, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,98 (m, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 12,06 (s, 1H); 13,41 (brs, 1H). | 497 |
| 147 | 2-морфолін-4- ілетанол | 1,54 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,87 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,46 (m, 4H); 2,67 (m, 2H); 2,99 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 3,57 (m, 4H); 4,04 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 6,36 (s, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,37 (d, 1H). | 526 |

Приклад 148: 2-трет-Бутоксид-2-оксоетил 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(2-метоксидетокси)ізонікотинат

трет-бутіл хлорацетат (28мг, 0,190ммоль) додавали до розчину 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(2-метоксидетокси)ізонікотинової кислоти (60мг, 0,127ммоль) (приклад 141) у ДМФА (2мл), потім додавали фторид цезію (47мг, 0,313ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш фільтрували й очищали шляхом ВТРХ, елюючи сумішами вода/ацетонітрил/ТФК, і одержували необхідний продукт (20мг).

МС (ES): 585 (M⁺) для C₂₆H₃₄Cl₂N₄O₇

¹H ЯМР δ: 0,96 (s, 9H); 1,37 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 2,85 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 3,44 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 3,99 (m, 2H); 4,14 (m, 3H); 5,73 (s, 1H); 6,16 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 11,75 (s, 1H).

Приклад 149: 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-[2-(диметиламіно)стоксид]-N-метоксидізонікотинамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано для прикладу 8 з 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-[2-(диметиламіно)етоксид]ізонікотинової кислоти (приклад 139) кислоти й гідро хлориду О-метилгідроксиламіну.

МС (ES): 513 (M⁺) для C₂₂H₃₀Cl₂N₆O₄

¹H ЯМР δ: 1,56 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,85 (s, 6H); 3,08 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,52 (d, 2H); 4,54 (m, 2H); 6,34 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 11,85 (s, 1H); 11,98 (s, 1H).

Приклад 150: 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-[2-(пропінілокси)етоксид]ізонікотинова кислота

2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(2-гідроксидетокси)ізонікотинову кислоту (приклад 142) (199мг, 0,435ммоль) розчиняли в ДХМ (3мл). По краплях додавали пропаноліхлорид (37,83мкл, 0,435ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш

розводили EtOAc і промивали водою. Водну фазу екстрагували EtOAc, і об'єднану органічну фазу висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи необхідний продукт. Неочищений продукт розчиняли в ДМСО й очищали шляхом ВТРХ із оберненою фазою, елюючи сумішами вода/ацетонітрил/ТФК, і одержували необхідний продукт (35мг).

МС (ES): 513 (M⁺) для C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₆

¹H ЯМР δ: 1,01 (t, 3H); 1,57 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,31 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 4,44 (m, 2H); 6,40 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 12,17 (s, 1H); 13,62 (m, 1H).

Приклад 151: 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метоксид-6-(метилсульфоніл)ізонікотинамід

2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метоксид-6-(метилсульфоніл)ізонікотинамід (приклад 152) (90мг, 0,185ммоль) розчиняли в безводному ДХМ (5мл). Додавали mCPBA (32мг, 0,185ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Неочищену суміш розводили й промивали 10%-ним тіосульфатом натрію, водою, соляним розчином і висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Коричневе масло очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (11мг).

МС (ES) (M+H): 504 для C₁₉H₂₃Cl₂N₅O₅S

¹H ЯМР δ: 1,53 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 2,97 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,28 (m, 2H); 7,16 (d, 1H); 7,30 (s, 2H); 11,87 (s, 1H); 12,05 (s, 1H).

Приклад 152: 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метоксид-6-(метилсульфоніл)ізонікотинамід

Метил 2-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(метилсульфоніл)ізонікотинат (приклад 334; 200мг, 0,422ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (5мл) і обробляли 2 н. гідроксидом літію (10мл) при перемішуванні протягом 45 хвилин. Суміш охолоджували на льодяній бані й підкисляли за допомогою 1н. HCl. Водний розчин екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою, висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи похідне кислоти у вигляді коричневої твердої речовини (при РХМС виявлений пік 459). Цю кислоту (95мг, 0,207ммоль) піддавали реакції з гідрохлоридом метоксидіаміну (17,3мг, 0,207ммоль) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, одержуючи вказану в заголовку сполуку. (30мг).

МС (ES) (M+H): 488 для C₁₉H₂₃Cl₂N₅O₄S

¹H ЯМР δ: 1,58 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,12 (m, 1H); 4,29 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 11,96 (s, 1H); 12,17 (s, 1H)

Приклад 153: 2-хлор-6-(4-[[[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 44, з метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізонікотинату (приклад 333).

МС (ES) (M+H): 431 для C₁₇H₁₇Cl₃N₄O₃

¹H ЯМР δ: 1,64 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,46 (m, 2H); 4,40 (m, 1H); 4,55 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 12,13 (s, 1H); 14,06 (brs, 1H).

Приклад 154: 2-[2-((тріт-Бутоксикарбоніл)аміно)етокси]-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Гідрид натрію (0,097г, 4,02ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил 2-гідроксипропанамату (0,62мл, 4,02ммоль) у ТГФ при 0°C в атмосфері азоту. Цю суміш перемішували протягом 15 хвилин при 0°C і нагрівали до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6, 0,30г, 0,67ммоль) і отриману суміш перемішували всю ніч. Реакцію зупиняли водою (10мл) і ТГФ видаляли при зниженому тиску. Водний розчин підкисляли за допомогою 1N. HCl й екстрагували EtOAc. Об'єднаний екстракт промивали водою й соляним розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи коричневе масло, яке очищали шляхом напівпрепаративної ВРХ із оберненою фазою, елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК).

МС (ES) M⁺: 557 для C₂₃H₃₀Cl₂N₆O₆

¹H ЯМР δ: 1,36 (s, 9H); 1,53 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 4,09 (m, 1H); 4,24 (t, 2H); 4,53 (brs, 2H); 7,00 (t, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 11,96 (s, 1H).

Приклад 155-162

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 154, використовуючи як вихідну речовину комерційно доступні спирти й гідрид натрію, і здійснюючи взаємодію отриманих *in situ* алкоксидов з метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилатом (приклад 6). Комерційно доступні спирти наведені в таблиці нижче.

Приклад 155: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(2-метоксietокси)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 156: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[2-(метилтіо)стокси]піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 157: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(2-морфолін-4-ілетокси)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 158: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(2-гідроксietокси)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 159: 2-бутокс-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 160: 2-(2-Аміноетокси)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 161: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[2-(диметиламіно)етокси]піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 162: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[3-(диметиламіно)пропокси] піримідин-4-карбонова кислота

| Приклад | Спирт | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|-----------------------------|--|-----|
| 155 | 2-метокс-етанол | 1,54 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,62 (t, 2H); 4,08 (brs, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,37 (t, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,96 (s, 1H). | 472 |
| 156 | 2-(метилтіо)етанол | 1,53 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,82 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 4,09 (brs, 1H); 4,35 (m, 2H); 4,42 (t, 2H); 7,04 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 11,96 (s, 1H). | 468 |
| 157 | 2-морфолін-4-ілетанол | 1,52 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,20 (t, 2H); 3,56 (brs, 2H); 3,73 (brs, 2H); 3,94 (brs, 2H); 4,09 (brs, 2H); 4,35 (brs, 3H); 4,61 (brs, 4H); 7,10 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 12,01 (s, 1H). | 527 |
| 158 | етанол | 1,52 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,17 (t, 2H); 3,66 (t, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,26 (t, 2H); 4,35 (brs, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 11,95 (s, 1H). | 458 |
| 159 | бутан-1-ол | 0,92 (t, 3H); 1,39 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,22 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 4,28 (t, 2H); 4,45 (brs, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 11,97 (s, 1H). | 470 |
| 160 | 3-(диметиламіно)пропан-1-ол | 1,52 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 3,18 (m, 4H); 4,09 (m, 1H); 4,31 (t, 2H); 4,58 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,31 (d, 1H); 9,36 (brs, 1H); 11,98 (s, 1H). | 499 |
| 161 | 2-аміноетанол | 1,53 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,21 (m, 4H); 4,13 (m, 1H); 4,35 (brs, 2H); 4,43 (t, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,96 (brs, 2H); 11,96 (s, 1H). | 457 |
| 162 | 2-(диметиламіно)етанол | 1,52 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,85 (s, 6H); 3,21 (t, 2H); 3,49 (brs, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,33 (brs, 2H); 4,58 (m, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 9,88 (brs, 1H); 11,99 (s, 1H). | 485 |

Приклад 163: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[2-(метилсульфоніл)стокси]піримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 14, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[2-(метилтіо)етокси]піримідин-4-карбоніву кислоту (приклад 156).

МС (ES) M⁺: 520 для C₁₉H₂₃Cl₂N₅O₆S

¹H ЯМР δ: 1,54 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 3,14 (t, 2H); 3,55 (m, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,28 (m, 2H); 4,55 (t, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклади 164-168

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину відповідні похідні карбонових кислот і гідрохлорид метоксиламіну. Вихідні похідні карбонових кислот наведені в таблиці нижче.

Приклад 164: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(2-метоксіетокси)піримідин-4-карбоксамід

Приклад 165: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-[2-(метилтіо)стоксі]піримідин-4-карбоксамід

Приклад 166: 2-бутоксі-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Приклад 167: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[2-(диметиламіно)стоксі]-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Приклад 168: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(2-гідроксіетокси)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

| Приклад | ВР | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|--|---|-----|
| 164 | 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(2-метоксіетокси)піримідин-4-карбонова кислота (приклад 155) | 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,61 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,41 (t, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,84 (brs, 1H); 11,96 (s, 1H). | 501 |
| 165 | 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[2-(метилтіо)етокси]піримідин-4-карбонова кислота (приклад 156) | 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,81 (t, 2H); 3,17 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,44 (t, 2H); 6,97 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,84 (brs, 1H); 11,96 (s, 1H). | 517 |
| 166 | 2-бутоксі-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метоксипіримідин-4-карбонова кислота (приклад 159) | 0,92 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,17 (t, 2H); 3,66 (t, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,27 (t, 2H); 4,38 (brs, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,81 (brs, 1H); 11,96 (s, 1H). | 499 |
| 167 | 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[2-(диметиламіно)етокси]піримідин-4-карбонова кислота (приклад 161) | 1,50 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,19 (t, 2H); 3,69 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,65 (t, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 11,85 (s, 1H); 11,97 (s, 1H); 2H зникають під дією води | 514 |
| 168 | 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(2-гідроксіетокси)піримідин-4-карбонова кислота (приклад 158) | 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,17 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,68 (t, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,30 (t, 2H); 4,35 (m, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 11,81 (s, 1H); 11,95 (s, 1H) | 487 |

Приклад 169: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(2,3-дигідроксипропокси)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси]-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід (приклад 313; 0,60г, 1,08ммоль)

розчиняли в ТГФ/воді (4:1; 2,5мл) і охолоджували до 0°C. ТФК (0,1мл) додавали до розчину, що потім повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували всю ніч. Суміш нейтралізували концентрованим гідроксидом амонію й ТГФ видаляли у вакуумі. Суміш розводили водою (4мл), екстрагували ДХМ, і органічні шари висушували над сульфатом магнію. Суміш концентрували у вакуумі й неочищений продукт очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК) (33мг).

МС (ES) MH⁺: 517 для C₂₀H₂₆Cl₂N₆O₆

¹H ЯМР δ: 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 3,43 (d, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,17 (m, 2H); 4,30 (m, 2H); 4,35 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,81 (s, 1H); 11,96 (s, 1H).

Приклад 170: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-[2-(метилсульфоніл)стоксі]піримідин-4-карбоксамід

6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-[2-(метилтіо)етокси]піримідин-4-карбоксамід (приклад 165, 0,10г, 0,19ммоль) суспендували в ДХМ (5мл) і охолоджували до 0°C. Додавали мСРВА (0,067г, 0,387ммоль, 70%), потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 4 годин. Додатково додавали еквівалент мСРВА і суміш перемішували всю ніч. Додавали розчин сульфату натрію (5%, 3мл) і шари розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc й об'єднаний органічний екстракт висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали шляхом хроматографії із оберненою фазою, елюючи (від 20% до 75% ацетонітрилу у воді, 0,1% ТФК), і одержували вказану в заголовку сполуку (44мг).

МС (ES) MH⁺: 549 для C₂₀H₂₆Cl₂N₆O₆S

¹H ЯМР δ: 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,64 (t, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 11,86 (s, 1H); 11,95 (s, 1H).

Приклад 171: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(2-[(метилсульфоніл)аміно]етокси)піримідин-4-карбоксамід

Метансульфонілхлорид (0,032мл, 0,412ммоль) по краплях додавали до розчину 2-(2-аміноетокси)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксаміду (приклад 319, 0,20г, 0,412ммоль), ТЕА (0,11мл, 0,824ммоль) і ДМФА (3мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при 0°C, потім реакцію зупиняли за допомогою води. Водну фазу екстрагували EtOAc, промивали за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію, водою й соляним розчином. Її висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи коричневу тверду речовину, яку очищали шляхом ВРХ із оберненою фазою (від 30% до 35% ацетонітрилу у

воді, 0,1% ТФК), одержуючи вказану в заголовку сполуку (70мг).

МС (ES) MH^+ : 564 для $C_{20}H_{27}Cl_2N-AS$

1H ЯМР δ : 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 3,29 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,20 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,34 (t, 2H); 6,98 (s, 1H); 7,23 (m, 2H); 11,82 (s, 1H); 11,97 (s, 1H).

Приклад 172: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіримідин-4-карбонову кислоту (приклад 173) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES) MH^+ : 443 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_6O_4$

1H ЯМР δ : 1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,25 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 4,10 (m, 2H); 4,39 (br s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,24 (d, 1H); 11,97 (s, 1H); 12,11 (s, 1H); 1H під піком води.

Приклад 173: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 154, використовуючи як вихідну речовину 2-фурилметанол (комерційно доступний) і гідрид натрію, і здійснюючи взаємодію *in situ* утворених алкоксидів з метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилатом (приклад 6). Очищення неочищеної речовини шляхом ВТРХ із оберненою фазою приводило до гідролізу необхідного продукту з утворенням вказаної в заголовку сполуки.

