

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 569**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2006 E 06709766 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1853586**

54 Título: **Compuestos antibacterianos derivados de piperidina**

30 Prioridad:

18.02.2005 US 654670 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.11.2013

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BASARAB, GREG;
DANGEL, BRIAN;
FLEMING, PAUL ROBERT;
GRAVESTOCK, MICHAEL BARRY;
GREEN, OLUYINKA;
HAUCK, SHEILA IRENE;
HILL, PAMELA;
HULL, KENNETH GREGORY;
MULLEN, GEORGE;
SHERER, BRIAN;
ZHOU, FEI y
NI, HAIHONG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 430 569 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos antibacterianos derivados de piperidina

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se relaciona con los compuestos que demuestran actividad antibacteriana, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como el ingrediente activo, con su uso como medicamentos y con su uso en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tal como humanos. En particular esta invención se relaciona con los compuestos útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tal como humanos, más particularmente con el uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tal como humanos.

10 La comunidad internacional de microbiología sigue expresando grave preocupación de que la evolución de resistencia a antibióticos puede resultar en cepas contra las cuales serán inefectivos los agentes antibacterianos actualmente disponibles. En general, los patógenos bacterianos se pueden clasificar como patógenos Gram positivos o Gram negativos. Se considera que los compuestos antibióticos con actividad efectiva contra los patógenos Gram positivos y Gram negativos tienen de manera general un amplio espectro de actividad. Se considera que los compuestos de la presente invención son efectivos contra los patógenos Gram positivos y ciertos patógenos Gram negativos.

15 Los patógenos Gram positivos, por ejemplo Estafilococos, Enterococos, Estreptococos y micobacterias, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son difíciles de tratar y difíciles de erradicar del ambiente de hospitales una vez establecidas. Ejemplos de dichas cepas son *staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos negativos de coagulasa resistente a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* de múltiple resistencia.

20 El antibiótico clínicamente efectivo preferido para el tratamiento del último recurso de dichos patógenos Gram positivos resistentes es vancomicina. La vancomicina es un glicopéptido y se asocia con diversas toxicidades, que incluyen nefrotoxicidad. Adicionalmente, y de forma más importante, también aparece resistencia antibacteriana a la vancomicina y otros glicopéptidos. Esta resistencia está aumentando a un ritmo constante que hace a estos agentes cada vez menos efectivos en el tratamiento de patógenos Gram positivos. También ahora aparece aumento en la resistencia hacia agentes tal como β -lactamas, quinolonas y macrolidas utilizadas para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores, también provocadas por ciertas cepas Gram negativas que incluyen *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

25 Posteriormente, con el fin de superar la amplia amenaza de organismos resistentes a múltiples fármacos, se presenta una continua necesidad de desarrollar nuevos antibióticos, particularmente aquellos con un mecanismo novedoso de acción y/o que contienen nuevos grupos farmacofóricos.

30 La girasa de ácido desoxiribonucleico (ADN) es un elemento de la familia tipo II de topoisomerasas que controlan el estado topológico de ADN en células (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Las topoisomerasas tipo II utilizan la energía libre de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para alterar la topología de ADN al introducir rupturas de doble cadena transitorias en el ADN, catalizando el pasaje de cadena a través de la ruptura y volviendo a sellar el ADN. La girasa de ADN es una enzima esencial y conservada en bacterias y es única entre las topoisomerasas en su capacidad de introducir super-bobinas negativas en el ADN. La enzima consiste de dos subunidades, codificadas por *gyrA* y *gyrB*, formando un complejo tetramérico A₂B₂. La subunidad A de girasa (GyrA) está implicada en la ruptura de ADN y resellado y contiene un residuo tirosina conservado que forma el enlace covalente transitorio a ADN durante el pasaje de la cadena. La subunidad B (GyrB) cataliza la hidrólisis de ATP e interactúa con la subunidad A para traducir la energía libre de hidrólisis para el cambio conformacional en la enzima que permite el pasaje de cadena y el resellado de ADN.

35 Otra topoisomerasa tipo II conservada y esencial en bacterias, denominada topoisomerasa IV, es principalmente responsable de la separación de los cromosomas bacterianos cerrados circulares enlazados producidos en replicación. Esta enzima se relaciona cercanamente con girasa de ADN y tiene una estructura tetramérica similar formada desde las subunidades homólogas hasta Gyr A y Gyr B. La identidad de secuencia general entre la girasa y topoisomerasa IV en diferentes especies bacterianas es alta. Por lo tanto, los compuestos que dirigen las topoisomerasas tipo II bacterianas tienen el potencial de inhibir dos objetivos en células, la girasa de ADN y la topoisomerasa IV; como es el caso de los antibacterianos quinolona existentes (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

40 La girasa de ADN es un objetivo bien validado de antibacterianos, que incluyen las quinolonas y las coumarinas. Las quinolonas (por ejemplo ciprofloxacina) son antibacterianos de amplio espectro que inhiben la ruptura de ADN y la

actividad de reunión de la enzima y atrapan la subunidad Gyra covalentemente complejada con ADN (Drlica, K., y X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Los miembros de esta clase de antibacterianos también inhiben la topoisomerasa IV y como un resultado, el objetivo principal de estos compuestos varía entre las especies. Aunque las quinolonas son antibacterianos exitosos, la resistencia generada principalmente mediante mutaciones en el objetivo (girasa de ADN y topoisomerasa IV) llega a ser un gran problema en diversos organismos, que incluyen *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Adicionalmente, las quinolonas, como una clase química, sufren de efectos tóxicos colaterales, que incluyen artropatía que evita su uso en niños (Lipsky, B. A. and Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Adicionalmente, el potencial para cardiotoxicidad, como se predice mediante prolongación del intervalo QTc, ha sido citado como una preocupación a cerca de la toxicidad de las quinolonas.

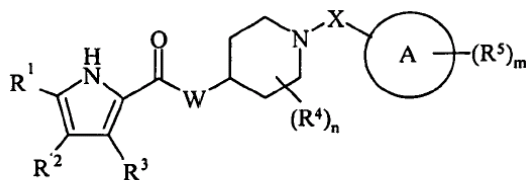
Se presentan diversos inhibidores de producto natural conocidos de girasa de ADN que compiten con ATP para la unión de la subunidad Gyrb (Maxwell, A. and Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). Las coumarinas son productos naturales aislados de *Streptomyces spp.*, cuyos ejemplos son novobiocina, clorobiocina y coumermicina A1. Aunque estos compuestos son inhibidores potentes de girasa de ADN, su utilidad terapéutica se limita debido a la toxicidad en los eucariotes y pobre penetración en bacterias Gram negativas (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Otra clase de producto natural de los compuestos que dirigen la subunidad Gyrb es las ciclotialidinas, que se aíslan de *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). A pesar de la actividad potente contra la girasa de ADN, la ciclotialidina es un agente antibacteriano pobre que muestra la actividad solo contra algunas especies eubacterianas (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

Se conocen en la técnica los inhibidores sintéticos que dirigen la subunidad B de girasa de ADN y topoisomerasa IV. Por ejemplo, los compuestos que contienen coumarina se describen en la solicitud de patente número WO 99/35155, los compuestos heteroaromáticos bicíclicos 5, 6 se describen en la solicitud de patente WO 02/060879, y los compuestos pirazol se describen en la solicitud de patente WO 01/52845 (patente Estadounidense US6, 608, 087).

Hemos descubierto una nueva clase de compuestos que son útiles para inhibir la girasa de ADN y topoisomerasa IV.

RESUMEN DE LA INVENCION

Por lo tanto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R¹ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R² se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, -C=N-OR' en donde R' es H o alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R³ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

W es -O-, -N(R⁶)-o -C(R⁷)(R⁸)-;

X es un enlace directo, -CH₂-, -C(O)-o S(O)_q- (en donde q es 1 o 2);

El anillo A es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R⁹;

5 R^4 y R^5 son sustituyentes en carbono y se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroximinometilo, alcoximinometilo C_{1-4} , *N*-hidroxiformamido, hidrazina C_{1-4} , hidrazinocarbonilo, *N*-hidroxietanimidoilo, amino (hidroximino)metilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcaniloxi C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4}) amino, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, *N*-(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, *N*'-(alquilo C_{1-4})ureido, *N*', *N*'-(alquilo C_{1-4})₂ureido, *N*-(alquilo C_{1-4})-*N*-(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde *a* es 0 a 2, alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-4} , *N*'-(alquilo C_{1-4})hidrazinocarbonilo, *N*', *N*'-(alquilo C_{1-4})₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo- R^{10} o heterociclilo- R^{11} ; en donde R^4 y R^5 independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{13} ;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n es 1-4; en donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-4; en donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;

15 R^{12} se selecciona de azido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcaniloxi C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})amino, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde *a* es 0 a 2, alcoxycarbonilo C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , carbociclilo- R^{14} o heterociclilo- R^{15} ; en donde R^{12} independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{16} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{17} ;

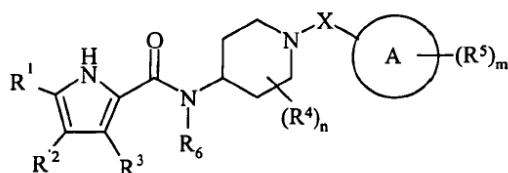
25 R^9 , R^{13} y R^{17} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R^{10} , R^{11} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, - $N(R^{18})$ -, -C(O)-, - $N(R^{19})C(O)$ -, -C(O) $N(R^{20})$ -, -S(O)_{*p*}-, -SO₂ $N(R^{21})$ -o - $N(R^{22})SO_2$ -; en donde R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y *p* es 0-2;

30 R^{16} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*, *N*-dimetilcarbamoilo, *N*, *N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*, *N*-dimetilsulfamoilo, *N*, *N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; o

35 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (IA):



(IA)

en donde:

40 R^1 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcanilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde *a* es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^1 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R² se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

5 R³ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, -C=N-OR' en donde R' es H o alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R³ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

X es un enlace directo, -CH₂-, -C(O)-o S(O)_q- (en donde q es 1 o 2);

El anillo A es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R⁹;

10 R⁴ y R⁵ son sustituyentes en carbono y se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroximinometilo, N-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, N-hidroxietanimidoilo, amino(hidroximino)metilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, N²-(alquilo C₁₋₄) ureido, N¹, N²-(alquilo C₁₋₄)₂ureido, N-(alquilo C₁₋₄)-N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₄, N²-(alquilo C₁₋₄)hidrazinocarbonilo, N, N²-(alquilo C₁₋₄)₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo-R¹⁰-o heterociclilo-R¹¹-; en donde R⁴ y R⁵ independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; y en donde si dicho heterociclilo contiene una

15

20 unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹³;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

n es 1-4; en donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-4; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;

25 R¹² se selecciona de azido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, carbociclilo-R¹⁴-o heterociclilo-R¹⁵-; en donde R¹² independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹⁶; y en donde si

30 dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹⁷;

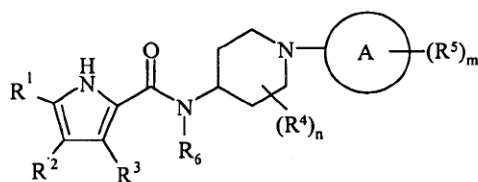
R⁹, R¹³ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

35 R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)-o -N(R²²)SO₂-; en donde R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y p es 0-2;

40 R¹⁶ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N, N-dimetilcarbamoilo, N, N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N, N-dimetilsulfamoilo, N, N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (IB):



(IB)

en donde:

5 R^1 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^1 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^2 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C_{3-6} ;

10 R^3 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, $-C=N-OR'$ en donde R' es H o alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^3 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C_{3-6} ;

El anillo A es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^9 ;

15 R^4 y R^5 son sustituyentes en carbono y se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroximinometilo, N -hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, N -hidroxi-etanimidoilo, amino(hidroximinometilo), alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})amino, N , N -(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, N -(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, N -(alquilo C_{1-4}) ureido, N' , N' -(alquilo C_{1-4})₂ureido, N -(alquilo C_{1-4})- N -(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-4} , N' -(alquilo C_{1-4})hidrazinocarbonilo, N' , N' -(alquilo C_{1-4})₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo- R^{10} -o heterociclilo- R^{11} -; en donde R^4 y R^5 independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{13} ;

25 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n es 1-4; en donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-4; en donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;

30 R^{12} se selecciona de azido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})amino, N , N -(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , carbociclilo- R^{14} -o heterociclilo- R^{15} -; en donde R^{12} independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{16} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{17} ;