МС (ES) MH^+ : 414 для $C_{16}H_{17}Cl_2N_5O_4$

1H ЯМР δ : 1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,26 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,49 (br s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,24 (d, 1H); 11,97 (s, 1H); 1H знаходиться під піком води.

Приклад 174: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-метоксипіримідин-4-карбонова кислота

Гідроксид літію (2M, 4мл) нагрівали до 40°C і додавали розчин метил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-метоксипіримідин-4-карбоксилату (приклад 315, 0,30г, 0,68ммоль) в MeOH. Температуру реакції підвищували до 60°C і суміш перемішували при цій температурі протягом 3 годин. MeOH видаляли, водний розчин охолоджували до 0°C і потім підкисляли за допомогою 1N. HCl. Осад збирали шляхом фільтрації з відсмоктуванням і промивали EtOAc, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,13г).

МС (ES) MH^+ : 428 для $C_{17}H_{19}Cl_2N_5O_4$

1H ЯМР δ : 1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,24 (t, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); 4,49 (d, 2H); 6,50 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,97 (s, 1H); 13,23 (s, 1H).

Приклад 175: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N,6-диметоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-метоксипіримідин-4-карбонову кислоту (приклад 174) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES) MH^+ : 457 для $C_{17}H_{19}Cl_2N_5O_4$

1H ЯМР δ : 1,51 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,11 (t, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,06 (m, 1H); 4,67 (brs, 2H); 6,45 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 11,83 (s, 1H); 11,96 (s, 1H).

Приклад 176: 2-(Бутилтіо)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Суспензію гідриду натрію (239,5мг, 9,98ммоль) у ТГФ (5мл) охолоджували до 0°C й обробляли розчином 1-бутантіолу (1,0г, 0,011 моль) у ТГФ (5мл). Реакційну суміш залишали повільно нагрітися до кімнатної температури. При концентруванні при зниженому тиску одержували білу тверду речовину (1,02г), що, приблизно, повинне являти собою натрієву сіль тіола. Метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6) (500мг, 1,12ммоль) і натрієву сіль тіолу (627мг, 5,6ммоль) об'єднували в ДМФА (12мл) і нагрівали при 90°C в атмосфері азоту протягом 1 години. При охолодженні до кімнатної температури, реакційний розчин розводили EtOAc і водою й потім підкисляли за допомогою 1N. HCl. Водну порцію екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні порції висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи коричневе масло. Деяка кількість неочищеної речовини очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 20-60% ацетонітрил/вода (0,1% ТФК), одержуючи сіль ТФК вказаної в заголовку сполуки (50мг).

МС (ES $^+$): 486,22, 488,22

1H ЯМР δ : 0,83 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,4 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,0 (t, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,04 (m, 2H); 4,27 (m, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,90 (s, 1H); протон карбонової кислоти не видно

Приклади 177-181

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 176, з комерційно доступних тіолів і гідриду натрію шляхом взаємодії натрієвої солі, утвореної *in situ*, з метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилатом (приклад 6). Релевантні тіоли наведені в таблиці нижче.

Приклад 177: 2-((2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)етил)тіо)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 178: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-((2,3-дигідроксипропіл)тіо)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 179: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(ізобутилтіо)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 180: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(ізопропілтіо)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 181: 2-(трет-Бутилтіо)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

| Приклад | Вихідна речовина | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|--|--|-----|
| 177 | трет-бутил-N-(2-меркаптоетил)карбоксат | 1,25 (m, 2H); 1,30 (s, 9H); 1,49 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,03 (m, 2H); 3,18 (m, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,27 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 11,91 (s, 1H); протон карбонової кислоти не видно | 571 |
| 178 | 3-меркапто-1,2-пропандіол | 1,48 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 2,91 (d, 2H); 2,96 (d, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,6 (m, 1H); 4,03 (m, 2H); 4,29 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 11,90 (s, 1H); протон карбонової кислоти не видно | 504 |
| 179 | 2-метил-1-пропантіол | 0,90 (d, 6H); 1,46 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,91 (d, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,7-4,3 (перекриття мультплетів, 4H); 7,00 (s, 1H); 7,17 (d, 1H); 11,90 (s, 1H); протон карбонової кислоти не видно | 484 |
| 180 | 2-пропантіол | 1,28 (d, 6H); 1,49 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 3,77 (m, 1H); 4,04 (m, 2H); 4,28 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 11,93 (s, 1H); протон карбонової кислоти не видно | 472 |
| 181 | трет-бутил меркаптан | 1,43 (m, 4H); 1,50 (s, 9H); 1,82 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,11 (m, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,24 (m, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,90 (s, 1H); протон карбонової кислоти не видно | 484 |

Приклади 182 - 185

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, шляхом сполучення кислот, наведених у таблиці нижче, з гідро хлоридом метоксиламіну.

Приклад 182: трет-бутил 2-((4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-((метоксиаміно)карбоніл)піримідин-2-іл)тіо)етилкарбамат

Приклад 183: 2-(Бутилтіо)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Приклад 184: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(ізопропілтіо)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Приклад 185: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-((2-гідроксіетил)тіо)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

| Приклад | Кислота | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|--|---|-----|
| 182 | 2-((2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)тіо)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота (приклад 177) | 1,38 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,60 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 4,39 (m, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,3 (перекриття тринітету й дублету, 2H); 11,85 (s, 1H); 12,03 (s, 1H) | 600 |
| 183 | 2-(бутилтіо)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота (приклад 176) | 0,81 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,57 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,01 (s, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 11,68 (s, 1H); 11,90 (s, 1H) | 513 |
| 184 | 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(ізопропілтіо)піримідин-4-карбонова кислота (приклад 180) | 1,27 (d, 6H); 1,48 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,12 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,03 (m, 2H); 4,27 (m, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 11,68 (bvs, 1H); 11,90 (s, 1H) | 501 |
| 185 | 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-((2-гідроксіетил)тіо)піримідин-4-карбонова кислота (приклад 16) | 1,44 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,1-3,16 (перекриття тринітету й мультплетів, 4H); 3,55 (s, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,26 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 11,67 (s, 1H); 11,90 (s, 1H) | 501 |

Приклади 186 - 189

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 10, шляхом окислювання тіоефірів, наведених у таблиці вище, з mCPBA.

Приклад 186: трет-бутил 2-((4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-((метоксиаміно)карбоніл)піримідин-2-іл)сульфоніл)етилкарбамат

Приклад 187: 2-(Бутилсульфоніл)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Приклад 188: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(ізопропілсульфоніл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Приклад 189: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-((2-гідроксіетил)сульфоніл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

| Приклад | Вихідна речовина | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|------------------|--|-----|
| 186 | Приклад 182 | 1,11 (t, 2H); 1,30 (s, 9H); 1,53 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,22 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,58 (m, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 11,89 (s, 1H); 11,92 (s, 1H) | 634 |
| 187 | Приклад 183 | 0,81 (t, 3H); 1,37 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,2 (m, 2H); 3,6 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,39 (s, 1H); 11,91 (s, 1H); 11,97 (s, 1H) | 545 |
| 188 | Приклад 184 | 1,16 (d, 6H); 1,53 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,24 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,39 (s, 1H); 11,91 (s, 1H); 11,95 (s, 1H) | 531 |
| 189 | Приклад 185 | 1,49 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,23 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,76 (t, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,60 (m, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 11,67 (s, 1H); 11,91 (s, 1H); 11,96 (s, 1H) | 535 |

Приклад 190: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(ізопропілтіо)піримідин-4-карбоксамід

6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(ізопропілтіо)піримідин-4-карбонову кислоту (приклад 180; 200мг, 0,423ммоль), розчин аміаку (2Мб MeOH, 0,43мл, 0,846ммоль), ТЕА (0,06мл, 0,423ммоль) і НАТУ (161мг, 0,42ммоль) об'єднували у ДМФА (3мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розводили EtOAc і водою, і органічну частину послідовно промивали 1 н. HCl, насиченим бікарбонатом натрію й соляним розчином. Органічну частину висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували, одержуючи не зовсім білу тверду речовину (312мг). Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 40-70% ацетонітрил/вода (0,1% ТФК) протягом 14 хвилин, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES⁺): 469,06, 471,18

¹H ЯМР δ: 1,27 (d, 6H); 1,49 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,12 (m, 2H); 3,86 (m, 3H); 4,04 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 191: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-піролідин-1-ілпіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-піролідин-1-ілпіримідин-4-карбонову кислоту (приклад 335) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES⁺): 494,67, 496,66

¹H ЯМР δ: 1,49 (m, 2H); 1,85 (m, 6H); 2,11 (s, 3H); 3,17 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,7 (m, 4H); 4,04 (m, 2H); 4,28 (m, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,17 (d, 1H); 11,86 (s, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 192: 3,4-дихлор-N-{1-[2-хлор-6-(гідразінокарбоніл)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6) (500мг, 1,12ммоль), гідразин (0,035мл, 1,12ммоль) і ТЕА (0,16мл, 1,12ммоль) об'єднували в ДМФА (3мл) і перемішували при кімнатній температурі. Протягом 1,5 години утворювався білий осад. Реакційну суміш додатково перемішували протягом 30 хвилин, і потім осад збирали шляхом фільтрації з відсмоктуванням, одержуючи 377мг вказаної в заголовку сполуки. 100мг Неочищеної речовини очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 40 - 70% ацетонітрил/вода (0,1% ТФК) протягом 14 хвилин, одержуючи 23мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ES⁺): 446,21, 448,20

¹H ЯМР δ: 1,47 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,1 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,18 (s, 1H); 9,85 (m, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 193: N-аліл-2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксамід

Метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6) (100мг, 0,224ммоль) у безводному ТГФ (3мл) піддавали реакції з аліламіном (0,025мл, 0,336ммоль), трет-бутоксидом натрію (32,29мг, 0,336ммоль), комплексом Pd(Dppf)₂Cl₂- ДХМ (9,14мг, 0,0112ммоль) і Dppf (18,61мг, 0,0336ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували, одержуючи рудувату тверду речовину. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 35-75% ацетонітрил/вода (0,1% ТФК), одержуючи 12мг ясно-коричневої твердої речовини.

МС (ES⁺): 471,47

¹H ЯМР δ: 1,47 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,79 (t, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,3 (m, 1H); 5,02 (t, 2H); 5,8 (m, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,24 (s, 1H); 8,7 (t, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 194: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-піперазин-1-ілпіримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 310, використовуючи як вихідну речовину метилу 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-піперазин-1-ілпіримідин-4-карбоксилат (приклад 317) і 2 н. гідроксид літію.

МС (ES⁺): 480,29, 482,28

¹H ЯМР δ: 1,41 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,08 (m, 4H); 3,75 (m, 4H); 4,01 (m, 2H); 4,23 (m, 2H); 4,48 (m, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 8,71 (m, 1H); 11,92 (s, 1H); протон карбонової кислоти не видно

Приклад 195: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метокси-2-піперазин-1-ілпіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в

прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-піперазин-1-ілпіримідин-4-карбонову кислоту (приклад 194) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES⁺): 509,70, 511,67

¹Н ЯМР δ: 1,41 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,06 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 3,75-4,0 (перекривання мультиплетів, 6H); 4,23 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 8,75 (m, 1H); 11,69 (s, 1H); 11,93 (s, 1H)

Приклад 196: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 310, використовуючи як вихідну речовину метилу 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 318) і н. гідроксид літію.

МС (ES⁺): 494,31, 496,3

¹Н ЯМР δ: 1,44 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); -2,4 (s, 3H); 3,17 (m, 4H); 3,6-4,1 (перекривання мультиплетів, 8H); 4,38 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 197: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-карбонову кислоту (приклад 196) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES⁺): 523,72, 525,65

¹Н ЯМР δ: 1,44 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,76 (s, 3H); 2,94 (m, 2H); 3,06 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,63 (s, 3H); 3,9 (m, 2H); 4,23 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,77 (m, 2H); 6,64 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 11,71 (s, 1H); 11,92 (s, 1H)

Приклад 198: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(етилсульфоніл)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 10, використовуючи як вихідну речовину 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(етилтіо)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід (приклад 203) і mCPBA.

МС (ES⁺): 517,62, 519,61

¹Н ЯМР δ: 1,13 (t, 3H); 1,44 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 3,41 (q, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 11,92 (s, 1H); 12,16 (s, 1H)

Приклад 199: 3,4-дихлор-N-[1-(2-хлор-6-ціанопіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Маточний розчин поліфосфату триметилсилілу (отриманого згідно із Yokoyma, Masataka; Yosliida, Sayaka; Imamoto, Tsuneo. [Synthesis, 1982, 7, 591-592]) одержували шляхом об'єднання P₂O₅ (10г) і гексаметилдисилоксану (25мл) у безводному толуолі (50мл) і нагрівання суміші при 80°C доти, поки розчин не ставав прозорим (приблизно 45 хвилин). 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксамід (приклад 37, 2,1г, 4,8ммоль) піддавали реакції з поліфосфатом триметилсилілу (80мл), і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин, після цього реакція здійснювалася приблизно на 50%. Не спостерігали подальшого здійснення реакції після додаткового додавання поліфосфату триметилсилілу й реакційну суміш залишали перемішуватися додатково протягом 2,5 днів. При охолодженні до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до видалення більшості розчинників. Рідину, яка залишилася, розтирали в порошок з EtOAc і водою до утворення коричневого осаду, який переважно являє собою амідний попередник. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Близько 20мг очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 35-75% ацетонітрил/вода (0,1% ТФК), тоді як іншу частину використовували без додаткового очищення.