35 R^9 , R^{13} y R^{17} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

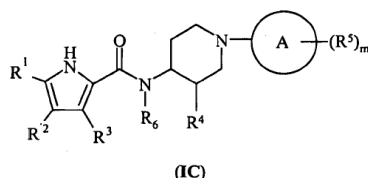
40 R^{10} , R^{11} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de un enlace directo, $-O-$, $-N(R^{18})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{19})C(O)-$, $-C(O)N(R^{20})-$, $-S(O)_p-$, $-SO_2N(R^{21})-$ o $-N(R^{22})SO_2-$; en donde R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y p es 0-2;

R^{16} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino,

N-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*, *N*-dimetilcarbamoilo, *N*, *N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*, *N*-dimetilsulfamoilo, *N*, *N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; o

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (IC):



en donde:

- 10 R^1 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^1 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o ciclopropilo;

R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^2 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C_{3-6} ;

- 15 R^3 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, $-C=N-OR'$ en donde R' es H o alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^3 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C_{3-6} ;

El anillo A es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^9 ;

- 20 R^4 y R^5 son sustituyentes en carbono y se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroxiiimino, *N*-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, *N*-hidroxi-etanimidoilo, amino(hidroxiiimino)metilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})amino, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, *N*-(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, *N*'-(alquilo C_{1-4}) ureido, *N*', *N*'-(alquilo C_{1-4})₂ureido, *N*-(alquilo C_{1-4})-*N*-(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-4} , *N*'-(alquilo C_{1-4})hidrazinocarbonilo, *N*', *N*'-(alquilo C_{1-4})₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo- R^{10} -o heterociclilo- R^{11} -; en donde R^4 y R^5 independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{13} ;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

m es 0-4; en donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;

- 35 R^{12} se selecciona de azido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})amino, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , carbociclilo- R^{14} -o heterociclilo- R^{15} -; en donde R^{12} independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{16} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{17} ;

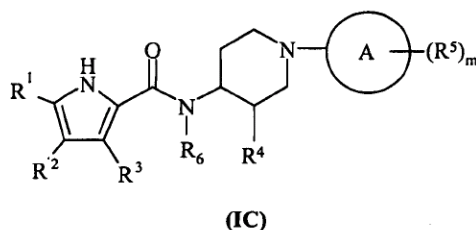
- 40 R^9 , R^{13} y R^{17} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)-o -N(R²²)SO₂-; en donde R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y p es 0-2;

5 R¹⁶ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N, N-dimetilcarbamoilo, N, N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N, N-dimetilsulfamoilo, N, N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; o

10 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (IC):



en donde:

15 R¹ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R¹ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R² se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

20 R³ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, -C=N-OR' en donde R' es H o alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R³ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

El anillo A es heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R⁹;

25 R⁴ y R⁵ son sustituyentes en carbono y se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroxiiimometilo, N-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, N-hidroxietanimidoilo, amino(hidroxiiimino)metilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, N²-(alquilo C₁₋₄) ureido, N', N²-(alquilo C₁₋₄)₂ureido, N-(alquilo C₁₋₄)-N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₄, N²-(alquilo C₁₋₄)hidrazinocarbonilo, N', N²-(alquilo C₁₋₄)₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo-R¹⁰-o heterociclilo-R¹¹-; en donde R⁴ y R⁵ independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; y en donde si dicho heterociclilo contiene una
35 unidad estructural -NH- que el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹³;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

m es 0-4; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;

40 R¹² se selecciona de azido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanoilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, carbociclilo-R¹⁴-o heterociclilo-R¹⁵-; en donde R¹² independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹⁶; y en donde si

dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹⁷;

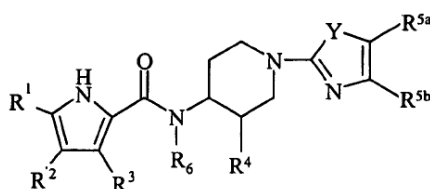
R⁹, R¹³ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilsulfonylo C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonylo;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)-o -N(R²²)SO₂-; en donde R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y p es 0-2;

R¹⁶ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxilo, etoxilo, acetilo, acetoxilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N, N-dimetilcarbamoilo, N, N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonylo, etilsulfonylo, mesilo, etilsulfonylo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N, N-dimetilsulfamoilo, N, N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (IE):



(IE)

en donde:

Y es NH, N(alquilo C₁₋₄) o S;

R¹ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R¹ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R² se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, -C=N-OR' en donde R' es H o alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R³ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

X es un enlace directo, -CH₂-, -C(O)-o S(O)_q-(en donde q es 1 o 2);

El anillo A es heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R⁹;

R⁴ es un sustituyente en carbono seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfuro, formilo, ureido, hidroximinometilo, N-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, N-hidroxietanimidoilo, amino(hidroximinometilo), alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)amino, alcanilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, N¹, N²-(alquilo C₁₋₄)ureido, N¹, N²-(alquilo C₁₋₄)₂ureido, N-(alquilo C₁₋₄)-N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₄, alcoxicarbonilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonylamino C₁₋₄, alquilsulfonylaminocarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)hidrazinocarbonilo, N¹, N²-(alquilo C₁₋₄)₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo-R¹⁰-o heterociclilo-R¹¹-; en donde R⁴ y R⁵ independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; y en

donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- que el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹³;

R^{5a} y R^{5b} son sustituyentes como se define para R⁴ o tomados juntos con los carbonos a los que se unen forman un anillo carbociclilo de 6 miembros sustituido por uno o dos grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de R⁵;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹² se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alcocarbonilamino C₁₋₄, carbociclilo-R¹⁴-o heterociclilo-R¹⁵-; en donde R¹² independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹⁶; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹⁷;

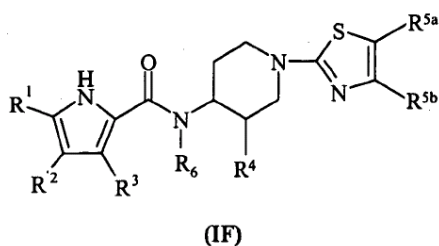
R⁹, R¹³ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)-o -N(R²²)SO₂-; en donde R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y p es 0-2;

R¹⁶ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N, N-dimetilcarbamoilo, N, N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N, N-dimetilsulfamoilo, N, N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (IF):



en donde:

R¹ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R¹ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo;

R² se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R² se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, -C=N-OR' en donde R' es H o alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C₃₋₆; en donde R³ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C₃₋₆;

X es un enlace directo, -CH₂-, -C(O)-o S(O)_q-(en donde q es 1 o 2);

5 R^4 es un sustituyente en carbono seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroximinometilo, *N*-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, *N*-hidroxi-etanimidoilo, amino(hidroximinometilo), alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoiloxi C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})amino, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, *N*-(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, *N*'-(alquilo C_{1-4})ureido, *N*', *N*'-(alquilo C_{1-4})₂ureido, *N*-(alquilo C_{1-4})-*N*-(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde *a* es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , alcocarbonilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-4} , *N*'-(alquilo C_{1-4})hidrazinocarbonilo, *N*', *N*'-(alquilo C_{1-4})₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo- R^{10} -o heterociclilo- R^{11} -; en donde R^4 y R^5 independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- que el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{13} ;

R^{5a} y R^{5b} son sustituyentes como se define para R^4 o tomados juntos con los carbonos a los que se unen forman un anillo carbociclilo de 6 miembros sustituido por uno o dos grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de R^5 ;

15 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 R^{12} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoiloxi C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})amino, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂amino, alcanoilamino C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde *a* es 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-4} , *N*-(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alcocarbonilamino C_{1-4} , carbociclilo- R^{14} -o heterociclilo- R^{15} -; en donde R^{12} independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{16} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{17} ;

25 R^9 , R^{13} y R^{17} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alcocarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R^{10} , R^{11} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_{*p*}-, -SO₂N(R^{21})-o -N(R^{22})SO₂-; en donde R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y *p* es 0-2;

30 R^{16} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*, *N*-dimetilcarbamoilo, *N*, *N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*, *N*-dimetilsulfamoilo, *N*, *N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; o

35 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también proporciona un compuesto que es

ácido 2-((3*S*, 4*R*)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 2-((3*S*, 4*R*)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[[2-metoxietil]amino]carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

40 ácido 2-((3*S*, 4*R*)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[[1(*S*)-2-metoxi-1-metiletil]amino]carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 2-((3*S*, 4*R*)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metilamino)carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

45 ácido 2-((3*S*, 4*R*)-4-[[3, 4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 2-((3*S*, 4*R*)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 4-acetil-2-((3*S*, 4*R*)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2S)-2-metoxipropil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

5 ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2R)-2-metoxipropil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R, 2S)-2-fluorociclopropilo)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

10 ácido Cis(±)₂-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico;

ácido Cis(±)₂-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido Cis(±)₂-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotínico;

15 ácido 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico;

ácido Cis(±)-2-(3-cloro-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)piperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

20 ácido Cis(±)-2-[4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino]-3-(prop-2-in-1-iloxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico;

ácido Cis(±)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico; o

25 ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2-metoxi-1-(metoximetil)etil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, IA, IB, IC, o IE o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 La invención también proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como lo es un humano, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, IA, IB, IC, o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 La invención también proporciona un método para inhibir girasa de ADN bacteriano en un animal de sangre caliente, tal como lo es un humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, IA, IB, IC, o IE o una sal farmacéuticamente aceptable.

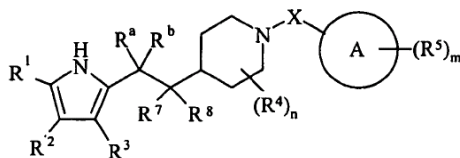
La invención también proporciona un compuesto de la fórmula I, IA, IB, IC, o IE y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso como un medicamento.

40 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, IA, IB, IC, o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-bacteriano en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, IA, IB, IC, o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende:

Proceso a) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-C(R^7)(R^8)-$; que convierte un compuesto de la fórmula (II):

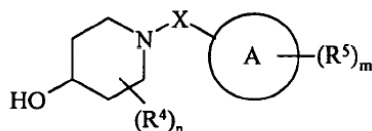


5

(II)

en donde R^a es ciano y R^b es dimetilamino o dietilamino; o R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquiltio C_{1-4} ; o R^a y R^b juntos forman 1, 3-ditiano o 1, 3-ditioanilo; en un compuesto de la fórmula (I);

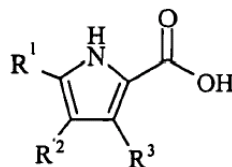
Proceso b) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-O-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



10

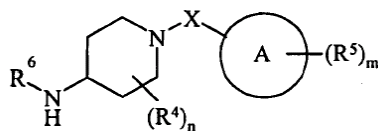
(III)

con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

Proceso c) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-N(R^6)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (V):

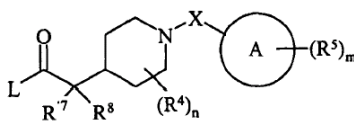


15

(V)

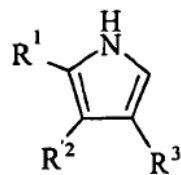
con un compuesto de la fórmula (IV) o un derivado de ácido activo del mismo;

Proceso d) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-C(R^7)(R^8)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



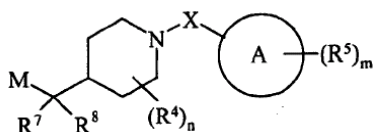
(VI)

en donde L es un grupo desplazable; con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

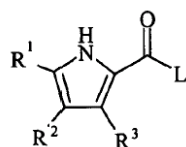
Proceso e) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-C(R^7)(R^8)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

5

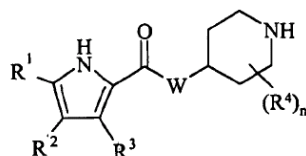
en donde M es un grupo organometálico; con un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

en donde L es un grupo desplazable;

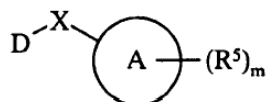
Proceso f) hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X):



(X)

10

con un compuesto de la fórmula (XI):

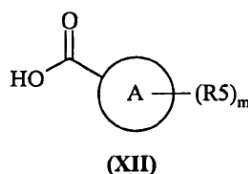


(XI)

en donde D es un grupo desplazable;

Proceso g) para los compuestos de la fórmula (I) en donde X es $-C(O)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con un compuesto de la fórmula (XII):

15



y después de eso si es necesario:

i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);

ii) retirar cualesquier grupos protectores;

5 iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

En esta especificación el término alquilo incluye grupos alquilo de cadena recta y ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo. Sin embargo las referencias a grupos alquilo individuales tal como propilo son específicas para solo la versión de cadena recta. Aplica una convención análoga a otros términos genéricos.