МС (ES⁺): 436,17, 438,16

¹Н ЯМР δ: 1,51 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,43 (m, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,64 (s, 1H); 11,93 (s, 1H)

Приклад 200: N-1-[(Z)-Аміно(гідроксиіміно)метил]-2-хлорпіримідин-4-іл]піперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

3,4-дихлор-N-[1-(2-хлор-6-ціанопіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід (приклад 199, 150мг, 0,36ммоль), гідрохлорид гідроксиламіну (25мг, 0,36ммоль) і TEA (0,05мл, 0,36ммоль) об'єднували в MeOH (5мл), і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc і промивали водою. Водну порцію екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні порції висушували (сульфат натрію), фільтрували й концентрували, одержуючи ясно-жовту тверду речовину. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВТРХ із використанням градієнта 35-75% ацетонітрил/вода (0,1% ТФК), одержуючи 53мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ES⁺): 446,06, 448,05

¹Н ЯМР δ: 1,50 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,16 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 10,36 (brs, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 201: Метил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(етилтіо)піримідин-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в

прикладі 9, шляхом сполучення метил 2-хлор-6-(етилтіо)піримідин-4-карбоксилату (проміжна сполука 96) з гідрохлоридом 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1).

МС (ESP): 472,56 (M+H) для $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_3S$
 1H ЯМР δ : 1,31 (t, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,90 (d, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,05-3,25 (m, 4H); 3,83 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,57 (d, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 12,0 (s, 1H).

Приклад 202: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(етилтіо)піримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували з метил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(етилтіо)піримідин-4-карбоксилату (приклад 201) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31.

МС (ESP): 458,2 (M+H) для $C_{18}H_{21}Cl_2N_5O_3S$
 1H ЯМР δ : 1,25 (t, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,85 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,03-3,20 (m, 4H); 4,05 (m, 1H); 4,20 (br s, 1H); 4,54 (d, 2H); 6,86 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 203: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(етилтіо)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(етилтіо)піримідин-4-карбонову кислоту (приклад 202) і гідрохлорид метоксиаміну.

МС (ESP): 487,5 (M+H) для $C_{19}H_{24}Cl_2N_6O_3S$
 1H ЯМР δ : 1,24 (t, 3H); 1,46 (m, 2H); 1,82 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,02-3,11 (m, 4H); 3,62 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,60 (d, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 11,83 (s, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 204: 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбоксамід

Розчин метансульфонаміду (40мг, 0,44ммоль) і ДМФА (0,5мл) додавали до суспензії гідриду натрію (95%) (11мг, 0,44ммоль) і ДМФА (0,5мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. По краплях до суміші додавали розчин метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилату (приклад 6, 47мг, 0,11ммоль) у ДМФА (1мл) протягом 5 хвилин. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі й протягом 3 годин при 60°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 10-90%), одержуючи вказану в заголовку сполуку (14мг).

МС (ESP): 507,3 (M+H) для $C_{17}H_{19}Cl_3N_6O_4S$
 1H ЯМР δ : 1,49 (m, 2H); 1,86 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 3,29 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,60-4,80 (br s, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 11,91 (s, 1H).

Приклад 205: 2-бутил-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

(6-{4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-2-бутилпіримідин-4-карбонову кислоту) (проміжна сполука 100) піддавали реакції з 4 н. HCl/діоксаном, як описано для проміжної сполуки 70. Отриману хлористоводневу сіль, хлористоводневу сіль 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-бутилпіримідин-4-карбонової кислоти піддавали сполученню з 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоною кислотою (проміжна сполука 3) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 29, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

МС (ES) (M+H): 454 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_3$
 1H ЯМР δ : 0,95 (t, 3H); 1,36 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,80 (m, 2H); 3,36 (b, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,52 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 12,01 (s, 1H)

Приклади 206-208

Наступні сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 29, з 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоною кислоти (проміжна сполука 3) і вказаних вихідних речовин.

Приклад 206: 2-циклопропіл-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

Приклад 207: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонова кислота

Приклад 208: 2-трет-бутил-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)піримідин-4-карбонова кислота

| Приклад | Вихідна речовина | 1H ЯМР δ | m/z |
|---------|---|---|-----|
| 206 | гідрохлорид 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-циклопропіл піримідин-4-карбонової кислоти (проміжна сполука 172) | 1,22 (m, 4H); 1,65 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,71 (s, 3H); 3,36 (m, 4H); 3,93 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 11,97 (s, 1H) | 438 |
| 207 | гідрохлорид 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-ізопропіл піримідин-4-карбонової кислоти (проміжна сполука 173) | 1,29 (d, 6H); 1,66 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 3,31 (m, 1H); 3,54 (m, 2H); 4,26 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 12,12 (s, 1H) | 440 |
| 208 | гідрохлорид 6-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-трет-бутил піримідин-4-карбонової кислоти (проміжна сполука 174) | 1,29 (s, 9H); 1,58 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 12,02 (s, 1H) | 454 |

Приклад 209-217

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного для одержання N-{1-[6-аміно-2-(метилсульфаніл)-4-піримідиніл]-4-піперидиніл}-3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксаміду (приклад 118), використовуючи як вихідну речовину 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3) і проміжні сполуки, вказані в таблиці нижче.

Приклад 209: Метил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)тіофен-2-карбоксилат

Приклад 210: Метил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-фуроат

Приклад 211: Метил 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)бензоат

Приклад 212: Метил 3-бром-5-(4-ІІЗ,4-дмиор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)бензоат

Приклад 213: Етил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)нікотинат

Приклад 214: Метил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)нікотинат

Приклад 215: Метил 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат

Приклад 216: Метил 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-морфолін-4-ілбензоат

Приклад 217: Метил 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоат

| Приклад | Вихідна речовина | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|----------------------|---|-----|
| 209 | Проміжна сполука 110 | 1,65-1,78 (m, 2H); 1,91-1,95 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 3,11-3,19 (m, 2H); 3,62-3,67 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 11,98 (s, 1H). | 416 |
| 210 | Проміжна сполука 111 | 1,56-1,67 (m, 2H); 1,87-1,96 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 3,67-3,71 (m, 5H); 3,98 (m, 1H); 5,5 (d, 1H); 7,25-7,29 (m, 2H); 11,96 (s, 1H). | 400 |
| 211 | Проміжна сполука 112 | 1,61-1,71 (m, 2H); 1,90-1,94 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,94 (t, 2H); 3,70-3,75 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 7,23-7,70 (m, 5H); 11,96 (s, 1H). | 410 |
| 212 | Проміжна сполука 113 | 1,57-1,68 (m, 2H); 1,87-1,91 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,99 (t, 2H); 3,76-3,80 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,38-7,43 (m, 3H); 11,9 (s, 1H). | 489 |
| 213 | Проміжна сполука 114 | 1,33 (t, 3H); 1,57-1,73 (m, 2H); 2,08-2,12 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,94-3,03 (m, 2H); 3,62-3,66 (m, 2H); 4,09 (m, 1H); 4,32 (q, 2H); 6,52 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,26 (s, 1H). | 425 |
| 214 | Проміжна сполука 115 | 1,59-1,72 (m, 2H); 1,90-1,93 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,80-3,85 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,99 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 11,96 (s, 1H). | 411 |
| 215 | Проміжна сполука 116 | 1,48-1,59 (m, 2H); 1,87-1,90 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,27-4,32 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,68 (t, 1H); 12,09 (s, 1H). | 411 |
| 216 | Проміжна сполука 117 | 1,63 (m, 2H); 1,88 (d, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,88 (t, 2H); 3,04-3,19 (m, 4H); 3,62-3,76 (m, 6H); 3,80 (s, 3H); 3,86-3,99 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 11,94 (s, 1H). | 495 |



Приклад 218: Етил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Гідрохлорид 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1; 0,500г, 2,00ммоль), етил 2-бром-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат (0,625г, 2,00ммоль) і бікарбонат натрію (0,336г, 2,00ммоль) перемішували в ДМФА (5мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 (С протягом ночі. Розчин розводили шляхом додавання води й отримані шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc (3×), і органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Гексани додавали до неочищеної речовини, і осад фільтрували й промивали EtOAc, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (0,273г).

МС (ESP): 445 (MH⁺) для C₁₈H₂₂Cl₂N₄O₃S

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,32 (t, 3H); 1,62-1,72 (m, 2H); 2,12 (dd, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 3,27 (dt, 2H); 4,11 (d, 2H); 4,13-4,33 (m, 3H); 6,57 (d, 1H); 9,41 (bra, 1H).

Приклади 219 й 220

Наступний приклад одержували за допомогою загальної методики із прикладу 218, використовуючи гідрохлорид 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1) і підходящий галогенід.

Приклад 219: Етил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилат

Приклад 220: 3,4-дихлор-N-{1-[5-(етилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]піперидин-4-іл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

| Приклад | Галогенід | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|--|--|-----|
| 219 | етил 5-хлор-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилат | 1,29 (t, 3H); 1,73 (m, 2H); 1,93 (d, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,31-3,45 (схований піком H ₂ O, 2H); 3,59 (d, 2H); 4,00-4,16 (m, 1H); 4,34 (q, 2H); 7,28 (d, 1H); 11,95 (bra, 1H). | 418 |
| 220 | 2-бром-5-(етилтіо)-1,3,4-тіадіазол (проміжна сполука 67) | 1,29 (t, 3H); 1,66 (m, 2H); 1,88 (d, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,09-3,28 (перекривання з піком H ₂ O, 2H); 3,77 (d, 2H); 3,91-4,14 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 11,93 (bra, 1H). | 420 |

Приклади 221 й 222;

Сульфоксидне й сульфонове похідні 3,4-дихлор-N-{1-[5-(етилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]піперидин-4-іл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксаміду

3,4-дихлор-N-{1-[5-(етилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]піперидин-4-іл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід (приклад 220; 2,873г, 6,80ммоль) перемішували в ДХМ (42мл) і охолоджували до -15°C. Додавали mCPBA (2,51г, 10,2ммоль), і реакційну суміш перемішували при -15 (С протягом 1 години, потім нагрівали до кімнатної температури. Жовту суміш промивали 5%-ним тіосульфатом натрію (3×), 50%-ним бікарбонатом натрію (1×) і соляним розчином (1×), висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи суміш продуктів. Жовту тверду речовину додатково очищали шляхом

напівпрепаративної ВТРХ (буфер ацетонітрил/вода (20:80 (95:5)), одержуючи пік 1 у вигляді сульфоксиду (0,040г) і пік 2 у вигляді сульфону (0,025г).

Приклад 221: 3,4-дихлор-N-{1-[5-(етилсульфініл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]піперидин-4-іл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбокеамід

МС (ESP): 436 (MH⁺) для C₁₅H₁₉Cl₂N₅O₂S₂
¹H ЯМР δ: 1,17 (t, 3H); 1,69 (m, 2H); 1,92 (dd, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,07-3,25 (m, 2H); 3,36-3,54 (m, 2H); 3,82-3,98 (m, 2H); 3,98-4,14 (m, 1H); 7,28 (d, 1H); 11,96 (s, 1H).

Приклад 222: 3,4-дихлор-N-{1-[5-(етилсульфоніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]піперидин-4-іл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

МС (ESP): 452 (MH⁺) для C₁₅H₁₉Cl₂N₅O₃S₂
¹H ЯМР δ: 1,23 (t, 3H); 1,70 (m, 2H); 1,93 (dd, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,44 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 3,93 (d, 2H); 4,01-4,19 (brs, 1H); 7,28 (d, 1H); 11,97 (s, 1H).

Приклад 223: 5-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбонова кислота

Етил 5-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилат (приклад 219; 0,530г, 1,2ммоль) і гідроксид літію (0,117г, 4,9ммоль) перемішували в діоксані (5мл) і водою (0,5мл) і нагрівали до 50°C протягом тридцяти хвилин. Розчин підкисляли (рН4) за допомогою 1н. HCl, що приводило до утворення осаду. Тверді речовини збирали й очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,025г).

МС (ESP): 404 (MH⁺) для C₁₄H₁₅Cl₂N₅O₃S
¹H ЯМР δ: 1,62 (d, 2H); 1,86 (d, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,11-3,27 (m, 2H); 3,78 (d, 2H); 3,93-4,08 (m, 1H); 7,55 (d, 1H).

Приклад 224: 3,4-дихлор-5-метил-N-[1-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-1Н-пірол-2-карбоксамід

5-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбонову кислоту (приклад 223; 0,250г, 0,60ммоль) перемішували в 10г ацетату амонію (рН8) (15мл) і ацетонітрилі (15мл) всю ніч. Суміш концентрували, потім залишок перемішували в ацетонітрилі й фільтрували. Тверду речовину розчиняли в ДМСО й очищали за допомогою напівпрепаративної ВТРХ (10% ацетат амонію:вода/ацетонітрил (20:80-95:5)), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,092г).

МС (ESP): 360 (MH⁺) для C₁₃H₁₅Cl₂N₅OС
¹H ЯМР δ: 1,56-1,71 (m, 2H); 1,87 (d, 1H); 2,14 (s, 3H); 3,11-3,51 (overlapping with H₂O peak, 2H); 3,84 (d, 2H); 3,89-4,09 (m, 1H); 7,97 (brs, 1H); 8,79 (s, 1H).

Приклад 225: 4-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота

трет-бутл 4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-карбоксилат (проміжна сполука 2) (280мг, 0,74ммоль) суспендували в 5мл 4,0М HCl у діоксані й перемішували протягом 2 годин, потім упарювали у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину,

яку розчиняли в 20мл ДМФА. Додавали 4-бромхінолін-2-карбонову кислоту (188мг, 0,74ммоль) (отриману за допомогою методики [Y Kato, і ін., Tetrahedron Lett 2001, 42: 4849-51]), і бікарбонат натрію (554мг, 6,6ммоль) і отриманий розчин нагрівали в атмосфері азоту при перемішуванні протягом 20 годин. При охолодженні до температури навколишнього середовища, реакційну суміш розводили 25мл водою, доводили до рН4 за допомогою концентрованої HCl, фільтрували й фільтрат екстрагували хлорформом (2×25мл). Об'єднаний органічний екстракт висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі до жовтої твердої речовини, яку суспендували в 10мл MeOH і збирали шляхом фільтрації з відсмоктуванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (64мг).

т.р. 254-256°C.

МС (ES): 448,10/450,10 (MH⁺) для C₂₁H₂₀Cl₂N₄O₃

¹H ЯМР δ: 1,73 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 3,03 (m, 2H); 3,0-3,5 (br m, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 11,82 (s, 1H).

Приклад 226: 3-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)ізоксазол-5-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, описаної в прикладі 1, з 182мг (0,5ммоль) гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1) і 103мг (0,54ммоль) 3-бромізоксазол-5-карбонової кислоти (проміжна сполука 120), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, (65мг).

т.р. 232-234°C (EtOAc).

МС (ES): 343,19/345,24 (M-CO₂) MW 387,23 для C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₄

¹H ЯМР δ: 1,52 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,91 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,11 (d, 1H, J=6,0 Гц); 4,26 (m, 1H); 7,29 (d, 1H, J=6,0 Гц); 12,03 (s, 1H).

Приклад 227: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Метил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 320, 250мг, 0,60ммоль) розчиняли в ТГФ (3мл). Додавали 2н. розчин гідроксиду літію у воді (3мл, 6,00ммоль) і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури й підкисляли за допомогою 10%-ного розчину HCl. Суміш екстрагували EtOAc й органічний шар два рази промивали водою, висушували над сульфатом натрію й концентрували, одержуючи необхідний продукт. Неочищену речовину розчиняли в ДМФА й очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із оберненою фазою, елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК). Необхідну фракцію збирали й концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (28мг).

МС (ES) 403 (MH⁺) для C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₃S

^1H ЯМР δ : 1,13 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 4,14 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 11,97 (s, 1H); 12,64 (s, 1H).

Приклад 228: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 227, з етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (приклад 336).

МС (ES): 403 (MH^+) для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,44 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 2,93 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,80 (m, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 11,74 (s, 1H).

Приклад 229: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-1,3-тіазол-5-карбоксамід

2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (приклад 227, 100мг, 0,25ммоль) піддавали реакції з гідрохлоридом метоксиламіну відповідно до методики, описаної в прикладі 8, одержуючи вказану в заголовку сполуку (30мг).

МС (ES): 432 (MH^+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,54 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 3,24 (m, 2H); 3,57 (brs, 4H); 3,86 (m, 2H); 4,02 (m, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 11,47 (s, 1H); 11,86 (s, 1H).

Приклад 230: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-метокси-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 229, використовуючи як вихідну речовину 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (приклад 228).

МС (ES): 432 (MH^+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,54 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 3,04 (m, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,79 (m, 2H); 3,93 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 11,24 (s, 1H); 11,84 (s, 1H).

Приклад 231: 3,4-дихлор-N-[1-[5-(гідразінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (приклад 227, 100мг, 0,240ммоль) розчиняли в ДМФА (1мл) і гідразин (500мкл, 16,0ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш фільтрували й очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із оберненою фазою, елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК)(36мг).

МС (ES): 417 (MH^+) для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,62 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,29 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 9,92 (brs, 1H); 11,97 (s, 1H)

Приклад 232: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-N-(метилсульфоніл)-1,3-тіазол-5-карбоксамід

2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (приклад 227; 0,160г, 0,397ммоль) суспендували в толуолі (3мл) і по краплях додавали тіонилхлорид (0,288мл, 3,97ммоль) при кімнатній температурі. Розчин нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Надлишок тіонилхлориду й толуолу видаляли у вакуумі. Утворений осад розчиняли в діоксані й додавали метансульфонамід (0,075г, 0,794ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 0,5 години, після цього додавали DBU (0,119мл, 0,794ммоль). Суміш перемішували додатково протягом 1 години при кімнатній температурі, підкисляли за допомогою 10%-ного розчину HCl. Суміш екстрагували EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі.

Неочищену суміш розчиняли в ДМСО й очищали шляхом ВТРХ із оберненою фазою, елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК), і одержували необхідний продукт. (15мг).

МС (ES): 480 (MH^+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$

^1H ЯМР δ : 1,58 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,32 (m, 5H); 3,94 (m, 2H); 4,09 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 11,92 (brs, 1H); 11,98 (s, 1H)

Приклад 233: 3,4-дихлор-5-метил-N-[1-[5-(1H-тетразол-5-іл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід

До розчину 3,4-дихлор-N-[1-(5-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 321, 0,100г, 0,26ммоль) у ДМФА (3мл) додавали азид натрію (0,169г, 2,60ммоль), потім додавали хлорид амонію (0,139г, 2,60ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували й очищали шляхом ВТРХ із оберненою фазою, елюючи ацетонітрилом/водою (0,1% ТФК) (0,025г).

МС (ES): 427 (MH^+) для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,60 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,27 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 4,01 (m, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 11,91 (s, 1H)

Приклад 234: 3,4-дихлор-5-метил-N-[1-[5-(1H-тетразол-5-іл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 233, з 3,4-дихлор-N-[1-(4-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 337).

МС (ES): 427 (MH^+) для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}\text{S}$

^1H ЯМР δ : 1,61 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 3,90 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,59 (s, 1H); 11,92 (s, 1H)

Приклад 235: N-(1-[4-[(Z)-Аміно(гідроксііміно)метил]-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

До розчину 3,4-дихлор-N-[1-(5-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 321, 0,100г, 0,26ммоль) в MeOH (2мл) додавали TEA (50мкл, 0,26ммоль)

потім додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,0182г, 0,26ммоль) і обробляли, як описано в прикладі 47, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,049г).

МС (ES): 417 (MH⁺) для C₁₅H₁₈Cl₂N₆O₂S

¹H ЯМР δ: 1,63 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,88 (s, 1H); 10,46 (s, 1H); 11,98 (s, 1H)

Приклад 236: N-(1-{4-[(E)-Аміно(гідроксиіміно)метил]-1,3-тіазол-2-іл}піперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 235, з 3,4-дихлор-N-[1-(4-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 337).

МС (ES): 417 (MH⁺) для C₁₅H₁₈Cl₂N₆O₂S

¹H ЯМР δ: 1,62 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,18 (b, 3H); 3,23 (m, 2H); 3,94 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 8,84 (brs, 2H); 11,11 (s, 1H); 12,00 (s, 1H)

Приклад 237: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31, з етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (приклад 138).

МС (ES) MH⁺: 433 для C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₄S

¹H ЯМР δ: 1,59-1,67 (m, 1H); 1,89-1,93 (d, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,23-3,29 (t, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,23-3,29 (t, 2H); 3,91 (d, 2H); 4,07 (brs, 1H); 4,58 (s, 2H); 7,28-7,30 (d, 1H); 11,98 (s, 1H).

Приклад 238: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-[(2-метоксіетокси)метил]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 129, використовуючи як вихідну речовину етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-[(2-метоксіетокси)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилат гідрохлорид (проміжна сполука 126) і 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3). Складноефірний продукт піддавали гідролізу, використовуючи LiOH/ТГФ при 65°C.

МС (ES) (M+H): 493 для C₁₉H₂₄Cl₂N₄O₅S

¹H ЯМР δ: 1,71 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,22 (s, 3H); 3,44 (b, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,94 (m, 2H); 4,07-4,29 (m, 2H); 4,52 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 12,03 (s, 1H)

Приклади 239-241

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 238, використовуючи 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3) і вихідні речовини, наведені в таблиці нижче.

Приклад 239: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Приклад 240: 4-бутил-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Приклад 241: 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

| Приклад | ВР | ¹ H ЯМР δ | m/z |
|---------|---|--|----------|
| 239 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат хлористоводнева сіль (проміжна сполука 78) | 1,71 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,06 (b, 2H); 3,93 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 11,33 (s, 1H); 13,43 (b, 1H) | 471 |
| 240 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат гідрохлорид (проміжна сполука 79) | 1,42 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 3,09 (m, 5H); 3,67 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 7,08 (d, 1H); 11,74 (s, 1H); 12,54 (s, 1H) | 447, 451 |
| 241 | Етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-бутил-1,3-тіазол-5-карбоксилат хлористоводнева сіль (проміжна сполука 80) | 1,29 (s, 9H); 1,58 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 12,02 (s, 1H) | 459 |

Приклад 242: 4-[(Ацетилокси)метил]-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (приклад 237; 100мг, 0,23ммоль) розчиняли в піридині (2мл) і охолоджували до 0°C. Додавали оцтовий ангідрид (21,8мкл, 0,230ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розводили EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (40мг).

МС (ES) MH⁺: 477 для C₁₈H₂₀Cl₂N₄O₅S

¹H ЯМР δ: 1,60-1,63 (m, 2H); 1,86-1,91 (m, 4H); 2,03 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,16-3,24 (t, 2H); 3,83-3,87 (d, 2H); 4,02-4,03 (s, 1H); 5,25 (d, 1H).

Приклад 243: 4-[(Бутирилокси)метил]-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 242, з 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-ш)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-(гідроксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоною кислоти (приклад 237) і бутаноевого ангідриду.

МС (ES) MH⁺: 503 для C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₅S

¹H ЯМР δ: 0,88-0,92 (t, 3H); 1,54-1,59 (m, 2H); 1,61-1,67 (m, 2H); 1,89-1,92 (d, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,30-2,33 (t, 2H); 3,25-3,31 (t, 2H); 3,89-3,92 (d, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,27-7,29 (d, 1H); 11,98 (s, 1H); 12,84 (s, 1H).

Приклад 244: 4-[[2-карбоксібенозіл]аміно]метил]-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-іл)-4-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 277; 194мг, 0,32ммоль) у безводному ТГФ (2мл) додавали 2н. LiOH (0,82мл). Суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 4 годин. Суміш підкисляли до pH3 й осад, який утворювався, розводили водою й екстрагували EtOAc, висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (160мг).

МС (ES) MH⁺: 580 для C₂₄H₂₃Cl₂N₅O₆S

¹H ЯМР δ: 1,71-1,73 (d, 2H); 1,96-1,99 (d, 2H); 2,23 (s, 3H); 3,23 (s, 1H); 3,31-3,37 (brs, 3H); 4,01-4,03 (d, 2H); 4,13 (m, 1H); 4,67 (s, 2H); 7,37-7,39 (d, 1H); 7,54-7,69 (m, 3H); 7,76-7,78 (d, 1H); 12,06 (s, 1H); 12,88 (s, 1H).

Приклад 245: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-((1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)метил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

4-((2-Карбоксибензоїл)аміно)метил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (приклад 244; 100мг; 0,17ммоль) перемішували з 4н. HCl/діоксаном (3мл) при кімнатній температурі протягом 8 годин. Суміш концентрували у вакуумі й отриману тверду речовину очищали за допомогою ВТРХ із оберненою фазою, елюючи буферною сумішшю вода/ацетонітрил/ацетат амонію, і одержували вказану в заголовку сполуку (31мг).

МС (ES) MH⁺: 564 для C₂₄H₂₁Cl₂N₅O₅S

¹H ЯМР δ: 1,55-1,60 (m, 2H); 1,79-1,81 (d, 2H); 2,29 (s, 3H); 3,03-3,08 (t, 2H); 3,61-3,64 (d, 2H); 3,98-3,99 (m, 1H); 5,13 (s, 2H); 7,88-7,89 (d, 1H); 7,94-8,01 (m, 4H).

Приклад 246: Етил 4-(амінометил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Етил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-((1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)метил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 277; 1,43г, 2,42ммоль) в EtOH (10мл) додавали гідрат гідразину (0,174мл; 3,63ммоль) і нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі, розводили ДХМ і підкисляли за допомогою 10%-ної HCl, промивали H₂O. Осад фільтрували й висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (600мг).

МС (ES) MH⁺: 461 для C₁₈H₂₂Cl₂N₅O₃S

Приклад 247: 4-(Амінометил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31, з етил 4-(амінометил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (приклад 246) і LiOH/ТГФ.

МС (ES) MH⁺: 434 для C₁₆H₁₉Cl₂N₅O₃S

¹H ЯМР δ: 1,42-1,57 (d, 2H); 1,63 (s, 6H); 1,75-1,83 (d, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,03-3,10 (t, 2H); 3,74-3,79 (m, 4H); 3,93 (m, 1H); 8,22 (d, 1H); 9,32 (brs, 1H)

Приклад 248: 4-((Аміно(іміно)метил)аміно)метил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

іл)карбоніл)аміно}піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Етил 4-(амінометил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 246) (300мг, 0,652ммоль) розчиняли в NMP (2мл). Додавали ди-трет-бутил [(Z)-1H-піразол-1-ілметиліліден] біскарбамат (1,01г, 3,26ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин (РХМС: 702, 705). Додавали 4н. HCl/діоксан (10мл) і суміш нагрівали при 50°C протягом 5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й речовина, що залишилася, розводили EtOAc, промивали бікарбонатом натрію. Органічний шар фільтрували й висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи складний етиловий ефір (320мг): (РХМС: 502,505). Складний етиловий ефір (185мг, 0,3ммоль) розчиняли в ТГФ (3мл) і 2н. LiOH (1,84мл, 3,6ммоль) нагрівали при 50°C протягом 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й речовина, що залишилася, підкисляли до pH3. Осад фільтрували, промивали водою, екстрагували EtOAc, висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (47мг).

МС (ES) MH⁺: 434 для C₁₇H₂₁Cl₂N₇O₃S

¹H ЯМР δ: 1,61 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,14 (t, 2H); 3,82-3,84 (d, 2H); 4,00 (brs, 1H); 4,40 (s, 2H); 6,60 (s, 2H); 7,33 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 12,09 (s, 1H).

Приклад 249: 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-((метилсульфоніл)аміно)метил)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Етил 4-(амінометил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 246; 312мг, 0,677ммоль) розчиняли в ДХМ і повільно додавали метансульфонілхлорид (65 мкл; 0,844ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розводили ДХМ, ретельно промивали водою висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневого грузлого масла (350мг)- (РХМС (ES) MH⁺: 538). Складний етиловий ефір продукт гідролізували гідроксидом літію/ТГФ за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31, одержуючи вказану в заголовку сполуку (30мг).

МС (ES) MH⁺: 512 для C₁₇H₂₁Cl₂N₅S₂

¹H ЯМР δ: 1,51-1,60 (q, 2H); 1,82-1,85 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 3,14-3,21 (t, 2H); 3,83-3,86 (d, 2H); 4,00 (s, 1H); 4,40 (s, 2H); 7,29 (d, 1H); 12,00 (s, 1H).