Cuando se seleccionan sustituyentes opcionales de uno o más grupos se entiende que esta definición incluye todos los sustituyentes que se seleccionan de uno de los grupos específicos o los sustituyentes que se seleccionan de dos o más de los grupos específicos.

15 Un "heterociclilo" es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4-12 átomos de los que por lo menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se especifique de otra forma, estar enlazado al carbono o nitrógeno, en donde un grupo -CH₂ se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)- y un átomo de nitrógeno del anillo y / o de azufre del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar los óxidos N o S. En un aspecto de la invención un "heterociclilo" es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 o 6 átomos de los que por lo menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre o oxígeno, puede, a menos que se especifique de otra forma, estar enlazado a carbono o nitrógeno, un grupo -CH₂ se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar los óxidos S. En un aspecto adicional de la invención un "heterociclilo" es un anillo monocíclico ligado a carbono, insaturado que contiene 5 o 6 átomos de los que por lo menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos y valores adecuados del término "heterociclilo" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1, 3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3, 5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, N-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-óxido N y quinolina-óxido N. Ejemplos adicionales y valores adecuados del término "heterociclilo" son tiazolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, pirimidinilo y piridinilo.

Un "carbociclilo" es un anillo de carbono mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos; en donde un grupo -CH₂ se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)-. Particularmente "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Un ejemplo particular de "carbociclilo" es fenilo.

Un ejemplo de "alcanoiloxi C₁₋₄" es acetoxi. Ejemplos de "alcoxycarbonilo C₁₋₄" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n- y t-butoxycarbonilo. Ejemplos de "alcoxycarbonilamino C₁₋₄" incluyen metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n- y t-butoxycarbonilamino. Ejemplos de "alcoxi C₁₋₄" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "alcanoilamino C₁₋₄" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de "alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "alcanoilo C₁₋₄" incluyen propionilo y acetilo. Ejemplos de "N-(alquilo C₁₋₄)amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino" incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etil-N-metilamino. Ejemplos de "alquenilo C₂₋₄" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de "alquinilo C₂₋₄" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo" son N-(metil)sulfamoilo y N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo" son N, N-(dimetil)sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo" son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo" son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo.

Ejemplos de "*N*-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo" son metoxiaminocarbonilo y isopropoxiaminocarbonilo. Ejemplos de "*N*-(alquilo C₁₋₄)-*N*-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo" son *N*-metil-*N*-metoxiaminocarbonilo y *N*-metil-*N*-etoxiaminocarbonilo. Ejemplos de "cicloalquilo C₃₋₆" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de "*N*'-(alquilo C₁₋₄)ureido" son *N*'-metilureido y *N*'-isopropilureido. Ejemplos de "*N*', *N*'-(alquilo C₁₋₄)₂ureido" son *N*'*N*'-dimetilureido y *N*'-metil-*N*'-isopropilureido. Ejemplos de "*N*'-(alquilo C₁₋₄)hidrazinocarbonilo" son *N*'-metilhidrazinocarbonilo y *N*'-isopropilhidrazinocarbonilo. Ejemplos de "*N*', *N*'-(alquilo C₁₋₄)₂hidrazinocarbonilo" son *N*'*N*'-dimetilhidrazinocarbonilo y *N*'-metil-*N*'-isopropilhidrazinocarbonilo. Ejemplos de "alquilsulfonilamino C₁₋₄" incluyen metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino y *t*-butilsulfonilamino. Ejemplos de "alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₄" incluyen metilsulfonilaminocarbonilo, isopropilsulfonilaminocarbonilo y *t*-butilsulfonilaminocarbonilo. Ejemplos de "alquilsulfonilo C₁₋₄" incluyen metilsulfonilo, isopropilsulfonilo y *t*-butilsulfonilo.

Un compuesto de la fórmula (I) puede formar ácido estable o sales básicas, y en dichos casos puede ser apropiada la administración de un compuesto como una sal, y se pueden hacer sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales tal como aquellos descritos adelante.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición ácida tal como metanosulfonato, tosilato, α -glicerofosfato, fumarato, clorhidrato, citrato, maleato, tartrato y (menos preferiblemente) bromhidrato. También son adecuadas las sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. En otro aspecto las sales adecuadas son sales base tal como una sal de metal alcalino por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo por ejemplo calcio o magnesio, una sal de amina orgánica por ejemplo trietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína, dibencilamina, *N*, *N*-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxi)etilamina, trometamina, *N*-metil *D*-glucamina y aminoácidos tal como glicina o lisina. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es la sal de sodio.

Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante preparación, las sales que son menos solubles en el solvente seleccionado se pueden preferir si son farmacéuticamente aceptables o no.

Dentro de la presente invención se entiende que un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solo una de las formas tautoméricas posibles. Se entiende que la invención abarca cualquier forma tautomérica que inhibe la girasa de ADN y/o topoisomerasa IV y no se limita únicamente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro de los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas y se entiende que la especificación abarca todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos que no solo dibujan aquellas formas que se han podido mostrar gráficamente aquí. Lo mismo aplica a los nombres del compuesto. Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que ciertos compuestos de la fórmula (I) contienen un átomo de carbono y/o azufre asimétricamente sustituido, y de acuerdo con lo anterior puede existir en, y se aísla en, formas racémicas y ópticamente activas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se entiende que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de los mismos, cuya forma posee propiedades útiles en la inhibición de girasa de ADN y/o topoisomerasa IV, se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quirál, mediante resolución enzimática, mediante biotransformación, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quirál) y cómo determinar la eficacia para la inhibición de girasa de ADN y/o topoisomerasa IV mediante las pruebas estándar descritas aquí adelante.

También se entiende que ciertos compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos pueden existir en formas solvatadas así como también formas no solvatadas tal como, por ejemplo, formas hidratadas. Se entiende que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que inhiben la girasa de ADN y/o topoisomerasa IV.

Los valores particulares y adecuados para ciertos sustituyentes y grupos mencionados en esta especificación se enumeran adelante. Estos valores se pueden utilizar donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones descritas aquí. Cada especie indicada representa un aspecto particular e independiente de la invención.

Con referencia a un compuesto de la fórmula I, R¹ es alquilo C₁₋₄. R¹ es metilo. R¹ es halo. R¹ es hidrógeno.

R² es alquilo C₁₋₄. R² es metil. R² es halo. R² es fluoro o cloro. R² es hidrógeno. R² es cloro.

R³ es alquilo C₁₋₄. R³ es metilo. R³ es halo. R³ es fluoro o cloro. R³ es hidrógeno. R³ es CN. R³ es C=N-OH. R³ es cloro.

W es -O-. W es -N(R⁶)-. W es -NH-. W es -C(R⁷)(R⁸)-.

X es un enlace directo. X es -CH₂-. X es -C(O)-. X es S(O)_q- (en donde q es 1 o 2).

El anillo A es carbociclilo. El anillo A es heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R⁹. El anillo A es heterociclilo. El anillo A es tiazolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, pirimidinilo o piridinilo. El anillo A es tiazol-2-ilo, quinolin-4-ilo, benzotiazol-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-2-ilo o piridin-4-ilo.

R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄) carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)-N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, alcoxycarbonilo C₁₋₄ o heterociclilo-R¹¹-; en donde R⁴ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹². R¹² se selecciona de hidroxilo, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino o N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino; y R¹¹ es -C(O)-.

Alternativamente, R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de fluoro, hidroxilo, carboxilo, metilo, metoxi, propoxi, N-etilcarbamoilo, N, N-dimetilcarbamoilo, N-metil-N-metoxicarbamoilo, metoxicarbonil o morfolino-R¹¹-; en donde R⁴ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹². R¹² se selecciona de hidroxilo, etenilo, metoxi, N-metilamino o N, N-dimetilamino; y R¹¹ es -C(O)-.

Alternativamente, R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de metoxi, hidroxilo, metoxicarbonilo, fluoro, aliloxi, propoxi, N, N-dimetilcarbamoilo, morfolinocarbonilo, N-etilcarbamoilo, N-(2-hidroxi)etilcarbamoilo, dimetilaminometilo, N-metil-N-metoxicarbamoilo, metoximetilo, metilaminometilo y carboxilo.

Alternativamente, R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de metoxi, hidroxilo, metoxicarbonilo, fluoro, aliloxi, propoxi, N, N-dimetilcarbamoilo, morfolinocarbonilo, N-etilcarbamoilo, N-(2-hidroxi)etilcarbamoilo, dimetilaminometilo, N-metil-N-metoxicarbamoilo, metoximetilo, metilaminometilo, carboxilo, N-metil-N-metoxicarbamoilo, N-hidroxi)etilcarbamoilo, hidroximetilo, (metiltio)metilo, (metilsulfonil)metilo, (metilsulfonil) metilo, benciloxi, propynyloxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, cloro, metilo, ciclopropilometoxi, tiazolilmetoxi, etoxi, ácido oxiacético, etilaminocarboniloxi, alilaminocarboniloxi, piridinilmetoxi, hidroxipropoxi, metoxi (metil)amino, y azido.

Alternativamente R⁴ es halo, particularmente fluoro.

R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, carboxilo, carbamoilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄) carbamoilo, N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo o alcoxycarbonilo C₁₋₄; en donde R⁵ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹². R¹² se selecciona de alcoxi C₁₋₄ o carbociclilo-R¹⁴-; y R¹⁴ es un enlace directo.

Alternativamente, R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de cloro, carboxilo, carbamoilo, metilo, metoxi, N-(isopropil)carbamoilo, N-(metoxi)carbamoilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; en donde R⁵ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹². R¹² se selecciona de metoxi o fenil-R¹⁴-; y R¹⁴ es un enlace directo.

Alternativamente, R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de cloro, carboxilo, carbamoilo, metilo, metoximetilo, metoxi, N-(1-metil-1-fenilet)carbamoilo, N-(metoxi)carbamoilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

Alternativamente, R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de cloro, carboxilo, carbamoilo, metilo, metoximetilo, metoxi, N-(1-metil-1-fenilet)carbamoilo, N-(metoxi)carbamoilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, N-metoxicarbamoilo, formilo, (metoxiimino)metilo, isopropoxicarbonilo, etoxi, morfolinocarbonilo, hidroxilo-1-metiletilo, amino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, N-(1-metil-1-fenilet)carbamoilo, N-2-morfolin-4-ilet)carbamoilo, piperidinocarbonilo, N-metilcarbamoilo, N-2-hidroxi)etilcarbamoilo, N-2-metoxietilcarbamoilo, N-2-hidroxi)propilcarbamoilo, N-2-hidroxi-1-metilet)carbamoilo, N-isoxazolilcarbamoilo, N-2, 2-difluoroetilcarbamoilo, N-tetrahidrofuran-3-ilt)carbamoilo, N-ciclopropilcarbamoilo, N-1-cianociclopropilcarbamoilo, N-2-fluorociclopropilcarbamoilo, N-2-hidroxi-1, 1-dimetilet)carbamoilo, N-1-ciano-1-metilet)carbamoilo, N-1-(hidroximetil-2-metoxi-2-oxo)etilcarbamoilo, N-1, 3-dioxolan-2-ilt)carbamoilo, N-3-(2-oxopirrolidin-1-ilt)propilcarbamoilo, N-piridin-2-ilt)carbamoilo, N-2-(metiltio)etilcarbamoilo, N-1, 3-oxazol-2-ilt)carbamoilo, N-2-fluoroetilcarbamoilo, N-(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoilo, morfolin-4-ilt)metilo, tert-butilaminometilo, piperidina-1-ilt)metilo, (3-hidroxipirrolidin-1-ilt)metilo, (hidroxiiimino)metilo, 1, 1-difluorometilo, azidometilo, ciano(morfolin-4-ilt)metilo, N-2-(metilsulfonil)etilcarbamoilo, ciano, 1-hidroxi-1-metiletilo, ciclopropilometilo, N-metilcarbamoilo, N-1-carboxiciclopropilcarbamoilo, N-isoxazol-3-ilt)carbamoilo, N-prop-2-in-1-ilt)carbamoilo, N-1-carboxi-2-hidroximetilcarbamoilo, N-[3-(2-oxopirrolidin-1-ilt)propil]carbamoilo, N-(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoilo, N-metoxi-N-metilcarbamoilo, N-2-(metilsulfonil)etilcarbamoilo, N-metoxipropilcarbamoilo, y metoximetil)etil]amino}carbamoilo.

Alternativamente R⁵ es carboxilo.