Приклад 250: 4-(((трет-Бутиламіно)карбоніл)аміно)метил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Етил 4-(амінометил)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 246; 200мг; 0,424ммоль) розчиняли в ДХМ (4мл). Додавали трет-бутил ізоціанат (130мг; 1,28ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

1 години. Розчинник видаляли у вакуумі й складний ефір (215мг), РХМС:561 піддавали реакції з LiOH/ТГФ за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31, одержуючи вказану в заголовку сполуку (290мг).

МС (ES) MH^+ : 533 для $C_{21}H_{28}Cl_2N_6O_4S$

1H ЯМР δ : 1,21 (s, 9H); 1,60-1,68 (m, 2H); 1,90-1,93 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,25-3,28 (m, 2H); 3,95-3,98 (d, 2H); 4,05-4,10 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 5,92 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,49-7,51 (d, 1H).

Приклад 251: 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-4-[[[етиламіно]карбоніл]аміно]метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 250, з етил 4-(амінометил)-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (приклад 246) і етилізоціаната.

МС (ES) MH^+ : 506 для $C_{19}H_{24}Cl_2N_6O_4S$

1H ЯМР δ : 0,95-1,00 (t, 3H); 1,60-1,69 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,97-3,04 (q, 2H); 3,20-3,24 (t, 2H); 3,90-3,94 (d, 2H); 4,05-4,06 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 6,13 (brs, 1H); 6,42 (brs, 1H); 7,41-7,44 (d, 1H).

Приклад 252: 4-[[Бутириламіно]метил]-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 242, з 4-(амінометил)-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонової кислоти (приклад 247) і бутаноєвого ангідриду.

МС (ES) MH^+ : 504 для $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_4S$

1H ЯМР δ : 0,77-0,81 (t, 3H); 1,40-1,48 (m, 2H); 1,53-1,59 (m, 2H); 1,82-1,85 (d, 2H); 2,00-2,04 (t, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,16-3,20 (t, 2H); 3,84-3,87 (d, 2H); 3,97-4,02 (m, 1H); 4,37-4,38 (d, 2H); 7,26-7,28 (d, 1H); 8,02 (s, 1H); 11,98 (brs, 1H); 12,64 (brs, 1H).

Приклад 253: 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-4-[[[тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл]аміно]метил]-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Етил 4-(амінометил)-2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 246; 200мг; 0,434ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (2мл). Додавали НАТУ 165мг; 0,434ммоль), потім додавали діізопропілетиламін (149мкл, 0,868ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і тетрагідрофуран-3-карбонову кислоту (50 мг; 0,434ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш розводили EtOAc, ретельно промивали водою, висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (220мг) (РХМС (ES) MH^+ : 558, 561). Складний етиловий ефір продукт гідролізували гідроксидом літію/ТГФ за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 31, одержуючи вказану в заголовку сполуку (25мг).

МС (ES) MH^+ : 533 для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_5S$

1H ЯМР δ : 1,68 (m, 2H); 1,92-1,97 (m, 3H); 2,00-2,07 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,97-3,07 (m, 1H); 3,22-3,30 (m, 2H); 3,66-3,72 (m, 2H); 3,74-3,79 (m, 1H); 3,86-3,94 (m, 2H); 4,08 (m, 1H); 4,47-4,49 (d, 1H); 7,59-7,62 (d, 1H); 9,05 (s, 1H)

Приклад 254: 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-сульфонова кислота

3,4-дихлор-5-метил-N-[1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід (приклад 329; 692мг, 1,93ммоль) розчиняли в безводному ДХМ. Повільно додавали хлорсульфонову кислоту (513мкл, 7,7ммоль) і суміш нагрівали при 60°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 0°C і додавали воду, відразу після цього відокремлювалася коричнева тверда речовина. Її фільтрували й ретельно промивали водою, висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (393мг).

МС (ES) MH^+ : 441 для $C_{14}H_{16}Cl_2N_4O_4S_2$

1H ЯМР δ : 1,83 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 3,46 (m, 2H); 3,94 (m, 3H); 7,10 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 12,19 (s, 1H)

Приклад 255: N-{1-[5-(Аміносультоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-4-іл}-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

0,5М аміак/діоксан (10мл, 5ммоль) додавали до 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-сульфонової кислоти (приклад 254; 100мг, 0,226ммоль) у товстостінній колбі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Надлишок розчинник видаляли у вакуумі й коричневу тверду речовину висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (56мг).

МС (ES) MH^+ : 438 для $C_{14}H_{16}Cl_2N_4O_4S$

1H ЯМР δ : 1,75 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,27 (m, 2H); 3,86 (m, 2H); 4,10 (m, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,34 (s, 2H); 12,07 (s, 1H)

Приклад 256: 3,4-дихлор-N{1-[5-(гідроксиметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Розчин етил 5-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-карбоксилату (приклад 219, 280мг, 0,65ммоль) у ТГФ (5мл) охолоджували до 0°C й обробляли гібридом діізобутилалюмінію (1,3мл, 1,95ммоль) по краплях протягом 5 хвилин. Реакційну суміш витримували на льодяній бані й дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. РХМС вказувала на те, що реакція завершилася. Реакцію різко охолоджували за допомогою водної сегнетової солі, і отриману суміш розводили EtOAc (10мл) і інтенсивно перемішували протягом 2 годин. Шари розділяли, і водну порцію екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні порції висушували (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували, одержуючи світло-жовтогаряче масло. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВТРХ (35-75% CH_3CN/H_2O , 0,1% ТФК, 14 хвилин.), одержуючи 17мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ES⁺): 390,07 для C₁₄H₁₇Cl₂N₅O₂S
¹H ЯМР δ: 1,6 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 3,96 (m, 3H); 7,2 (d, 1H); 11,9 (s, 1H)

Приклад 257: 3-хінолінкарбонова кислота, 1-[4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-1-піперидиніл]-1,4-дигідро-4-оксо-, етиловий ефір

Розчин N-(1-амінопіперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 89, 400мг, 1,4ммоль) і етил (2Z)-3-етокси-2-(2-фторбензоіл)акрилату ([WO 2000040561 A1], 370мг, 1,4ммоль) в 20мл EtOH перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після розведення 100мл води тверді речовини фільтрували й висушували у вакуумі. Тверді речовини суспендували в 20мл діоксану, що містить DBU (300мкл), і суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 3 годин. Розчинник видаляли й залишок розчиняли в EtOAc, потім промивали водою й соляним розчином. Зневоднювали (MgSO₄) і видаляли розчинник, потім розтирали в порошок з гарячим EtOAc, одержуючи 160 мг продукту у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES): 491,0 (M+H)⁺, МС (ES): 489,2 (M-H)⁻.
¹H ЯМР δ: 1,31 (t, J=7,16Гц, 3H); 1,78 - 2,12 (m, 4H); 2,14-2,30 (m, 3H); 3,12 (s, 2H); 3,34-3,50 (m, 2H); 4,05 (s, 1H); 4,14-4,37 (m, 2H); 7,26 (d, J=7,72Гц, 1H); 7,49 (t, J=7,54Гц, 1H); 7,71-7,95 (m, 1H); 8,07-8,31 (m, 2H); 8,97 (s, 1H); 12,04 (s, 1H).

Приклад 258: 1-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота

Суспензію 3-хінолінкарбоної кислоти, 1-[4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-1-піперидиніл]-1,4-дигідро-4-оксо-, складного етилового ефіру (приклад 257, 67мг, 0,14ммоль) в 5мл MeOH й 150мкл (0,15ммоль) водного 1n. NaOH нагрівали при 80°C протягом 40 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Додавали водний 1n. розчин HCl (150мкл), одержуючи велику кількість твердого осаду. Суміш ресуспендували в гарячій воді й нерозчинну речовину фільтрували, одержуючи 19мг продукту у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES): 463 (M+H)⁺, МС (ES): 461 (M-H)⁻.
¹H ЯМР δ: 2,03 (s, 4H); 2,19 (s, 3H); 3,18 (s, 2H); 3,53 (s, 2H); 4,09 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,39 (s, 2H); 9,37 (s, 1H); 11,82-12,44 (m, 1H); 15,25 (s, 1H).

Приклад 259: 3,4-дихлор-N-[1-(3-форміл-1H-пірол-1-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Суміш N-(1-амінопіперидин-4-іл)-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 89; 67мг, 0,14ммоль), 2,5-диметокситетрагідрофуран-3-карбальдегіду (100мкл, 4,2мг), і ацетату натрію (0,35г, 4,1ммоль) в 30мл оцтової кислоти нагрівали при 70°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли й залишок розподіляли між EtOAc і водним Na₂CO₃. Нерозчинна речовина видаляли шляхом фільтрування через діатомову землю, промиваючи через із EtOAc. EtOAc з фільтрату

відокремлювали й промивали водою й соляним розчином. При зневоднюванні (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували коричневу тверду речовину, яку очищали шляхом хроматографії з нормальною фазою, (100% ДХМ із градієнтним елюванням до 2% MeOH у ДХМ), одержуючи речовину, яку розтирали в порошок із простим ефіром, одержуючи 110 мг білої твердої речовини.

МС (ES): 369 (M+H)⁺, МС (ES): 367,2 (M-H)⁻.
¹H ЯМР δ: 1,65-1,89 (m, 2H); 1,90-2,11 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,15 (dd, J=7,06, 3,30Гц, 4H); 3,92 (s, 1H); 6,44 (dd, J=3,01, 1,88Гц, 1H); 7,15-7,27 (m, 1H); 7,31 (d, J=7,72Гц, 1H); 7,89 (t, J=1,88Гц, 1H); 9,62 (s, 1H); 12,00 (s, 1H).

Приклад 260: 3,4-дихлор-N-(1-{3-[(E)-(гідроксиіміно)метил]-1H-пірол-1-іл}піперидин-4-іл)-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Розчин 3,4-дихлор-N-[1-(3-форміл-1H-пірол-1-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 259, 151мг, 0,41ммоль) і 50%-ного водного гідроксиаміну (55мкл, 0,83ммоль) в 5мл EtOH нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин. Суміш розводили EtOAc і промивали соляним розчином. При зневоднюванні (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували тверду речовину, яку очищали шляхом ВРХ із оберненою фазою (30-55% градієнт CH₃CN у воді з 0,1% ТФК), одержуючи продукт у вигляді суміші геометричних ізомерів.

МС (ES): 384 (M+H)⁺, МС (ES): 282 (M-H)⁻.
¹H ЯМР δ: 1,78 (m, 1H); 1,94 (m, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,95-3,24 (m, 4H); 3,91 (m, 1H); 6,1 -6,3 (2d, 1H); 6,9 й 7,1 (2s, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,22-7,41 (m, 1H); 7,6 й 7,9 (2s, 1H); 10,9 й 10,4 (2s, 1H); 12,00 (s, 1H).

Приклад 261: 1-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1H-пірол-3-карбонова кислота

Розчини 3,4-дихлор-N-[1-(3-форміл-1H-пірол-1-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 259, 90мг, 0,24ммоль) в 10мл ацетону й KMnO₄ (39мг, 0,24ммоль) в 3мл воді об'єднували й перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Внаслідок неповного перетворення, додавали розчини KMn₄ (15 й 20мг) в 3мл воду з 5-ти годинними інтервалами. Суміш різко охолоджували за допомогою водного NaHSO₃ і розподіляли між EtOAc і водою. EtOAc відокремлювали й промивали соляним розчином. При зневоднюванні (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували продукт у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES): 384 (M+H)⁺, МС (ES): 282 (M-H)⁻.
¹H ЯМР δ: 1,79 (d, J=3,58Гц, 2H); 1,86 - 2,04 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,11 (d, J=3,39Гц, 4H); 3,77-4,05 (m, 1H); 6,22-6,42 (m, 1H); 7,05 (t, J=2,45Гц, 1H); 7,31 (d, J=7,72Гц, 1H); 7,58 (s, 1H); 11,96 (d, J=31,65Гц, 2H).

Приклад 262: 1-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізохінолін-3-карбонова кислота

У суміш 20мл ТГФ, 5мл H₂O, і 1мл 50мас.% NaOH (водн.) розчиняли метил 1-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-

іл)ізохінолін-3-карбоксилат (приклад 301; 70мг). Розчин перемішували при 80°C протягом 1 години. Розчин охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc і підкисляли за допомогою розведеної HCl (водн.). EtOAc фракцію виділяли, у цей час із розчину осаджувалася біла тверда речовина. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації й промивали ацетонітрилом, одержуючи 50 мг білого твердого продукту.

MC (ES): 447 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,90 (s, 2H); 1,98-2,12 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 3,82 (m, 2H); 4,04 (s, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,77 (m, 2H); 8,06 - 8,21 (m, 2H); 12,02 (s, 1H); 12,79 (s, 1H).

Приклад 263: 1-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-метоксіізохінолін-3-карбонова кислота

У герметичному контейнері під високим тиском з тефлоновим покриттям об'єднували етил 1-хлор-4-метоксіізохінолін-3-карбоксилат ([EP 650961 A1]; 390мг, 1,55ммоль), трифторацетат 4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидинію (проміжна сполука 86; 1,7г, 4,4ммоль), і K₂CO₃ (2,2г) в 20мл тирет-бутанолі. Контейнер нагрівали при 170°C при перемішуванні протягом 8 годин. Розчин концентрували шляхом роторного випаровування й відновлювали за допомогою EtOAc. Органічний шар чотири рази промивали H₂O, і висушували над MgSO₄. Неочищений етил 1-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-метоксіізохінолін-3-карбоксилат очищали за допомогою Si із оберненою фазою, одержуючи 20мг проміжного складного ефіру. Потім складний етиловий ефір гідролізували, як описано в прикладі 262, одержуючи 13,5 мг кінцевого білого твердого продукту.

MC (ES): 477 (M+H)⁺, MC (ES): 475 (M-H)⁻.

¹H ЯМР δ: 1,81-1,97 (m, 2H); 2,01 (s, 2H); 2,14-2,26 (m, 3H); 3,06 (t, J=11,30Гц, 2H); 3,71 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,03 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,73-7,89 (m, 2H); 8,10-8,22 (m, 2H); 12,12 (s, 1H).

Приклад 264: Етил 1-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2,7-нафтиридин-3-карбоксилат

У герметичному контейнері під високим тиском з тефлоновим покриттям об'єднували етил 1-хлор-2,7-нафтиридин-3-карбоксилат (280мг, 1,18ммоль), 4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидиній трифторацетат (проміжна сполука 86; 957мг), і K₂CO₃ (1,25г) в 15мл трет-бутанолі. Контейнер нагрівали при 170°C при перемішуванні протягом 8 годин. Розчин концентрували шляхом роторного випаровування й відновлювали за допомогою EtOAc. Органічний шар чотири рази промивали H₂O, і висушували над MgSO₄. Продукт очищали на Si із оберненою фазою, одержуючи 36мг білу тверду речовину.

MC (ES): 476 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,82 -1,95 (m, 2H); 1,99-2,11 (m, 2H); 2,14-2,22 (m, 3H); 3,23-3,33 (m, 2H); 3,98-4,14 (m, 2H); 4,37 (m, 1H); 7,33 (d, J=7,54Гц, 1H); 7,97 (d, J=5,28Гц, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,75 (d, J=5,28Гц, 1H); 9,41 (s, 1H); 12,01 (s, 1H).

Приклад 265: 1-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2,7-нафтиридин-3-карбонова кислота

Як описано для синтезу в прикладі 262, етил 1-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2,7-нафтиридин-3-карбоксилат (приклад 264; 30мг) гідролізували, одержуючи 9,1мг жовту тверду речовину.

MC (ES): 448 (M+H)⁺, MC (ES): 446 (M-H)⁻.

¹H ЯМР δ: 1,80-1,94 (m, 2H); 1,98-2,12 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,24-3,36 (m, 2H); 4,07 (d, J=13,57Гц, 3H); 7,31 (d, J=8,29Гц, 1H); 7,95 - 8,09 (m, 2H); 8,73 (d, J=5,28Гц, 1H); 9,43 (s, 1H); 12,02 (s, 1H).

Приклад 266: Етил 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)хіназолін-2-карбоксилат

Як описано для синтезу в прикладі 264, етил 4-хлорхіназолін-2-карбоксилат (690мг), трифторацетат 4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидинію (проміжна сполука 86; 1,7г), і K₂CO₃ (1,7г) в 20мл wrew-бутанолі об'єднували, одержуючи 662 мг сірої твердої речовини.

MC (ES): 476 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,34 (t, J=7,16Гц, 3H); 1,79 (m, 2H); 2,01 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 4,17 (s, 1H); 4,33-4,46 (m, 4H); 7,33 (d, J=7,54Гц, 1H); 7,68 (d, J=6,03Гц, 1H); 7,88-7,98 (m, 1H); 8,06 (d, J=9,04Гц, 1H); 12,03 (s, 1H).

Приклад 267: 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)хіназолін-2-карбонова кислота

Як описано для синтезу в прикладі 262, етил 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)хіназолін-2-карбоксилат (приклад 266; 100мг) гідролізували, одержуючи 32мг білої твердої речовини.

MC (ES): 448 (M+H)⁺, MC (ES): 446 (M-H)⁻.

¹H ЯМР δ: 1,60-1,75 (m, 2H); 1,75-1,90 (m, 2H); 2,15-2,24 (s, 3H); 3,70-3,86 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,53 (m, 2H); 7,41 (d, J=7,54Гц, 1H); 7,69 (t, J=7,16Гц, 1H); 7,92-8,04 (m, 2H); 8,10 (d, J=8,29Гц, 1H); 12,11 (s, 1H).

Приклад 268: Метил 4-аміно-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Суспензію метил N-ціано-4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-карбамідотіоату (проміжна сполука 91, 1,78г, 4,8ммоль) і метилмеркаптоацетату (0,43мл, 4,8ммоль) з TEA (1,2мл, 8,6ммоль) в MeOH перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш концентрували до 50%-ного об'єму, осад відфільтровували й тверду речовину промивали MeOH і висушували.

MC (ES): 432 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,54-1,69 (m, 2H); 1,90 (dd, J=12,62, 2,83Гц, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,16-3,31 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,87 (d, J=14,69Гц, 2H); 3,99-4,14 (m, 1H); 6,84 (s, 2H); 7,29 (d, J=7,91Гц, 1H); 11,98 (s, 1H).

Приклад 269: 3,4-дихлор-N-[1-(5-ціано-4-метокси-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Суспензію N-[1-(амінокарбонотіоніл)піперидин-4-іл]-3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду

(проміжна сполука 95, 0,22г, 0,7ммоль) і трет-бутил хлор(ціано)ацетату (0,12г, 0,7ммоль) в MeOH нагрівали до 80°C у мікрохвильовому реакторі протягом 40 хвилин. Продукт осаджували й відфільтровували.

МС (ES): 414 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,57 -1,72 (m, 2H); 1,93 (dd, J=12,81, 3,01Гц, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,28-3,43 (m, 2H); 3,80-3,94 (m, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,01-4,15 (m, 1H); 7,31 (d, J=7,72Гц, 1H); 12,00 (s, 1H).

Приклад 270: 3,4-дихлор-N-[1-(5-ціано-4-гідрокси-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Йодтриметилсилан (0,02мл, 0,13ммоль) додавали до суспензії 3,4-дихлор-N-[1-(5-ціано-4-метокси-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (приклад 269, 0,04г, 0,1ммоль) у ДХМ:CHCl₃ (1:1). Після перемішування протягом 1 години реакція завершувалася. При розподілі між EtOAc і водою, висушування органічної частини за допомогою MgSO₄ і концентруванні одержували жовте масло з якого, після розтирання в порошок із простим ефіром, одержували жовту тверду речовину.

МС (ES): 400 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,65 (s, 2H); 1,84-1,95 (m, 2H); 2,08-2,20 (m, 3H); 3,77-3,90 (m, 2H); 4,09 (s, 2H); 4,41 (s, 1H); 7,25-7,39 (m, 1H); 12,00 (d, J=5,84Гц, 1H); 12,48 (s, 1H).

Приклад 271: Метил 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

TEA (0,06мл, 0,5ммоль) додавали до розчину метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (проміжна сполука 134, 0,1г, 0,5ммоль) у безводному ТГФ. До нього додавали 3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-карбонілхлорид (проміжна сполука 132, 0,1г, 0,5ммоль) у вигляді розчину в безводному ТГФ. Після перемішування протягом 15 хвилин, ТГФ видаляли. Продукт розподіляли між EtOAc і водою. Органічну частину висушували за допомогою MgSO₄ і концентрували, одержуючи жовте масло. Розтирали в порошок із простим ефіром, потім фільтрували, одержуючи жовто-коричневу тверду речовину.

МС (ES): 428 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,65 (s, 2H); 1,87 (s, 2H); 3,09 (s, 1H); 3,25-3,40 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,95 (d, J=13,75Гц, 2H); 7,87 (s, 2H).

Приклад 272: 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно до одержання проміжної сполуки 3, використовуючи як вихідну речовину метилу 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 271). Реакційну суміш концентрували для видалення MeOH.

Додавали воду й р доводили до рН4 за допомогою NaHCO₃. Продукт екстрагували CHCl₃:ізопропанолом (3:1). При зневоднюванні (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували білу тверду речовину. Висушували в осушувальному розпилювачі при 75°C у вакуумі.

МС (ES): 414 (M+H)⁺.

¹H ЯМР δ: 1,66 (s, 2H); 1,91 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 3,94 (d, J=13,38Гц, 2H); 4,09 (s, 1H); 7,76-7,91 (m, 1H); 8,04 (d, J=7,72Гц, 1H); 12,64 (s, 1H); 13,86 (s, 1H).

Приклад 273: Метил 4-(4-[[[3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно описаної в прикладі 271, використовуючи як вихідну речовину 3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-карбоніл хлорид (проміжна сполука 132) і метил 4-(4-амінопіперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат гідрохлорид (проміжна сполука 136).

¹H ЯМР δ: 1,95 (d, J=15,82Гц, 2H); 2,99-3,14 (m, 2H); 3,38 (q, J=6,97Гц, 2H); 3,54-3,69 (m, 2H); 3,94 (s, 4H); 7,55 (s, 1H); 7,69 (t, J=7,63Гц, 1H); 7,76-7,86 (m, 1H); 7,96-8,11 (m, 2H).

Приклад 274: 4-(4-[[[3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики, аналогічно описаної для проміжної сполуки 3, використовуючи як вихідну сполуку метилу 4-(4-[[[3,4-дихлор-5-ціано-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат (приклад 273) і наступну обробку здійснювали відповідно до прикладу 272.

МС (ES) (M+H)⁺: 458

¹H ЯМР δ: 1,93 (s, 2H); 2,05 (s, 2H); 3,27 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 4,12 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,18 (d, J=8,67Гц, 2H).

Приклад 275: N-Метокси 8-Фтор-4-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 8-фтор-4-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонової кислоти (приклад 280) і гідрохлориду O-метилгідроксиламіну за допомогою методики, описаної в прикладі 8.

МС(ES⁺): 494/496 для C₂₂H₂₂Cl₂FN₅O₃

¹H ЯМР δ: 1,88 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,98 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,72 (m, 1H); 8,13 (s, 2H)

Приклад 276: Етил 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3) і гідрохлориди етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (проміжна сполука 36) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 29.

МС (ES) (M+H): 474 для C₁₉H₂₄Cl₂N₄O₄S

Приклад 277: Етил 2-(4-[[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-4-[[1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3) і гідрохлорид етил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-4-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилату (проміжна сполука 77) за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 29.

МС (ES) (M+H): 593 для C₂₆H₂₅Cl₂N₅O₅S

Приклад 278: 6-хлор-4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота

Метил 6-хлор-4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбоксилат (приклад 134; 20мг) розчиняли в 6мл 2:1 ТГФ/МеОН, додавали 0,20мл 1Н. NaOH й отриманий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Після нейтралізації за допомогою 0,25мл 1Н. HCl, реакційну суміш розводили 5мл води й фільтрували. Тверду речовину промивали водою й висушували у вакуумі, одержуючи 18,4мг у вигляді ясно-жовтої зернистої твердої речовини.

МС (ES⁺): 480,94/482,94/484,94 для C₂₁H₁₉Cl₃N₄O₃

¹H ЯМР δ: 1,81 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 3,07 (m, 2H); 3,25 (s, 1H); 3,50 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 7,23 (d, 1H, J=7,54); 7,48 (s, 1H); 7,74 (d, 1H, J=9,04); 7,88 (s, 1H); 8,02 (d, 1H, J=9,04); 11,93 (s, 1H).

Приклади 279-283

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 278.

| Приклад | Сполука | ¹ H ЯМР δ | m/z (ES ⁺) | ВР |
|---------|---|--|---------------------------|----------------|
| 279 | 8-метокси-4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота | 1,86 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,00 (m, 1H); 3,9-4,5 (v br s, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,52 (m, 3H); 11,97 (s, 1H) | 477/ 479 | Приклад 323 |
| 280 | 8-фтор-4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота | 1,86 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,06 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 7,56 (m, 3H); 7,80 (m, 1H) | 465/ 467 | Приклад 324 |
| 281 | 6-фтор-4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота | 1,91 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 7,31 (d, 1H, J = 7,5); 7,58 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 12,03 (s, 1H) | 465/ 467 | Приклад 325 |
| 282 | 8-хлор-4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)хінолін-2-карбонова кислота | 1,85 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,06 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,99 (m, 1H); 7,36 (d, 1H, J = 7,5); 7,55 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,93 (m, 2H) | 481/ 483 | Приклад 326 |

| | | | | |
|-----|---|--|-------------|----------------|
| 283 | 2-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)нікотинамід | 1,60 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,16 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 4,02 (m, 1H); 7,27 (d, 1H, J = 7,7); 8,22 (s, 1H); 11,59 (s, 1H); 12,72 (br s, 1H) | 387/ 389 | Приклад 328 |
|-----|---|--|-------------|----------------|

Приклад 284: 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)нікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)нікотинову кислоту (приклад 291) і розчин аміаку в МеОН.

МС (ESP) (MH⁺): 396 для C₁₇H₁₉Cl₂N₅O₂

¹H ЯМР δ: 1,60-1,73 (m, 2H); 1,89-1,92 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,98 (t, 2H); 3,79-3,84 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,41-8,44 (m, 2H); 12,04 (s, 1H).

Приклад 285: 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл-N-метоксинікотинамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)нікотинову кислоту (приклад 291) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ESP) (MH⁺): 426 для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₃

¹H ЯМР δ: 1,59-1,70 (m, 2H); 1,89-1,92 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,99 (t, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,79-3,84 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,47 (d, 1H); 11,85 (s, 1H); 11,96 (s, 1H).

Приклад 286: 4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-N-метоксипіридин-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 4-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)піридин-2-карбонову кислоту (приклад 293) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ESP) (MH⁺): 426 для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₃

¹H ЯМР δ: 1,52-1,62 (m, 2H); 1,87-1,95 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,11 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,93-3,98 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 11,82 (s, 1H); 11,97 (s, 1H).