R⁶ es hidrógeno.

n es 1.

m es 1 o 2; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes. m es 1. m es 2.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (como se describió anteriormente) en donde:

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄;

5 R² se selecciona de halo.

R³ se selecciona de hidrógeno o halo;

W es -N(R⁶)-;

X es un enlace directo;

El anillo A es heterociclilo;

10 R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄) carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)-N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, alcoxycarbonilo C₁₋₄ o heterociclilo-R¹¹-; en donde R⁴ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²;

15 R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, carboxilo, carbamoilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄) carbamoilo, N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo o alcoxycarbonilo C₁₋₄; en donde R⁵ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²;

R⁶ es hidrógeno;

R¹¹ es -C(O)-;

R¹² se selecciona de hidroxilo, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino o carbociclilo-R¹⁴-;

20 R¹⁴ es un enlace directo;

n es 1; y

m es 1 o 2; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (como se describió anteriormente) en donde:

R¹ se selecciona de metilo;

R² es fluoro o cloro;

R³ se selecciona de hidrógeno, fluoro o cloro;

W es -NH-;

30 X es un enlace directo;

el anillo A es tiazolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, pirimidinilo o piridinilo;

R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de metoxi, hidroxilo, metoxycarbonilo, fluoro, aliloxi, propoxi, N, N-dimetilcarbamoilo, morfolinocarbonilo, N-etilcarbamoilo, N-(2-hidroxietil)carbamoilo, dimetilaminometilo, N-metil-N-metoxycarbamoilo, metoximetilo, metilaminometil y carboxi;

35 R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de cloro, carboxi, carbamoilo, metilo, metoximetilo, metoxi, N-(1-metil-1-feniletil)carbamoilo, N-(metoxi)carbamoilo, metoximetil)etil]amino}carbamoilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo;

n es 1; y

m es 1 o 2; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (como se describió anteriormente) en donde:

R¹ se selecciona de hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno, bromo, fluoro, cloro, CN, o -C=NOMe;

R³ se selecciona de hidrógeno, fluoro o cloro;

W es -NH-;

10 X es un enlace directo;

el anillo A es tiazolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, pirimidinilo o piridinilo;

R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de metoxi, hidroxilo, metoxicarbonilo, fluoro, aliloxi, propoxi, N, N-dimetilcarbamoilo, morfolinocarbonilo, N-etilcarbamoilo, N-(2-hidroxi)etilcarbamoilo, dimetilaminometilo, N-metil-N-metoxicarbamoilo, metoximetilo, metilaminometilo, carboxi, N-metil-N-metoxicarbamoilo, N-hidroxi)etilcarbamoilo, hidroximetilo, (metiltio)metilo, (metilsulfonil)metilo, (metilsulfonil)metilo, benciloxi, propinilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, cloro, metilo, ciclopropilmetoxi, tiazolilmetoxi, etoxi, ácido oxiacético, etilaminocarbonilo, alilaminocarbonilo, piridinilmetoxi, hidroxipropoxi, metoxi(metil)amino, y azido;

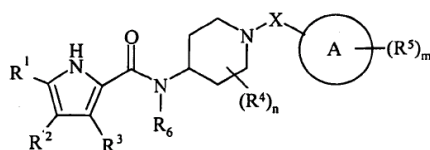
R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de cloro, carboxi, carbamoilo, metilo, metoximetilo, metoxi, N-(1-metil-1-feniletil)carbamoilo, N-(metoxi)carbamoilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, N-metoxicarbamoilo, formilo, (metoxiimino)metilo, isopropoxycarbonilo, etoxi, morfolinocarbonilo, hidroxil-1-metiletilo, amino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, N-(1-metil-1-feniletil)carbamoilo, N-2-morfolin-4-iletilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, N-metilcarbamoilo, N-2-hidroxi)etilcarbamoilo, N-2-metoxi)etilcarbamoilo, N-2-hidroxi)propilcarbamoilo, N-2-hidroxi-1-metiletilcarbamoilo, N-isoxazolilcarbamoilo, N-2, 2-difluoroetilcarbamoilo, N-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoilo, N-ciclopropilcarbamoilo, N-1-cianociclopropilcarbamoilo, N-2-fluorociclopropilcarbamoilo, N-2-hidroxi-1, 1-dimetiletilcarbamoilo, N-1-ciano-1-metiletilcarbamoilo, N-1-(hidroximetil-2-metoxi-2-oxoetilcarbamoilo, N-1, 3-dioxolan-2-ilmetilcarbamoilo, N-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilcarbamoilo, N-piridin-2-ilmetilcarbamoilo, N-2-(metiltio)etilcarbamoilo, N-1, 3-oxazol-2-ilmetilcarbamoilo, N-2-fluoroetilcarbamoilo, N-(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoilo, morfolin-4-ilmetilo, tert-butilaminometilo, piperidina-1-ilmetilo, (3-hidroxi)pirrolidin-1-il)metilo, (hidroxilimino)metilo, 1, 1-difluorometilo, azidometilo, ciano(morfolin-4-il)metilo, N-2-(metilsulfonil)etilcarbamoilo, ciano, 1-hidroxi-1-metiletilo, ciclopropilmetilo, N-metilcarbamoilo, N-1-carboxiciclopropilcarbamoilo, N-isoxazol-3-ilcarbamoilo, N-prop-2-inilcarbamoilo, N-1-carboxi-2-hidroxi)etilcarbamoilo, N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]carbamoilo, N-(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoilo, N-metoxi-N-metilcarbamoilo, N-2-(metilsulfonil)etilcarbamoilo, N-metoxipropilcarbamoilo, y metoxi(metil)etil]amino}carbamoilo;

n es 1; y

35 m es 1 o 2; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de la fórmula (IA)



(IA)

40 en donde:

R¹ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, o alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, o alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, o -C=N-OH;

X es un enlace directo, -CH₂-, -C(O)-o S(O)_q-(en donde q es 1 o 2);

- 5 el anillo A es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R⁹;

R⁴ y R⁵ son sustituyentes en carbono y se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroximinometilo, alcoximinometilo C₁₋₄, N-hidroxi-formamido, Hidrazina C₁₋₄, hidrazinocarbonilo, N-hidroxietanimidoilo, amino (hidroximinometilo)metilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcaniloxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄) amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, N'-(alquilo C₁₋₄)ureido, N', N'-(alquilo C₁₋₄)ureido, N-(alquilo C₁₋₄)-N-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₄, N'-(alquilo C₁₋₄)hidrazinocarbonilo, N', N'-(alquilo C₁₋₄)₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo-R¹⁰-o heterociclilo-R¹¹-; en donde R⁴ y R⁵ independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹³;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 20 n es 1-4; en donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-4; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;

R¹² se selecciona de azido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcaniloxi C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)amino, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂amino, alcanilamino C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₄S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcoxycarbonilo C₁₋₄, N-(alquilo C₁₋₄)sulfamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, carbociclilo-R¹⁴-o heterociclilo-R¹⁵-; en donde R¹² independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹⁶; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R¹⁷;

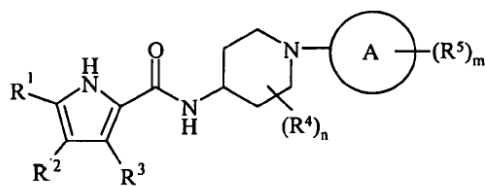
- 30 R⁹, R¹³ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)-o -N(R²²)SO₂-; en donde R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y p es 0-2;

R¹⁶ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N, N-dimetilcarbamoilo, N, N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N, N-dimetilsulfamoilo, N, N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IA) que es un compuesto de la fórmula (IB):



(IB)

en donde:

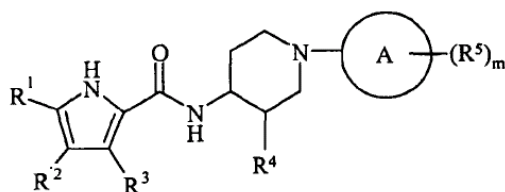
5 R^4 es un sustituyente en carbono y se selecciona de metoxi, hidroxi, metoxicarbonilo, fluoro, aliloxi, propoxi, *N*, *N*-dimetilcarbamoilo, morfolinocarbonilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-(2-hidroxi)etilcarbamoilo, dimetilaminometilo, *N*-metil-*N*-metoxicarbamoilo, metoximetilo, metilaminometilo, carboxi, *N*-metil-*N*-metoxicarbamoilo, *N*-hidroxi)etilcarbamoilo, hidroximetilo, (metiltio)metilo, (metilsulfinil)metilo, (metilsulfonil)metilo, benciloxi, propiniloxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, cloro, metilo, ciclopropilometoxi, tiazolilmetoxi, etoxi, ácido oxiacético, etilaminocarboniloxi, alilaminocarboniloxi, piridinilmetoxi, hidroxipropoxi, metoxi(metil)amino, y azido;

10 R^5 es un sustituyente en carbono y se selecciona de cloro, carboxi, carbamoilo, metilo, metoximetilo, metoxi, *N*-(1-metil-1-feniletil)carbamoilo, *N*-(metoxi)carbamoilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, *N*-metoxicarbamoilo, formilo, (metoxiimino)metilo, isopropoxicarbonilo, etoxi, morfolinocarbonilo, hidroxi-1-metiletilo, amino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, *N*-(1-metil-1-feniletil)carbamoilo, *N*-2-morfolin-4-iletilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-2-hidroxi)etilcarbamoilo, *N*-2-metoxi)etilcarbamoilo, *N*-2-hidroxi)propilcarbamoilo, *N*-2-hidroxi-1-metiletilcarbamoilo, *N*-isoxazolilcarbamoilo, *N*-2, 2-difluoro)etilcarbamoilo, *N*-tetrahidrofuran-3-ilcarbamoilo, *N*-ciclopropilcarbamoilo, *N*-1-cianociclopropilcarbamoilo, *N*-2-fluorociclopropilcarbamoilo, *N*-2-hidroxi-1, 1-dimetiletilcarbamoilo, *N*-1-ciano-1-metiletilcarbamoilo, *N*-1-(hidroximetil-2-metoxi-2-oxo)etilcarbamoilo, *N*-1, 3-dioxolan-2-ilmetilcarbamoilo, *N*-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilcarbamoilo, *N*-piridin-2-ilmetilcarbamoilo, *N*-2-(metiltio)etilcarbamoilo, *N*-1, 3-oxazol-2-ilmetilcarbamoilo, *N*-2-fluoro)etilcarbamoilo, *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoilo, morfolin-4-ilmetilo, *tert*-butilaminometilo, piperidina-1-ilmetilo, (3-hidroxi)pirrolidin-1-il)metilo, (hidroxiimino)metilo, 1, 1-difluorometilo, azidometilo, ciano(morfolin-4-il)metilo, *N*-2-(metilsulfonil)etilcarbamoilo, ciano, 1-hidroxi-1-metiletilo, ciclopropilometilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-1-carboxiciclopropilcarbamoilo, *N*-isoxazol-3-ilcarbamoilo, *N*-prop-2-in-1 ilcarbamoilo, *N*-1-carboxi-2-hidroxi)etilcarbamoilo, *N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]carbamoilo, *N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoilo, *N*-metoxi-*N*-metilcarbamoilo, *N*-2-(metilsulfonil)etilcarbamoilo, *N*-metoxi)propilcarbamoilo, y metoxi(metil)etil]amino}carbamoilo;

25 n es 1; en donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes; y

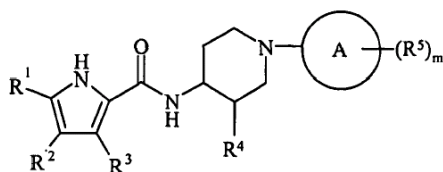
m es 1 o 2; en donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IB) que es un compuesto de la fórmula (IC).



(IC)

30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IC):



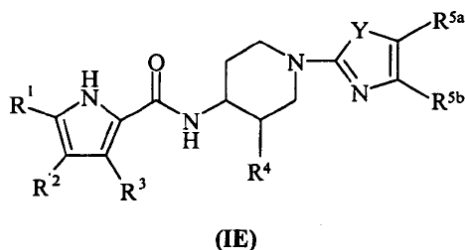
(IC)

en donde:

El anillo A es heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH- el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilsulfonylo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, N-(alquilo C₁₋₄) carbamoilo, N, N-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonylo.