Приклади 287 - 294

Наступні приклади одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 310, використовуючи як вихідну речовину складний ефір й 2н. гідроксид літію.

| Пр. | Сполука | ¹ H ЯМР δ | M/z (M+1) | ВР |
|-----|---|--|----------------------------|----------------|
| 287 | 3-бром-5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)бензойна кислота | 1,53-1,72 (m, 2H); 1,82-1,95 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,97 (t, 2H); 3,71-3,84 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,36 (s, 2H); 7,43 (s, 1H); 12,02 (s, 1H); 13,19 (br s, 1H). | 474, 476 (M, M+2) | Приклад 212 |
| 288 | 3-аціл-5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)бензойна кислота | 1,53-1,75 (m, 2H); 1,83-1,98 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,90 (t, 2H); 3,27-3,44 (m перекривання водню, 2H); 3,61-3,78 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 5,00-5,20 (m, 2H); 5,94 (m, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 11,97 (s, 1H); 12,78 (br s, 1H). | 436 | Приклад 295 |
| 289 | 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-(2,3-дигідроксипропіл)бензойна кислота | 1,60-1,79 (m, 2H); 1,87-2,00 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,69-2,84 (m, 1H); 2,99 (t, 2H); 3,21-3,38 (m, 4H); 3,89-4,04 (m, 2H); 7,06-7,46 (m, 4H); 11,57 (s, 1H). | 470 | Приклад 296 |
| 290 | 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізофталова кислота | 1,72-1,89 (m, 2H); 2,00-2,13 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,62-3,71 (m, 2H); 4,07 (m, 1H); 7,70 (s, 2H); 7,88 (s, 1H). | 440 | Приклад 297 |
| 291 | 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)нікотинова кислота | 1,60-1,71 (m, 2H); 1,89-1,98 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,06 (t, 2H); 3,85-3,90 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,68 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 12,10 (s, 1H). | 397 | Приклад 214 |
| 292 | 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піридин-2-карбонова кислота | 1,48-1,63 (m, 2H); 1,86-1,90 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,13-4,36 (m, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,21-7,29 (m, 2H); 7,67 (m, 1H); 11,96 (s, 1H); 12,65 (br s, 1H). | 397 | Приклад 215 |
| 293 | 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піридин-2-карбонова кислота | 1,55-1,67 (m, 2H); 1,93-1,99 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,31-3,39 (m, перекривання водню, 2H); 4,13-4,18 (m, 3H); 7,15 (d, 1H); 7,41-7,56 (m, 2H); 7,99 (d, 1H); 12,14 (s, 1H). | 397 | Приклад 299 |
| 294 | 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)нікотинова кислота 1-оксид | 1,55-1,70 (m, 2H); 1,80-1,93 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,03 (t, 2H); 3,75-3,85 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 7,20-7,33 (m, 2H); 7,50 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 12,01, s, 1H); 13,73 (br s, 1H). | 413 | Приклад 300 |

Приклади 295-300

Наступні сполуки одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 118, використовуючи як вихідну речовину 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3) і проміжні сполуки, вказані в таблиці нижче.

| Пр. | Сполука | ¹ H ЯМР δ | M+1 | ВР |
|-----|--|--|-----|-------------------------|
| 295 | Метил 3-аціл-5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)бензойна кислота | 1,60-1,70 (m, 2H); 1,86-1,93 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,93 (t, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,68-3,73 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 5,05-5,14 (m, 2H); 5,94 (m, 1H); 7,20-7,33 (m, 4H); 11,95 (s, 1H). | 450 | Проміжна сполука 143 |
| 296 | Метил 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-(2,3-дигідроксипропіл)бензоат | 1,53-1,71 (m, 2H); 1,88-1,94 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,76 (m, 1H); 2,90 (t, 2H); 3,22-3,33 (m, 3H); 3,57-3,70 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,92-3,96 (m, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 3H); 11,97 (s, 1H). | 484 | Проміжна сполука 144 |
| 297 | Диметил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)оксфталат | 1,60-1,70 (m, 2H); 1,91-1,98 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,76-3,81 (m, 2H); 3,87 (s, 6H); 4,00 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,71 (s, 2H); 7,87 (s, 1H); 11,95 (s, 1H). | 468 | Проміжна сполука 145 |
| 298 | Диметил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)терефталат | 1,65-1,76 (m, 2H); 1,90-1,98 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,87 (t, 2H); 3,24-3,28 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,53-7,69 (m, 3H); 11,97 (s, 1H). | 468 | Проміжна сполука 146 |
| 299 | Метил 4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піридин-2-карбоксилат | 1,47-1,63 (m, 2H); 1,87-1,92 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,13 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,95-4,06 (m, 2H); 4,09 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 8,24 (d, 1H); 11,96 (s, 1H). | 411 | Проміжна сполука 147 |
| 300 | Метил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)нікотинат 1-оксид | 1,50-1,66 (m, 2H); 1,85-1,88 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 3,78-3,83 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,00 (m, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 11,96 (s, 1H). | 427 | Проміжна сполука 148 |

Приклад 301: Метил 1-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізохінолін-3-карбоксилат

У герметичному контейнері під високим тиском з тефлоновим покриттям об'єднували метил 1-хлорізохінолін-3-карбоксилат (проміжна сполука 86; 450мг, 2ммоль), (1,7г, 4,4ммоль), і K₂CO₃ (1,7г) в 20мл трет-бутанолі. Контейнер нагрівали при 155°C при перемішуванні протягом 3 годин. Розчин концентрували шляхом роторного випаровування й відновлювали за допомогою EtOAc. Органічний шар чотири рази промивали H₂O, і висушували над MgSO₄. Неочищений продукт очищали шляхом флеш-Si і збирали 100мг жовтої твердої речовини.

МС (ES): 461 (M+H)⁺, МС (ES): 459 (M-H)⁻.

¹H ЯМР δ: 8,89 (m, 2H) 2,03 (s, 2H) 2,19 (s, 3H) 3,06-3,21 (m, 2 H) 3,89 (s, 2H) 4,05 (s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,79 (s, 2H) 8,11 (m, 2H) 8,19 (s, 1H) 12,02 (s, 1H).

Приклад 302: Метил 5-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в

прикладі 42 шляхом сполучення метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилату (проміжна сполука 160) з 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоновою кислотою (проміжна сполука 3). De-BOC і сполучення повинні являти собою окремі стадії.

МС (ESP): 402,0 (M+H) для $C_{15}H_{17}Cl_2N_5O_4$

1H ЯМР δ : 1,57 (m, 2H); 1,86 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,02 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,84 (d, 2H); 3,96 (m, 1H); 7Д9 (d, 1H); 11,91 (s, 1H).

Приклад 303: 3,4-дихлор-N-{1-[5-(гідроксиметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]піперидин-4-іл}-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Гідрид діізобутилалюмінію (0,94мл, 1М розчин у толуолі, 0,94ммоль) по краплях додавали до розчину метил 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилату (приклад 302) (95мг, 0,24ммоль) у ТГФ (8мл) при 0°C. Отриману суміш залишали повільно нагрітися до кімнатної температури й перемішували всю ніч. До реакційної суміші додавали калійнатрійтарtrat (15мл, 10%-ний водний розчин) і EtOAc (100мл) і отриману суміш інтенсивно перемішували протягом 1 години. Органічну фазу відокремлювали, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВТРХ із оберненою фазою (градієнт вода/ацетонітрил, 10-95%), одержуючи 45мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 374,0 (M+H) для $C_{14}H_{17}Cl_2N_5O_3$

1H ЯМР δ : 1,55 (m, 2H); 1,83 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,13 (t, 2H); 3,74 (d, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 5,80 (br s, 1H); 7,19 (d, 1H); 11,90 (s, 1H).

Приклад 304: 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 310, використовуючи метил 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилат (приклад 302).

МС (ESP): 388,0 (M+H) для $C_{14}H_{15}Cl_2N_5O_4$

1H ЯМР δ : 1,55 (m, 2H); 1,81 (d, 2H); 2,11 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 3,72 (d, 2H); 3,94 (m, 1H); 7,31 (d, 1H); 6,80-7,40 (br. s, 2H).

Приклад 305: 3,4-дихлор-5-метил-N-[1-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-1Н-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 310, використовуючи метил 5-(4-[(3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл]аміно)піперидин-1-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксилат (приклад 302) (мимовільне декарбоксилювання відбувається при гідролізі).

МС (ESP): 344,2 (M+H) для $C_{13}H_{15}Cl_2N_5O_2$

Приклад 306: 3,4-дихлор-5-метил-N-{1-[2-(метилтіо)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-1Н-пірол-2-карбоксамід

3,4-дихлор-N-[1-(2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід (приклад 307, 200мг, 0,515ммоль) і тіометоксид

натрію (108,2мг, 1,545ммоль) об'єднували в ДМФА (12мл) і нагрівали при 90°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc і водою. Фази розділяли, і водну фазу три рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні порції промивали соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину персикового кольору (200мг, 0,499ммоль, вихід 97%), яку використовували без додаткового очищення.

МС (ES⁻): 398,12, 400,05 для $C_{16}H_{19}Cl_2N_5O_5$

1H ЯМР δ : 1,25 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,93 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,86 (m, 2H); 3,83 (m, 1H); 4,07 (m, 2H); 6,35 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 11,72 (s, 1H)

Приклад 307: 3,4-дихлор-N-[1-(2-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-3-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид (проміжна сполука 1, 650мг, 2,08ммоль), 2,4-дихлорпіримідин (309,7мг, 2,08ммоль), і Et_3N (0,6мл, 4,16ммоль) об'єднували в ДМФА (12мл) і нагрівали при 90°C в атмосфері азоту протягом 1,5 години. При охолодженні до кімнатної температури, реакційну суміш розводили EtOAc і водою. Фази розділяли, і водну порцію двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні порції промивали соляним розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи ясно-коричневу тверду речовину. Неочищену речовину розтирали в порошок з холодним MeOH і фільтрували, одержуючи 458мг (1,18ммоль, 57%) вказаного в заголовку продукту.

МС (ES⁻): 386,09, 388,03, 389,83 для $C_{15}H_{16}Cl_3N_5O$

1H ЯМР δ : 1,60 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 3,22 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,34 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 12,02 (s, 1H)

Приклад 308: 1-(6-хлор-4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат

3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3, 164мг, 0,84ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (3мл). Додавали 2-хлор-6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ізонікотинітрил (проміжна сполука 26), 200мг, 0,84ммоль, потім по краплях додавали DEAD (133мкл, 0,84ммоль), після цього трифенілфосфін (221мг, 0,84ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували, фільтрували й очищали шляхом напівпрепаративної ВТРХ із оберненою фазою, елюючи CH_3CN /водою (0,1% ТФК). (135мг).

МС (ES, M+H): 413 для $C_{17}H_{15}Cl_3N_4O_2$

1H ЯМР δ : 1,63 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 3,70 (m, 4H); 5,21 (m, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 12,12 (s, 1H)

Приклад 309: 3,4-дихлор-N-[1-[6-хлор-4-(гідразинокарбоніл)піридин-2-іл]піперидин-4-іл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

Діізопропілетиламін (0,043мл, 0,25ммоль), НАТУ (0,048г, 0,12ммоль) і НОАТ (0,017г, 0,12ммоль) додавали до перемішаного розчину

2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)ізонікотинової кислоти (приклад 153; 0,055г, 0,12ммоль) у ДМФА (2мл). Отриманий розчин перемішували протягом 5 хвилин і додавали гідазин (0,04мл, 0,12ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, розподіляли між водою й EtOAc. Шари розділяли й органічний шар ще два рази промивали водою. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (30мг).

МС (ES): 445 (M⁺) для C₁₇H₁₉Cl₃N₆O₂

Приклад 310: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-морфолін-4-ілпіримідин-4-карбонова кислота

Метил 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-морфолін-4-ілпіримідин-4-карбоксилат (приклад 9, 224мг, 0,45ммоль) розчиняли в MeOH (5мл). Додавали 2н. гідроксид літію (2мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш підкисляли за допомогою 1н. HCl й екстрагували EtOAc (3×50мл), висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи 200мг вказаної в заголовку сполуки.

МС (ESP): 483,4 (M+H) для C₂₀H₂₄Cl₂N₆O₄

Приклад 311: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-метоксипіримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 312, використовуючи метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6) і метоксид натрію.

МС (ES): 428 (M+1) для C₁₇H₁₉Cl₂N₅O₄

¹H ЯМР δ: 1,54 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,20 (t, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,24 (d, 1H); 11,97 (s, 1H).

Приклад 312: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-етоксипіримідин-4-карбонова кислота

Розчин етоксиду натрію (1мл, 3,0ммоль, 21мас.% в EtOH) додавали до перемішаного розчину метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилату (приклад 6, 0,40г, 0,89ммоль) у ДМФА (1,5мл). Реакційну суміш перемішували всю ніч, потім реакцію зупиняли водою (2мл) і EtOH видаляли при зниженому тиску. Отриманий водний розчин підкисляли за допомогою 1н. HCl (pH~2) і осаджений продукт збирали шляхом фільтрації з відсмоктуванням (0,07г).

МС (ES): 442 (M+1) для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₄

¹H ЯМР δ: 1,28 (t, 3H); 1,49 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,16 (t, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,27 (q, 2H); 4,29 (m, 2H); 6,99 (s, 1H); 7,19 (d, 1H); 11,95 (s, 1H)

Приклад 313: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-N-метоксипіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)піримідин-4-карбонову кислоту (приклад 314) і гідро хлорид метоксиламіну.

МС (ES) M⁺: 557 для C₂₃H₃₀Cl₂N₆O₆

Приклад 314: 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)піримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 154, використовуючи як вихідну речовину (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл) MeOH (комерційно доступний) і гідрид натрію, і піддаючи реакції алкоксид, утворений in situ, з метил 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилатом (приклад 6).

МС (ES) M⁺: 528 для C₂₂H₂₇Cl₂N₅O₆

Приклад 315: Метил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-метоксипіримідин-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 6, використовуючи як вихідну речовину 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид (проміжна сполука 1) і метил 2-хлор-6-метоксипіримідин-4-карбоксилат (проміжна сполука 88).

МС (ES) M⁺: 442 для C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₄

Приклад 316: Метил 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-піролідин-1-ілпіримідин-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 9, використовуючи як вихідну речовину метилу 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6), піролідин й TEA.

МС (ES): 479,34, 481,34

Приклад 317: Метил 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-піперазин-1-ілпіримідин-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 9, використовуючи як вихідну речовину метилу 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6), піперазин й TEA.

МС (ES): 494,60, 496,59

Приклад 318: Метил 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 9, використовуючи як вихідну речовину метилу 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6), 1-метилпіперазин й TEA.

Приклад 318: Метил 6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 9, використовуючи як вихідну речовину метилу 2-хлор-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)піримідин-4-карбоксилат (приклад 6), 1-метилпіперазин й TEA.

МС (ES⁻): 508,61, 510,60

Приклад 319: 2-(2-Аміноетокси)-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-N-метоксипіримидин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного для проміжної сполуки 70, використовуючи як вихідну речовину трет-бутил 2-((4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-((метоксиаміно)карбоніл)піримидин-2-іл)окси)етилкарбамат (приклад 322).