5

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IC) que es un compuesto de la fórmula (IE):



en donde:

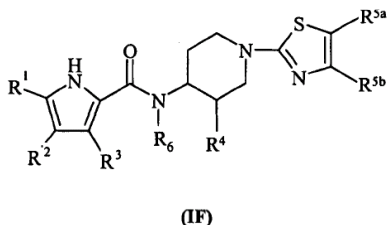
10 Y es N-H, N-alquilo C₁₋₄, S, o O;

R^{5a} es H o como se define para R⁵;

R^{5b} es H o como se define para R⁵; o

R^{5a} y R^{5b} tomados juntos con los carbonos a los que se unen forman un anillo carbociclilo de 6 miembros sustituido por uno o dos grupos seleccionados de R⁵ que pueden ser iguales o diferentes.

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IE) que es un compuesto de la fórmula (IF):



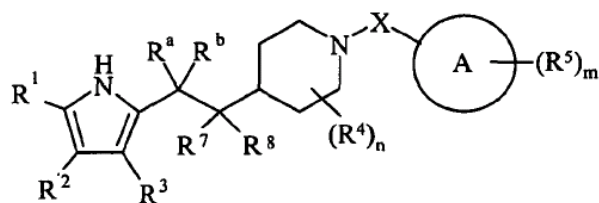
20 Los compuestos particulares de la invención son los compuestos de los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente adicional de la invención. En aspectos adicionales, la presente invención también comprende cualquiera dos o más de los compuestos de los Ejemplos.

En una realización de la invención se proporcionan los compuestos de la fórmula (I), se proporcionan en una realización alternativa sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I).

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 Sin embargo, la presente invención también proporciona que los compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar mediante un proceso como sigue (en donde las variables son como se definió anteriormente a menos que se indique otra cosa)

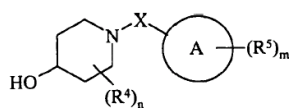
Proceso a) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es -C(R⁷)(R⁸)-; que convierte un compuesto de la fórmula (II):



(II)

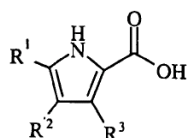
en donde R^a es ciano y R^b es dimetiamino o dietilamino; o R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquiltio C_{1-4} ; o R^a y R^b juntos forman 1, 3-ditianoilo o 1, 3-ditioanilo; en un compuesto de la fórmula (I);

5 Proceso b) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es -O-; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



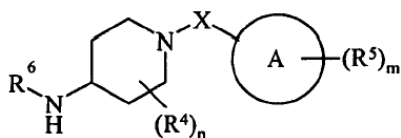
(III)

con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

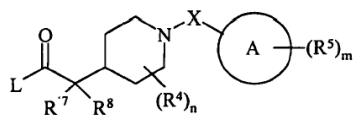
10 Proceso c) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es -N(R^6)-; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (V):



(V)

con un compuesto de la fórmula (IV) o un derivado de ácido activo del mismo;

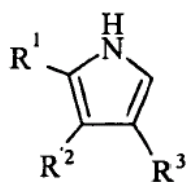
Proceso d) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es -C(R^7)(R^8)-; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

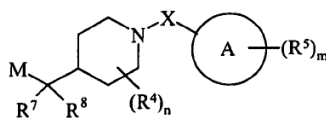
15

en donde L es un grupo desplazable; con un compuesto de la fórmula (VII):



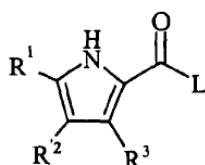
(VII)

Proceso e) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-C(R^7)(R^8)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

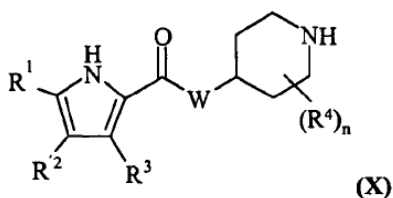
5 en donde M es un grupo organometálico; con un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

en donde L es un grupo desplazable;

Proceso f) hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X):



(X)

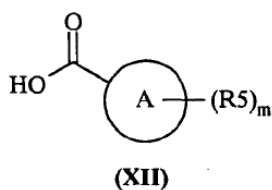
10 con un compuesto de la fórmula (XI):



(XI)

en donde D es un grupo desplazable;

Proceso g) para los compuestos de la fórmula (I) en donde X es $-C(O)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con un compuesto de la fórmula (XII):



y después de eso si es necesario:

i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);

ii) retirar cualesquier grupos protectores;

5 iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

L es un grupo desplazable. Los valores adecuados para L incluyen halo, por ejemplo cloro y bromo, pentafluorofenoxi y 2, 5-oxopirrolidin-1-iloxi.

D es un grupo desplazable. Los valores adecuados para D incluyen halo, por ejemplo cloro, bromo y yodo, tosilato y mesilato.

10 M es un grupo organometálico, los valores adecuados para M incluyen organocupratos, por ejemplo CuLi, organozinc, Zn, o un reactivo de Grignard por ejemplo MgG en donde G es halo por ejemplo cloro.

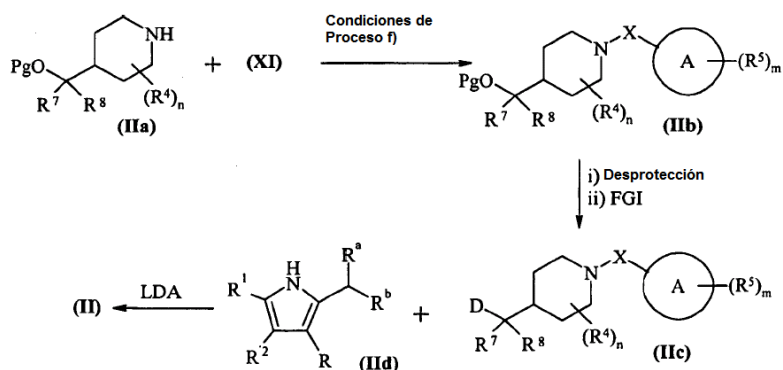
Las condiciones de reacción específicas para la reacción anterior son como sigue.

Proceso a) Los compuestos de la fórmula (II) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (I):

15 (i) en donde R^a es ciano y R^b es dimetilamino o dietilamino; en la presencia de una base por ejemplo hidróxido de sodio, en un solvente adecuado por ejemplo metanol acuoso a temperatura ambiente.

(ii) en donde o R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquilitio C₁₋₄; o R^a y R^b juntos forman 1, 3-ditianoilo o 1, 3-ditioanilo; en la presencia de un reactivo tal como una sal de mercurio, cobre o plata por ejemplo Hg(ClO₄)₂, CuCl₂ o AgNO₃/Ag₂O en la presencia de un solvente adecuado por ejemplo metanol, acetona o etanol de una temperatura que varía de temperatura ambiente hasta reflujo.

20 Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1:



en donde Pg es un grupo protector hidroxilo como se define aquí adelante; y D es un grupo desplazable como se definió aquí anteriormente.

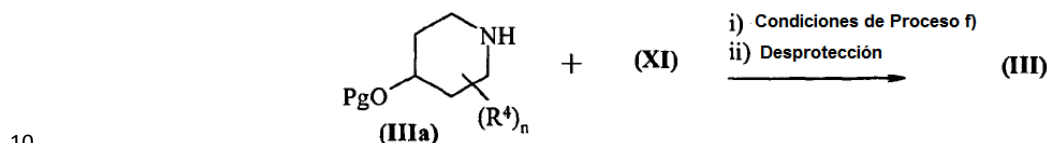
25 La desprotección de los grupos protectores hidroxilo se conoce bien en la técnica. Ejemplos de dichas desprotecciones se dan aquí adelante.

FGI representa la Interconversión del Grupo Funcional. En el esquema anterior dichas conversiones entre un grupo hidroxilo y un grupo D se conocen bien en la técnica y están también dentro de las capacidades de una persona experta en la técnica.

5 Los compuestos de la fórmula (IIa) y (IIc) se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Proceso b) Los compuestos de la fórmula (III) y (IV) se pueden hacer reaccionar en la presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o EDC, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, THF o dietiléter.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2:



Esquema 2

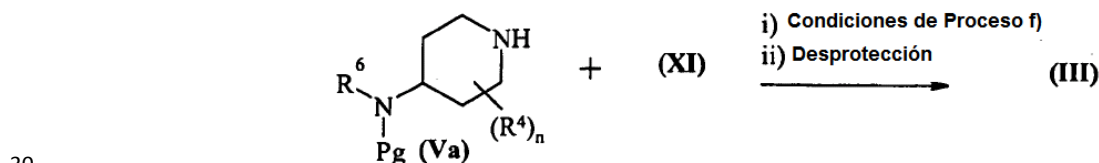
en donde Pg es a grupo protector hidroxilo como se define aquí adelante.

La desprotección de los grupos protectores hidroxilo se conoce bien en la técnica. Ejemplos de dichas desprotecciones se dan aquí adelante.

15 Los compuestos de la fórmula (IIIa) y (IV) son los compuestos comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. *Proceso c)* Los compuestos de la fórmula (V) y (IV) se pueden acoplar en la presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado. Los reactivo de acoplamiento de péptido estándar conocidos en la técnica se pueden emplear como reactivos de acoplamiento adecuados, o por ejemplo carbonildiimidazol y dicitclohexil-carbodiimida, opcionalmente en la presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en la presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2, 6-di-*alquil*-piridinas tal como 2, 6-lutidina o 2, 6-di-*tert*-butilpiridina. Los solventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se puede realizar de forma conveniente a una temperatura en el rango de -40 a 40° C.

25 Los derivados de ácido activados adecuados incluyen haluros ácidos, por ejemplo cloruros ácidos, y ésteres activos, por ejemplo ésteres pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas se conoce bien en la técnica, por ejemplo se pueden hacer reaccionar en la presencia de una base, tal como aquellos descritos anteriormente, y en un solvente adecuado, tal como aquellos descritos anteriormente. La reacción se puede realizar de forma conveniente a una temperatura en el rango de -40 a 40° C.

Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3:



Esquema 3

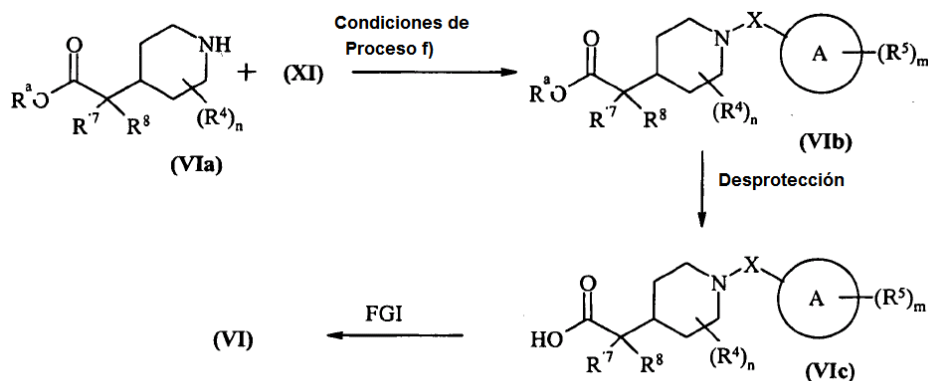
en donde Pg es un grupo protector amino como se define aquí adelante. El lector experto apreciará que en donde R⁶ es hidrógeno, este hidrógeno también necesita protegerse por medio de un grupo protector adecuado.

35 La desprotección de grupo protector amino se conocen bien en la técnica. Ejemplos de dichas desprotecciones se dan aquí adelante.

Los compuestos de la fórmula (Va) son los compuestos comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Proceso d) Los compuestos de la fórmula (VI) y (VII) se pueden hacer reaccionar en un solvente adecuado tal como DCM o 1, 2-dicloroetano, opcionalmente en la presencia de un ácido Lewis, por ejemplo AlCl_3 , de 0°C a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con Esquema 4:



5

Esquema 4

en donde $\text{R}^a\text{OC(O)}$ es un grupo éster.

Los valores adecuados para R^a incluyen alquilo C_{1-6} . La desprotección del grupo protector carboxi R^a se puede lograr bajo condiciones estándar, por ejemplo hidrólisis de ácido o base, tal como aquellas condiciones dadas aquí adelante.

10

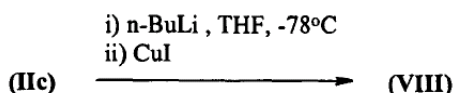
FGI representa la Interconversión del Grupo Funcional. En el esquema anterior dichas conversiones entre un grupo ácido y un grupo $-\text{C(O)L}$ se conocen bien en la técnica y también están dentro de las capacidades de un experto en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VIa) y (VII) son los compuestos comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. Proceso e) Los compuestos de la fórmula (VIII) y (IX) se pueden hacer reaccionar en un solvente aprótico adecuado tal como THF o éter, a temperaturas en el rango de -78°C a 0°C .

15

Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (IIc) bajo condiciones estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo en donde M es un reactivo organocuproso de dichos compuestos se puede preparar de acuerdo con el Esquema 5:

20

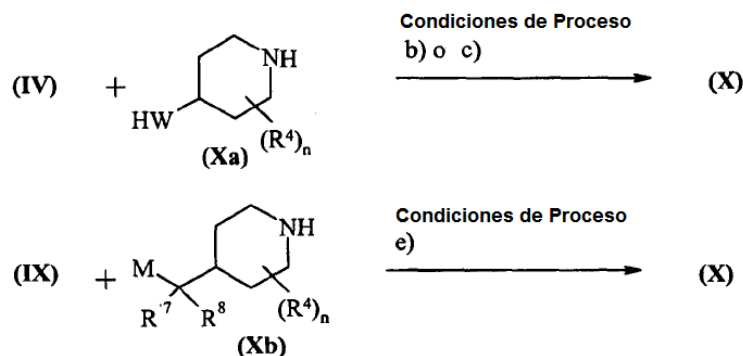


Esquema 5

Los compuestos de la fórmula (IX) son los compuestos comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. Proceso f) Los compuestos de la fórmula (X) y (XI) se pueden hacer reaccionar en un solvente adecuado tal como DMF, *N*-metilpirrolidinona o dimetilacetamida en la presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina bajo condiciones térmicas o un reactor de microondas.

25

Los compuestos de la fórmula (X) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 6:



Esquema 6

en donde M es un grupo organometálico como se definió aquí anteriormente.

5 Los compuestos de la fórmula (Xa), (Xb) y (XI) son los compuestos comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Proceso g) Los compuestos de la fórmula (X) y (XII) se pueden acoplar bajo las condiciones bosquejadas en el Proceso c).

Los compuestos de la fórmula (XII) son los compuestos comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

10 La formación de una sal farmacéuticamente aceptable está dentro de la experticia de un profesional común en química orgánica utilizando técnicas estándar.

15 Se apreciará que ciertos de los diversos sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromáticos estándar o generados mediante modificaciones del grupo funcional convencional antes de o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tal se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Los reactivos utilizados para introducir dichos sustituyentes del anillo están comercialmente disponibles o se hacen mediante procesos conocidos en la técnica.

20 La introducción de los sustituyentes en un anillo puede convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I). Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de los sustituyentes, alquilación de los sustituyentes, oxidación de los sustituyentes, esterificación de los sustituyentes, amidación de los sustituyentes, formación de anillos heteroarilo. Los reactivos y condiciones de reacción para dichos procedimientos se conocen bien en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromáticas incluyen la introducción de alcóxidos, reacciones de diazotización seguido por introducción del grupo tiol, grupo alcohol, grupo halógeno. Ejemplos de modificaciones incluyen; oxidación de alquiltio a alquilsulfínilo o alquilsulfonilo.

25 El profesional experto en química orgánica será capaz de utilizar y adaptar la información contenida y referenciada dentro de las referencias anteriores, y los Ejemplos que acompañan allí y también los Ejemplos aquí, para obtener materiales de partida necesarios, y productos. Si no están comercialmente disponibles, los materiales de partida necesarios para los procedimientos tal como aquellos descritos anteriormente se pueden preparar mediante procedimientos que se seleccionan de técnicas químicas orgánicas estándar, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos estructuralmente similares, conocidos, o técnicas que son análogas al procedimiento descrito anteriormente o los procedimientos descritos en los ejemplos. Se observa que muchos de los materiales de partida para métodos sintéticos como se describió anteriormente están comercialmente disponibles y/o se reportan ampliamente en la bibliografía científica, o se puede preparar de los compuestos comercialmente disponibles utilizando adaptaciones de procesos reportados en la bibliografía científica. Adicionalmente se remite el lector a
30
35 Advanced Organic Chemistry, 4ta Edición, por Jerry March, publicado por John Wiley and Sons 1992, para guía general en condiciones de reacción y reactivos.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualesquier grupos sensibles en los compuestos. Los casos en donde es necesaria o deseable la protección son conocidos por aquellos expertos en la técnica, como son los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden

utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991).

5 Ejemplos de un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, un grupo sililo tal como trimetilsililo o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores
 10 variarán de forma necesaria con la elección del grupo protector. Sin embargo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanilo o un grupo aroilo se pueden retirar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio o hidróxido de sodio. Alternativamente un grupo sililo tal como trimetilsililo se puede retirar, por ejemplo, mediante fluoruro o mediante ácido acuoso; o un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono.

15 Un grupo protector adecuado para un grupo amino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Sin embargo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o grupo alcoxycarbonilo o un grupo aroilo se pueden retirar por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo acilo tal como un grupo t-butoxycarbonilo se puede retirar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo se puede retirar, por
 20 ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftalililo que se puede retirar mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o 2-hidroxiethylamina, o con hidrazina.

25 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metilo o etilo que se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que se puede retirar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

30 Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química, o se pueden retirar de la etapa de reacción de anillo A final o trabajo en marcha.

35 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, se puede obtener al llevar a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante resolución de una forma racémica del compuesto o intermedio utilizando un procedimiento estándar, o mediante separación cromatográfica de diastereoisómeros (cuando se produce). Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para la preparación de los compuestos ópticamente activos y/o intermedios.

40 De forma similar, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto de la invención, se puede obtener al llevar a cabo los procedimientos anteriores utilizando un regioisómero puro como un material de partida, o mediante resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios utilizando un procedimiento estándar.

Métodos de Prueba de Potencia de Enzimas

45 Los compuestos se prueban para inhibición de la actividad GyrB ATPasa utilizando el ensayo de detección de molibdato de amonio/fosfato basado en verde malaquita (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Se realizan ensayos en placas multipozo en reacciones de 100 µl que contienen: 50 mM regulador TRIS pH 7.5, 75 mM acetato de amonio, 5.5 mM cloruro de magnesio, 0.5 mM ácido etilendiaminatetraacético, 5% de glicerol, 1 mM 1, 4-Ditio-DL-treitol, 200 nM albúmina de suero bovino, 16 mg/ ml de ADN de esperma de salmón fermentado, 4 nM *E. coli* GyrA, 4 nM *E. coli* GyrB, 250 mM ATP, y compuesto en dimetilsulfóxido. Las reacciones se detienen con 150 µl del reactivo de detección de molibdato de amonio/verde malaquita que contiene 1.2 mM clorhidrato verde de malaquita, 8.5 mM tetrahidrato de molibdato de amonio, y 1 M ácido clorhídrico. Las placas se leen en un lector de placa de absorbancia a 625 nm y se calculan el porcentaje de valores de inhibición utilizando reacciones que contienen dimetilsulfóxido (2%) como 0% de inhibición y reacciones que contienen novobiocina (2 mM) como 100% de controles de inhibición. Los compuestos se prueban para inhibición de actividad topoisomerasa IV ATPasa como se describió anteriormente para GyrB excepto las reacciones
 50 de 100 µl contenidas en los siguientes: 20 mM regulador TRIS pH 8, 50 mM acetato de amonio, 8 mM cloruro de magnesio, 5% de glicerol, 5 mM 1, 4-Ditio-DL-treitol, 0.005% Brij-35, 5 mg/ ml de ADN de esperma de salmón fragmentado, 10 nM *E. coli* GyrA, 10 nM *E. coli* GyrB, 160 mM ATP, y compuesto en dimetilsulfóxido. La potencia de
 55

compuesto se basa en mediciones IC₅₀ determinadas de reacciones realizadas en la presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

Los compuestos de los Ejemplos tienen de manera general valores IC₅₀ de <20 mg/ ml.

Métodos de Prueba de Susceptibilidad Bacteriana

5 Se prueban compuestos para actividad antimicrobiana mediante prueba de susceptibilidad en medio líquido. Los compuestos se disuelven en dimetilsulfóxido y se prueban en 10 diluciones dobles en los ensayos de susceptibilidad. Los organismos utilizados en el ensayo se cultivan durante la noche en medio agar adecuado y luego se suspenden en un medio líquido apropiado para el cultivo del organismo. La suspensión es un 0.5 McFarland y se hace una dilución 1 en 10 adicional en el mismo medio líquido para preparar la suspensión del organismo final en 100 ml. Las placas se incuban bajo condiciones apropiadas a 37 grados C durante 24 hrs antes de lectura. Se determina la Concentración Inhibidora Mínima como la concentración de fármaco más baja capaz de reducir el crecimiento mediante 80% o más.

El ejemplo 48 tiene un MIC de 0.13 mg/ ml contra *Streptococcus pneumoniae*. En la siguiente tabla se proporcionan otros ejemplos.

Ejemplo No.	MIC HIN446	MIC MCA445	MIC SPN548	MIC SAU516	MIC EFM073
333	4	0.13	0.063	2	0.5
60	4	0.25	2	2	8
315	2	0.13	0.5	4	4
345	0.25	0.031	0.03	0.5	0.13
294	0.031	0.001	0.0039	0.031	0.016

15 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20 Encontramos que los compuestos de la presente invención inhiben la girasa de ADN bacteriano y topoisomerasa IV y son por lo tanto de interés para sus efectos antibacterianos.

También se describe un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 También se describe un método para la inhibición de girasa de ADN bacteriano y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente, tal como lo es un humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se definió aquí anteriormente.

30 También se describe un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como es un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se definió aquí anteriormente.

Una característica adicional de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso como un medicamento. De forma adecuada el medicamento es un agente antibacteriano.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-bacteriano en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de girasa de ADN bacteriano y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

Sin embargo de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en la producción de un efecto anti-bacteriano en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en la inhibición de girasa de ADN bacteriano y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

10 Sin embargo de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

15 Con el fin de utilizar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (aquí adelante en esta sección se relaciona con la composición farmacéutica "un compuesto de esta invención") para el tratamiento terapéutico (que incluye profiláctico) de mamíferos que incluyen humanos, en particular para tratar infección, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

20 Por lo tanto en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se definió aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para uso en producir un efecto anti-bacteriano en un animal de sangre caliente, tal como lo es un humano.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se definió aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en la inhibición de girasa de ADN bacteriano y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente, tal como lo es un humano.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se definió aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como lo es un humano.

35 Las composiciones de la invención puede ser una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente divididos o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa o aceite estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

40 Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Sin embargo, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.

45 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tal como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tal como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tal como almidón; agentes lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tal como etil o propil p-hidroxibenzoato, y anti-oxidantes, tal como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden ser cubiertas o no cubiertas para modificar su desintegración y la absorción posterior del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, utilizando agentes de recubrimiento convencional y procedimientos bien conocidos en la técnica.

50

Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de forma de cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

- 5 Las suspensiones acuosas contienen de manera general el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido con uno o más agentes de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, povidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tal como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tal como etil o propil p-hidroxibenzoato, anti-oxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes endulzantes (tal como sacarosa, sacarina o aspartame).

- 20 Se pueden formular suspensiones aceitosas al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetilo. Se pueden agregar agentes edulcorantes tal como aquellos indicados anteriormente, y agentes aromáticos para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

- 25 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contiene de manera general el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, el agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tal como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que ocurren en forma natural tal como goma acacia o goma tragacanto, fosfatidas que ocurren en forma natural tal como semilla de soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitan) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de polioxietileno sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tal como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.

- 40 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión aceitosa o acuosa inyectable estéril, que se pueden formular de acuerdo con los procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes humectantes o dispersantes apropiados y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1, 3-butanediol.

- 45 Las composiciones para administración mediante inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo como un aerosol que contiene gotitas líquidas o sólidas finamente divididas. Se pueden utilizar propulsores de aerosol convencionales tal como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

- 50 Para información adicional en la formulación el lector se denomina en el Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

- 55 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada para administración oral a humanos contendrá de manera general, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g del agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que

puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán de manera general aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para información adicional sobre Rutas de Administración y Regímenes de Dosificación el lector se remite al Capítulo 25.3 en Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Además de los compuestos de la presente invención la composición farmacéutica de esta invención también puede contener o se co-administra (simultáneamente, secuencialmente o separadamente) con uno o más fármacos conocidos seleccionados de otros agentes antibacterianos clínicamente útiles (por ejemplo, macrolidas, quinolonas, β -lactamas o aminoglicósidos) y/o otros agentes anti-infecciosos (por ejemplo, un triazol antifúngico o amfotericina). Estos pueden incluir carbapenems, por ejemplo meropenem o imipenem, para ampliar la efectividad terapéutica. Los compuestos de esta invención también pueden contener o ser co-administrados con productos de proteína que aumentan la función bactericida/permeabilidad (BPI) o inhibidores de bomba de eflujo para mejorar la actividad contra bacterias gram negativas y bacterias resistentes a agentes antimicrobianos.