МС (ES) MH⁺: 486 для C₁₉H₂₅Cl₂N₇O₄

Приклад 320: Метил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид (проміжна сполука 1, 0,300г, 0,961ммоль) розчиняли в NMP (3мл). Додавали TEA (267мкл, 1,922ммоль), потім додавали метил 2-бром-1,3-тіазол-5-карбоксилат (0,213г, 0,961ммоль) при кімнатній температурі. Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 20 хвилин і розподіляли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали водою й об'єднаною органічною фазою висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи необхідний продукт. (432мг).

МС (ES): 417 (MH⁺) для C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₃S

¹H ЯМР δ: 1,70 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,39 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,03 (m, 2H); 4,13 (m, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 12,03 (s, 1H)

Приклад 321: 3,4-дихлор-N-[1-(5-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

До розчину гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1; 0,330г, 1,058ммоль) в NMP (2мл) додавали TEA (0,150мл, 1,058ммоль) потім додавали 2-бром-1,3-тіазол-5-карбонітрил (отриманий згідно [F. Camagna й ін., Tet. Lett, 1977, 21, 1815-1816]) (0,200г, 1,058ммоль) при кімнатній температурі. Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C протягом 20 хвилин. Неочищену суміш розводили EtOAc і декілька разів промивали водою. Екстракти об'єднували, висушували над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи необхідний продукт. (0,450г).

МС (ES): 384 (MH⁺) для C₁₅H₁₅Cl₂N₅O₃S

¹H ЯМР δ: 1,77 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,16 (m, 1H); 7,36 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 12,03 (s, 1H)

Приклад 322: трет-бутил 2-((4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-6-((метоксиаміно)карбоніл)піримидин-2-іл)окси)етилкарбамат

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 8, використовуючи як вихідну речовину 2-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етокси}-6-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-

іл)карбоніл)аміно}піперидин-1-іл)піримидин-4-карбонову кислоту (приклад 154) і гідрохлорид метоксиламіну.

МС (ES) MH⁺: 586 для C₂₄H₃₃Cl₂N₇O₆

Приклади 323 - 328

Наступні складні ефіри одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 134, з гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1) і вказаних вихідних речовин.

| Приклад | Сполука | ¹ H ЯМР δ | m/z (ES ⁺) | ВР |
|---------|--|--|---------------------------|---|
| 323 | Етил 8-метокс-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-хінолін-2-карбоксилат | | 505/ 507 | Етил 4-хлор-8-метоксихінолін-2-карбоксилат (проміжна сполука 137) |
| 324 | Метил 8-фтор-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-хінолін-2-карбоксилат | 1,98 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,11 (m, 2H); 3,33 (s, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,83 (m, 1H); 12,02 (s, 1H) | 479/ 481 | Метил 4-хлор-8-фторхінолін-2-карбоксилат (проміжна сполука 138) |
| 325 | Метил 6-фтор-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-хінолін-2-карбоксилат | 1,92 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,11 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 7,32 (d, 1H, J = 7,5); 7,60 (s, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,99 (m, 2H); 12,01 (s, 1H) | 495/ 497 | Метил 4-хлор-6-фторхінолін-2-карбоксилат (проміжна сполука 140) |
| 326 | Метил 8-хлор-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-хінолін-2-карбоксилат | 1,92 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,11 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 7,32 (d, 1H, J = 7,5); 7,53 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,99 (m, 2H); 12,01 (s, 1H) | ES ⁺ 495 / 497 | Метил 4,8-дихлорхінолін-2-карбоксилат (проміжна сполука 141) |
| 327 | Метил 8-метил-4-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-хінолін-2-карбоксилат | 1,91 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,86 (m, 1H); 12,01 (s, 1H) | ES ⁺ 475 / 477 | Метил 4-хлор-8-метилхінолін-2-карбоксилат (проміжна сполука 139) |
| 328 | Етил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-оксолол-4-карбоксилат | 1,26 (t, 3H, J = 7,1); 1,60 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,17 (m, 2H); 3,90 (m, 2H); 4,02 (m, 1H); 4,24 (q, 2H, J = 7,2); 7,27 (d, 1H, J = 7,9); 8,31 (s, 1H); 11,99 (s, 1H) | 415/ 417 | Етил 2-хлор-оксолол-4-карбоксилат (проміжна сполука 142) |

Приклад 329: 3,4-дихлор-5-метил-N-[1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-1Н-пірол-2-карбоксамід 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1Н-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид (проміжна сполука 1; 1г, 3,2ммоль) розчиняли в NMP (10мл). Додавали

бромтіазол (2,65г; 16ммоль), потім додавали N,N-діізопропілетиламін (2,75мл, 16ммоль). Використовуючи мікрохвильовий синтезатор Сміта, суміш піддавали дії мікрохвиль в одному режимі при 150°C у цілому протягом 3 годин. Суміш розводили EtOAc і ретельно промивали водою, NaHCO₃, соляним розчином. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (692мг).

МС (ES) MH⁺: 361 для C₁₄H₁₆Cl₂N₄O₃

¹H ЯМР δ: 1,78 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 3,95 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,31 (d, 1H); 12,10 (s, 1H).

Приклад 330: 1-(6-хлор-4-ціанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл-4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 308, з 2-хлор-6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ізонікотинітрилу (проміжна сполука 26) і 4-бром-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 18).

МС (ES) M+H: 425 для C₁₇H₁₆BrClN₄O

Приклад 331: Метил 2-(4-[[5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинат

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи як вихідну речовину 5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 29) і хлористоводневу сіль метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинату (проміжна сполука 93).

МС (ES. M+H): 376 для C₁₈H₂₁ClN₄O₃

Приклад 332: 2-хлор-6-(4-[[5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізонікотинова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 44, використовуючи як вихідну речовину метилу 2-(4-[[5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинат (приклад 331).

МС (ES. M+H): 362 для C₁₇H₁₉ClN₄O₃

Приклад 333: Метил 2-хлор-6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)ізоткотинат

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, використовуючи як вихідну речовину 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 3) і хлористоводневу сіль метил 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-6-хлорізонікотинат (проміжна сполука 93).

МС (ES. M+H): 445,447 для C₁₈H₁₉Cl₃N₄O₃

Приклад 334: Метил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-6-(метилсульфініл)ізонікотинат

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 6, використовуючи як вихідну речовину 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксамід гідрохлорид (проміжна сполука 1) і

метил 2-хлор-6-(метилсульфініл)ізонікотинат (проміжна сполука 84).

МС (ES, M+H): 473,471 для C₁₉H₂₂Cl₂N₄O₄S

Приклад 335: 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-піролідин-1-ілпіримідин-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до одержання проміжної сполуки 3, використовуючи як вихідну речовину метилу 6-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-2-піролідин-1-ілпіримідин-4-карбоксилат (приклад 316).

МС (ES): 465,3 (M-H) для C₂₀H₂₄Cl₂N₆O₃

¹H ЯМР δ: 1,5 (q, 2H); 1,86 (br s, 4H); 2,11 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 3,49 (br s, 4H); 3,6-4,5 (m, 6H); 6,84 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 11,93 (s, 1H).

Приклад 336: Етил 2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 320, з гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1) і етил 2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилату (комерційно доступний).

МС (ES) M+H: 431,433 для C₁₇H₂₀Cl₂N₄O₃S

Приклад 337: 3,4-дихлор-N-[1-(4-ціано-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано для прикладу 321, з гідрохлориду 3,4-дихлор-5-метил-N-піперидин-4-іл-1H-пірол-2-карбоксаміду (проміжна сполука 1) і 2-бром-1,3-тіазол-4-карбонітрилу (отриманого, як описано в [J.Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5799]).

МС (ESI (M+H): 384 для C₁₅H₁₅Cl₂N₅O₃

¹H ЯМР δ: 1,69-1,77 (m, 2H); 1,98 (dd, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 3,97 (d, 2H); 4,10-4,16 (m, 1H); 7,34-7,36 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 12,03 (s, 1H).

Приклад 338: 4-бром-N-[1-(4-діанопіридин-2-іл)піперидин-4-іл]-5-метил-1H-пірол-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного в прикладі 18, з 3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 3) і хлористоводневої солі 2-(4-амінопіперидин-1-іл)ізонікотинітрилу (проміжна сполука 208).

МС (ES): 412 (M+H) для C₁₇H₁₆Cl₃N₅O

Приклад 339: Етил 4-[[трет-бутиламіно]карбоніл]-2-(4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилат

Приклад 340: 5-Тіазолкарбонова кислота, 4-ціано-2-[4-[[3,4-дихлор-5-метил-1H-пірол-2-іл)карбоніл]аміно]-1-піперидиніл]-, етиловий ефір
Розчин етил 2-(4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]піперидин-1-іл)-4-ціано-1,3-тіазол-5-карбоксилату (проміжна сполука 223) (1,9г) і 15мл ТФК в 20мл ДХМ перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Розчинник видаляли й залишок ресуспендували в ДХМ і промивали водним Na₂CO₃ і соляним розчином. При зневоднюванні (MgSO₄) і видаленні розчинника одержували 920мг темно-коричневого

масла. До розчину 880мг (3,1ммоль) масла й діізопропілетиламіну (0,7мл, 3,8ммоль) додавали 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоніл хлорид (проміжна сполука 224) (800мг, 3,8ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Додатково додавали 3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-карбоніл хлорид (100мг), і продовжували перемішувати протягом 2 годин. Суміш розводили EtOAc і промивали водою й соляним розчином. При зневоднюванні ($MgSO_4$) і видаленні розчинника одержували масло, яке хроматографували на силікагелі (ДХМ, потім градієнтним елююванням до 5% MeOH у ДХМ). При знятті ТФК-захисту, спостерігалася ізобутиленова реакція з нітрильною групою для даної суміші. Виділяли основну речовину й хроматографували шляхом ВТРХ із оберненою фазою (45-65% градієнт CH_3CN у воді з 0,1% ТФК). Виділяли дві речовини. Першою елюювалася сполука прикладу 339:

МС (ES): 530,1 ($M+H$)⁺, 528,2 ($M-H$)⁻

¹H ЯМР δ: 1,22 (t, J=7,06Гц, 2H); 1,32 (s, 9H); 1,63 (s, 2H); 1,91 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,34 (s, 2H); 4,1 (m, 1H); 3,90 (s, 2H); 4,18 (q, J=7,16Гц, 2H); 7,30 (d, J=7,54Гц, 1H); 8,01 (s, 1H); 11,99 (s, 1H).

Другою елюювалася сполука прикладу 340:

МС (ES): 456,0 ($M+H$)⁺, 454,1 ($M-H$)⁻

¹H ЯМР δ: 1,28 (t, J=7,06Гц, 3H); 1,55-1,75 (m, 2H); 1,82 - 2,02 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,33-3,52 (m, 2H); 3,85-4,02 (m, 2H); 4,04 (s, 1H); 4,30 (q, J=7,10Гц, 2H); 7,29 (d, J=7,72Гц, 1H); 11,80-12,17 (m, 1H).

Приклад 341: 4-ціано-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Розчин етил 4-((трет-бутиламіно)карбоніл)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбоксилату (приклад 340; 140мг, 0,31ммоль) і 2н. LiOH у воді (0,93мл, 1,86ммоль) в 6мл 1:1 ТГФ:MeOH нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Додавали 1н. HCl (1,86мл) і суміш розводили водою. Осаджену речовину фільтрували й ретельно промивали водою. При висушуванні осаду у вакуумі одержували 105 мг продукту.

МС (ES): 428,0 ($M+H$)

¹H ЯМР δ: 1,67 (s, 1H); 1,80-2,04 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,33 (s, 2H); 3,89 (s, 2H); 4,06 (d, J=5,09Гц, 1H); 7,30 (s, 1H); 12,03 (s, 1H); 13,92 (s, 1H).

Приклад 342: 4-((трет-Бутиламіно)карбоніл)-2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-5-карбонова кислота

Розчин 5-тіазолкарбонової кислоти, 4-ціано-2-[4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно]-1-піперидині], складного етилового ефіру (приклад 339; 186мг, 0,35ммоль) і 2н. LiOH у воді (0,35мл, 0,7ммоль) в 6мл MeOH нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Додавали 1н. HCl (0,7мл) і суміш розводили водою. Осаджену речовину фільтрували, ретельно промивали водою й висушували у вакуумі, одержуючи 164 мг продукту МС (ES): 502,1 ($M+H$)

¹H ЯМР δ: 1,20-1,57 (m, 9H); 1,66 (s, 2H); 1,90 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,34 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 7,31 (d, J=7,72Гц, 1H); 12,01 (s, 1H); 16,06 (s, 1H).

Приклади 343-346

Наступні приклади одержували за допомогою методики із прикладу 223 із вказаних вихідних речовин.

| Пр. | R | ¹ H ЯМР δ | M+1 | ВР |
|-----|--|--|-----|---|
| 343 | 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбонова кислота | 1,62 (q, 2H); 1,89 (d, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,91 (t, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,69 (d, 2H); 3,87-4,04 (m, 1H); 7,26 (d, 1H); 11,95 (s, 1H). | 417 | Етил 2-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксилат (приклад 218) |
| 344 | 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)бензойна кислота | 1,65 (q, 2H); 1,89 (d, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,91 (t, 2H); 3,70 (d, 2H); 3,85-4,04 (m, 1H); 7,17-7,27 (m, 2H); 7,27-7,40 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 11,94 (s, 1H). | 396 | Метил 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)бензоат (приклад 211) |
| 345 | 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-морфолін-4-ілбензойна кислота | 1,63-1,85 (q, 2H); 1,90-2,06 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 3,05-3,23 (m, 6H); 3,59 (d, 2H); 3,71 (bs, 4H); 3,89-4,02 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,19 (s, 1H). | 481 | Метил 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-морфолін-4-ілбензоат (приклад 216) |
| 346 | 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-(4-метилпіперидин-1-іл)бензойна кислота | 1,51-1,73 (m, 2H); 1,80-1,97 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,53 (s, 4H); 2,81 (s, 3H); 2,87-3,01 (m, 3H); 3,04-3,24 (m, 2H); 3,29-3,56 (m, 2H); 3,65 (d, 2H); 6,76 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,04 (s, 1H). | 495 | Метил 3-(4-((3,4-дихлор-5-метил-1Н-пірол-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл)-5-(4-метилпіперидин-1-іл)бензоат (приклад 217) |