Como se indicó anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad que se va a tratar. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la ruta de administración particular, y la severidad de la enfermedad que se va a tratar. De acuerdo con lo anterior se puede determinar la dosificación óptima por el médico que trata cualquier paciente particular.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba in-vitro y in-vivo para la evaluación de los efectos de inhibidores de girasa de ADN en animales de laboratorio tal como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda para nuevos agentes terapéuticos.

En lo anterior otra composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de fabricación de medicamentos, también aplican las realizaciones alternativas y particulares de los compuestos de la invención descritos aquí.

Ejemplos

La invención ahora se ilustra pero no se limita mediante los siguientes Ejemplos en los que a menos que se indique otra cosa: -

(i) las evaporaciones se llevan a cabo mediante evaporación rotatoria in-vacuo y los procedimientos de trabajo se llevan a cabo después de retiro de sólidos residuales mediante filtración;

(ii) las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, que está normalmente en el rango 18-26 ° C y sin exclusión de aire a menos que se indique otra cosa, o a menos que la persona experta trabaje de otra forma bajo una atmósfera inerte;

(iii) se utiliza cromatografía de columna (mediante procedimiento flash) para purificar los compuestos y se realiza en gel de sílice Merck Kiesel (Art. 9385) a menos que se indique otra cosa;

(iv) se dan rendimientos solos para ilustración y no necesariamente son alcanzables al máximo;

(v) la estructura de los productos finales de la invención se confirma de manera general mediante RMN y técnicas de espectros de masa [el espectro de resonancia magnética de protones se expresa y se determina de manera general en DMSO- d_6 a menos que se indique otra cosa utilizando un espectrómetro Bruker DRX-300 que opera en una fuerza de campo de 300 MHz. Se reportan cambios químicos en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano como un estándar interno (escala δ) y se muestran multiplicidades pico así: s, singulete; d, doblete; AB o dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete, m, multiplete; br, amplio; se obtienen de manera general datos espectrales de masa de bombardeo rápido de átomos (FAB) utilizando un espectrómetro de plataforma (suministrado por Micromasa) que se ejecuta en electrorociado y, cuando sea apropiado, se recolectan datos de iones positivos o datos de iones negativos] o utilizando Agilent 1100 series LC/MSD equipado con Sedex 75ELSD, ejecutado en modo APCI y, cuando sea apropiado, se recolectan datos de iones positivos o datos de iones negativos; se determinan rotaciones ópticas a 589 nm a 20 ° C utilizando un Polarímetro Perkin Elmer 341; se lleva a cabo HPLC de fase inversa utilizando YMC Pack ODS-AQ (100x20 mmID, tamaño de partícula S-5m, tamaño de poro 12 nm);

(vi) cada intermedio se purifica al estándar requerido para la etapa posterior y se caracteriza en suficiente detalle para confirmar que está correcta la estructura asignada; se evalúa la pureza mediante HPLC, TLC, o RMN y se determina la identidad mediante espectroscopía infra-roja (IR), espectroscopía de masa o espectroscopía de RMN según sea apropiado;

5 (vii) en los que se pueden utilizar las siguientes abreviaturas: -

DMF es N, N-dimetilformamida; DMA es N, N-dimetilacetamida; TLC es cromatografía de capa delgada; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; DMSO es dimetilsulfóxido; CDCl₃ es cloroformo deuterizado; MS es espectroscopía de masa; APCI es ionización química a presión atmosférica; EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol; DIEA es diisopropiletilamina; TFA es ácido trifluoroacético; HATU es óxido N de N-[(dimetilamino)-1H, 2, 3-triazolo[4, 5-b-] piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato; HOAT es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; NMP es N-metilpirrolidina; THF es tetrahidrofurano; EtOH es etanol; LCMS es cromatografía líquida/ espectrometría de masa; DCM es diclorometano;

(viii) las temperaturas se citan como ° C;

15 (ix) Sintetizador de Microondas Smith se refiere a un equipo que utiliza la energía de microondas para calentar las reacciones orgánicas en un periodo corto; se utiliza de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se obtiene de Personal Chemistry Uppsala AB;

(x) la destilación Kugelrohr se refiere a una pieza de equipo que destila líquidos y calienta los compuestos sensibles utilizando temperatura de horno de flujo de aire; se utiliza de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se obtiene de Buchi, Switzerland o Aldrich, Milwaukee, USA;

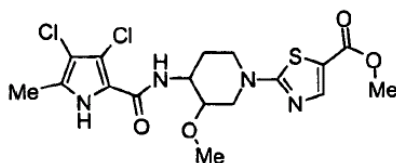
20 (xi) cuando se utiliza Cis(±) o trans(±) se entiende que esto se refiere a la mezcla racémica de los isómeros cis o trans, (-) o (+) se refiere al enantiómero único como es R, R o S, S en donde se expresa. Las rotaciones se miden para el primer compuesto quiral en el esquema sintético (véase por ejemplo los Intermedios 57 y 58) al medir la rotación del efluente de la columna quiral, utilizando un Polarímetro Perkin Elmer 341, en el punto en el que se eluye el enantiómero, la nomenclatura cis(-) o cis (+) luego se continúa para todos los compuestos en la síntesis (por ejemplo, Ejemplo 42 es el compuesto final en la síntesis que inicia del Intermedio 57); y

(xii) GCMS es cromatografía de fase de gas (modelo 6890N) con el Espectrómetro de Masa (modelo 5973) fabricado por Agilent y se utiliza de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 1

Cis(±)metil 2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

30



Método 1

35 Se disuelven Cis(±)3, 4-dicloro-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Intermedio 50; 380 mg), metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato (276 mg), en DMA anhidro (5 ml). Se agrega DIEA (216 ml) y la mezcla se calienta a 120 ° C durante 7 horas (h). La mezcla se diluye con EtOAc, se lava el pozo con regulador de citrato, agua, solución salina, y se seca sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentra in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón (337 mg).

Método 2

40 Alternativamente los compuestos del título se preparan utilizando un Sintetizador de Microondas Smith al someter la mezcla de reacción a microondas de modo único a 150 ° C durante 30 minutos (min.) o hasta que se completa la reacción como se juzga por LCMS, utilizando un solvente aprótico polar tal como DMA, NMP o 1-butil-3-metilimidazolio-tetrafluoroborato como solventes de reacción.

ES 2 430 569 T3

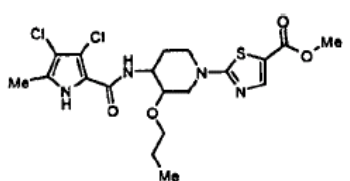
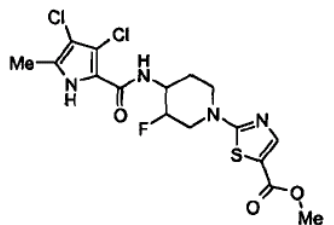
MS (ES) MH^+ : 447 para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_4S$; RMN: 1.65 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 3.07 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

Ejemplos 2-33

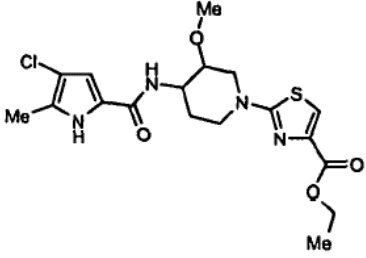
5 Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
2	metil 2-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 447 para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_4S$; RMN: 1.87 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.38 (s, 1H)	Intermedio 51 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
3	metil 2-((3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 447 para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_4S$; RMN: 1.89 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)	Intermedio 52 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
4	Cis(±)metil 2-(4-(((3, 4-difluoro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 414 para $C_{17}H_{20}F_2N_4O_4S$; RMN: 1.72 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.5 (brs, 1H)	Intermedio 56 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato

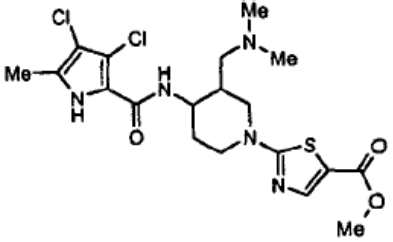
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
5	Cis(±)metil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 475 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 0.89 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.29 (s, 1H)	Intermedio 53 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
6	Cis(±)metil 2-(3-(aliloxi)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 473 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.94 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.37 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)	Intermedio 54 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
7	Cis(±)etil 4-(3-(aliloxi)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)piperidin-1-il) quinolina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 531 para C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄	Intermedio 54 e Intermedio 10
8	Cis(±)etil 4-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-propoxipiperidin-1-il) quinolina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 533 para C ₂₆ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₄	Intermedio 53 e Intermedio 10
9	Cis(±)metil-2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 435, 437 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; RMN: 1.77-1.79 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.49-3.62 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.24 (m, 1H), 4.82-4.99 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.05 (brs, 1H)	Intermedio 32 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
10	Trans(6)metil-2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 435, 437 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S	Intermedio 34 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato

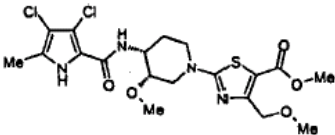
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
11	metil 2-((3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 435, 437 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; RMN: 1.77-1.79 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.49-3.62 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.24 (m, 1H), 4.82-4.99 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.05 (brs, 1H)	Intermedio 33 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
12	Cis(±)etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 499, 501 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S	Intermedio 32 y etil 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
13	Cis(±)Etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 511, 513 para C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.45 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.47 (q, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.77 (t, 1H), 12.26 (s, 1H)	Intermedio 50 y etil 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
14	Cis(±)Metil 2-cloro-6-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidina-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 477, 479 para C ₁₈ H ₂₀ Cl ₃ N ₅ O ₄ ; RMN: 1.62 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 1H), 12.16 (m, 1H)	Intermedio 50 y metil 2, 6-dicloropirimidina-4-carboxilato
15	Cis(±)Etil 2-(4-((4-cloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 427, 429 para C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ ; RMN: 1.27 (t, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 6.89 (s, 1H)	Intermedio 55 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato
			
16	Cis(±)etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) (M +H): 461, 463 para C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	Intermedio 50 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato
17	Cis(±)etil 4-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 455 para C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄	Intermedio 50 y etil 4-cloropiridina-2-carboxilato (WO 2004007657)

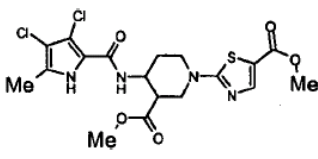
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
18	Cis(±)metil 2-[4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 461 para C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	Intermedio 74 y metil-2-bromotiazol-5-carboxilato
19	Cis(±)metil-2-[4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-[(metilamino)metil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 460 para C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ S	Intermedio 75 y metil-2-bromotiazol-5-carboxilato
20	Cis(±)metil 2-[4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 474 para C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ S	Intermedio 76 y metil-2-bromotiazol-5-carboxilato
			
21	Cis(±)metil-2-[4-[[[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-[(1-metil-1-feniletil)amino] carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 574 para C ₂₇ H ₃₂ ClN ₅ O ₅ S	Intermedio 16 e Intermedio 55
22	Cis(±)metil-2-[4-[[[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 413 para C ₁₇ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S; RMN: 1.63 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 6.89 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 11.64 (s, 1H)	Intermedio 55 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
23	Cis(±)metil-2-cloro-6-[4-[[[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]pirimidina-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 442 para C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₄ ; RMN: 1.63 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 2.09 -2.20 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 3.17 (d, J=5.27 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.30 -3.81 -3.89 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.87 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 11.62 (s, 1H)	Intermedio 55 y metil 2, 6-dicloropirimidina-4-carboxilato
24	Cis(±)metil-2-[4-[[[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 457 para C ₁₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₅ S; RMN: 1.63 (s, 1H), 1.84 -1.99 (m, 1H), 2.12 -2.19 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.35 -3.38 (m, 1H), 3.52 -3.57 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 4.15 -4.29 (m, 3H), 4.52 -4.61 (m, 2H), 6.89 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.91 Hz, 1H), 11.63 (s, 1H)	Intermedio 55 e Intermedio 17

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
25	Cis(±)metil-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 491 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.66 -1.81 (m, 2H), 2.14 -2.22 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 4.20 -4.35 (m, 2H), 4.57 (d, J=1.32 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.29 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H)	Intermedio 50 e Intermedio 17
26	Cis(±)etil 4-(4-((4-cloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)quinolina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 471 para C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ ; RMN: 1.38 (t, J=7.06 Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.36 -3.42 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.10 Hz, 2H), 6.95 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.16 Hz, 1H), 7.73 -7.82 (m, 2H), 8.11 (dd, J=17.14, 8.29 Hz, 2H), 11.65 (s, 1H)	Intermedio 55 e Intermedio 10
27	Cis(±)etil-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il) isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 455 para C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ ; RMN: 1.32 (t, J=7.06 Hz, 3H), 1.72 (d, J=0.75 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.13 (d, J=13.38 Hz, 2H), 3.29 -3.31 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.32 (q, J=7.03 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 6.97 (dd, J=5.09, 0.94 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.10 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.09 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H)	Intermedio 50 y etil 2-fluoroisonicotinato (Konno, Akinori J. Fluorine Chemistry (1998), 87(2), 137-140)
28	Cis(±)etil-4-(4-((4-cloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 421 para C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ ; RMN: 1.31 (t, J=7.06 Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 2.12 -2.18 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.30 (q, J=7.16 Hz, 2H), 6.89 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=6.03, 2.64 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.10 Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.84 Hz, 1H), 11.63 (s, 1H)	Intermedio 55 y etil 4-cloropiridina-2-carboxilato (WO 2004007657)
29	Cis(±)3, 4-dicloro-N-[3-metoxi-1-(2-metilquinolin-4-il)piperidin-4-il]-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 447 para C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	Intermedio 50 y 4-cloro-2-metilquinolina

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
30	Cis(±)Metil 4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-1-[5-(metoxicarbonil)-1, 3-tiazol-2-il]piperidina-3-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 474 C ₁₈ H ₂₂ ClN ₅ O ₅ S; RMN: 1.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.01 (s, 1H)	Intermedio 35 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
31	Cis(±)etil 2-(4-(((4-cloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS(ES) MH ⁺ : 477, 479 para C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S; RMN: 1.33 (t, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.62-7.69 (m, 3H), 11.60 (s, 1H)	Intermedio 55 y etil 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
32	Cis(±)etil 4-(4-(((3, 4-difluoro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il) quinolina-2-carboxilato	MS (ES) MH: 472 para C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₄	Intermedio 56 e Intermedio 10
33	metil 2-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 435, 437 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; RMN: 1.77-1.79 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.49-3.62 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.24 (m, 1H), 4.82-4.99 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.05 (br s, 1H)	Intermedio 36 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato

Ejemplo 34

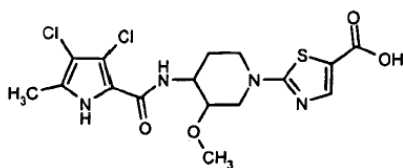
5 Cis(±)metil 4-(aminocarbonil)-2-(4-(((4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

10 Se disuelve cis(±)metil-2-(4-(((4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1-metil-1-feniletíl) amino] carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Ejemplo 21; 0.058 g, 0.1 mmol) en volúmenes iguales de TFA y DCM. La reacción se calienta en un tubo sellado a una temperatura externa de 85 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se concentra para retirar el DCM y exceso de TFA. El residuo se somete a partición con EtOAc y NaHCO₃ y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ y se concentran como un sólido amarillo (0.050 g, 100%).

MS (ES) MH⁺: 456 para C₁₈H₂₂ClN₅O₅S.

Ejemplo 35

Ácido cis(±)2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico



5 Se disuelve cis(±)metil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Ejemplo 1; 200 mg) en THF (50 ml). Se agrega 2N LiOH (100 ml) y la mezcla se calienta a 50° C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfría a ambiente y se acidifica con 20% de ácido cítrico acuoso. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentra in vacuo y se tritura con éter de dietilo para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco. (164 mg).

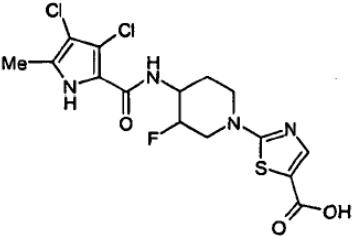
MS (ES) MH⁺: 433, 431 para C₁₆H₁₆Cl₂N₄O₄S; RMN: 1.87 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.32 (m, 6H), 3.63 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 12.30 (s, 1H).

10 Ejemplos 36-71

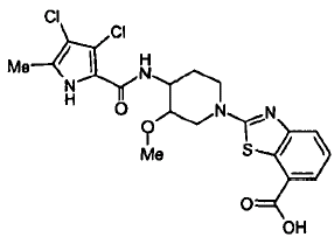
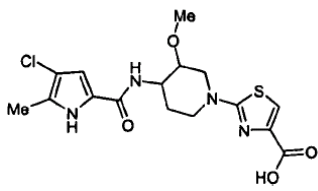
Los siguientes Ejemplos se sintetizan mediante un método análogo al Ejemplo 35 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
36	ácido cis(±) ₂ -(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	0.87 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.34 (s, 1H)	461	Ejemplo 5
37	ácido cis(±) ₂ -(3-(aliloxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino) piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.79 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.95 (in, 2H), 4.15 (m, 2H), 5.26 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 12.19 (s, 1H)	459	Ejemplo 6
38	ácido cis(±) ₄ -(3-(aliloxi)-4-((3, 4- dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino) piperidin-1-il)quinolina-2-carboxílico	2.06 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.1-4.0 (m, 4H), 4.51 (m, 3H), 5.18 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 12.23 (s, 1H)	503	Ejemplo 7
39	ácido cis(±) ₄ -(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-propoxipiperidin-1-il)quinolina-2-carboxílico	0.62 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 5.36 (m, 2H), 3.5-4.0 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 12.24 (s, 1H)	505	Ejemplo 8

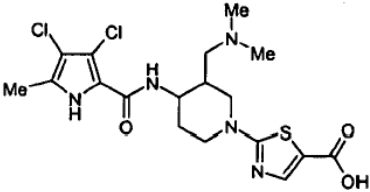
(continuación)

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
40	ácido <i>cis</i> (±)2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico 	1.75-1.79 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.39-3.57 (m, 2H), 3.93-3.96 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.81-4.97 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.63 (s, 1 H), 12.12 (s, 1H)	421, 423	Ejemplo 9
41	ácido <i>trans</i> (6±)2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.74-1.79 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.86-3.92 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.84-4.97 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)	421, 423	Ejemplo 10
42	ácido 2-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.62-1.90 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.83-4.03 (m, 1H), 4.12-4.43 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 12.61 (brs, 1H)	421, 423	Ejemplo 33
43	ácido 2-((3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.63-1.92 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.87-4.02 (m, 1H), 4.14-4.42 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 12.61 (brs, 1H)	421, 423	Ejemplo 11
44	ácido <i>cis</i> (±)2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	1.82 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.48-3.67 (m, 2H), 4.12-4.41 (m, 3H), 4.92 (d, 1H), 7.22 (d, 1 H), 7.34 (t, 1H), 7.62 (m, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.45 (brs, 1H)	471, 473	Ejemplo 12

(continuación)

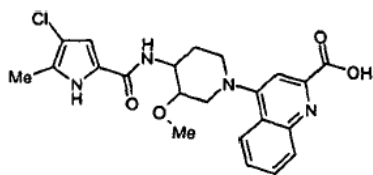
Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
45	ácido cis(±)2-(4-(((3, 4-dicloro-5- metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7- carboxílico	1.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 12.26 (s, 1H)	483, 485	Ejemplo 13
				
46	ácido cis(±)2-(4-(((4-cloro-5-metil-1H- pirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7- carboxílico	1.60 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.58-7.67 (m, 3H), 11.58 (s, 1H)	449, 451	Ejemplo 31
47	ácido cis(±)2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4- carboxílico	1.74 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 12.61 (brs, 1H)	433, 435	Ejemplo 16
48	ácido cis(±)2-Cloro-6-(4-(((3, 4-dicloro-5- metil-1 H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)pirimidina-4- carboxílico	1.59 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 12.10 (m, 1H)	463, 465	Ejemplo 14
49	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5- metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5- carboxílico	1.85 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 12.69 (s, 1H)	433	Ejemplo 2
50	ácido cis(±)2-(4-(((4-cloro-5-metil-1H- pirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4- carboxílico	1.61 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 11.64 (s, 1H)	399, 401	Ejemplo 15
				

(continuación)

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
51	ácido 2-((3S, 4S)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.64 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 12.63 (brs, 1H)	433, 435	Ejemplo 86
52	ácido 2-((3R, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.63 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 3.16-3.27 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 12.03 (s, 1H)	433, 435	Ejemplo 85
53	ácido cis(±)2-[4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.62 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.41 (dd, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (s, 1H)	447	Ejemplo 18
54	ácido cis(±)2-[4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.63 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.14 (d, 1H)	446	Ejemplo 19
55	ácido cis(±)2-[4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.66 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 12.3 (brs, 1H)	460	Ejemplo 20
				
56	ácido cis(±)2-[4-((4-cloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.63 (d, J=3.39 Hz, 1H), 1.84-1.99 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 6.90 (d, J=2.83 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.10 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 11.64 (d, J=1.70 Hz, 1H), 12.62 (s, 1H)	399	Ejemplo 22

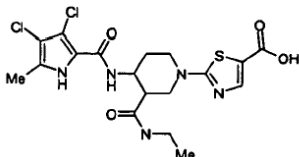
(continuación)

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
57	ácido cis(±)2-cloro-6-(4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidina-4-carboxílico	1.64 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 13.69 (s, 1H)	428	Ejemplo 23
58	ácido cis(±)2-(4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.62 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.28 (d, J=2.26 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 11.63 (s, 1H)	443	Ejemplo 24
59	ácido cis(±)2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.75 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)	477	Ejemplo 25
60	ácido cis(±)4-(4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)quinolina-2-carboxílico	1.80 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.93 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 11.65 (s, 1H)	443	Ejemplo 26
61	ácido cis(±)4-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxílico	1.67 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.55 (d, J=12.43 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.29 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.06, 2.92 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.97 (d, J=6.97 Hz, 1H), 12.18 (s, 1H)	393	Ejemplo 17
62	ácido cis(±)2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotínico	1.72 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.04 -3.18 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.97 (d, J=4.71 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.22 (d, J=4.90 Hz, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.39 (s, 1H)	427	Ejemplo 27



(continuación)

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
63	ácido cis(±)2-[4-[[[3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES+): 516, 518 para C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.82 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.32 (m, 6H), 3.61 (m, 5H), 3.99 (t, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.8 (brs, 1H)		Ejemplo 78
64	ácido cis(±)2-{4-[[[3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[[dimetilamino)carbonil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.75 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.36 (m [bajo el pico de agua], 3H), 4.00 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 12.71 (brs, 1H) 474, 476		Ejemplo 79
65	ácido cis(±)2-{4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[[etilamino) carbonil]piperidin -1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	0.92 (t, 3H), 1.58 (m 1H), 1.99 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.92 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 12.01 (s, 1H), 12.71 (brs, 1H)	474, 476	Ejemplo 80
66	ácido cis(±)2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[[2-hidroxietil)amino]carbonil]piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.50 (m, 1H), 1.96 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.26 (q, 2H), 3.32 (bajo el pico de agua, 2H), 3.89 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.72 (brs, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 12.32 (brs, 1H)	490, 492	Ejemplo 81
67	ácido cis(±)2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[[metoxi (metil)amino]carbonil]piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.66 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.33 (bajo el pico de agua, 1H), 3.74 (brs, 3H), 3.83 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 12.98 (brs, 1H)	490, 492	Ejemplo 82
68	ácido cis(±)4-(aminocarbonil)-2-(4-[[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.63 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.14 -4.28 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 11.63 (s, 1H)	442	Ejemplo 34



(continuación)

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
69	ácido 2-((3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico y ácido 1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.89 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H)	433	Ejemplo 3
70	ácido cis(±) ₂ -(4-((3, 4-difluoro-5-metil-1 <i>H</i> pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.75 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.40 (s, 1H)	441	Ejemplo 4
71	ácido cis(±) ₄ -(4-((3, 4-difluoro-5-metil-1 <i>H</i> pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)quinolina-2-carboxílico	1.69 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.8-4.02 (m, 2H), 4.18-4.38 (m, 2H), 6.57-6.84 (d, 1H), 7.44-7.56 (s, 1H), 7.56-7.72 (m, 1H), 7.78-7.94 (m, 1H), 8.04-8.27 (m, 2H), 11.23 (br, 1H)	444	Ejemplo 32

Ejemplo 72

5 Cis(±)₂-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-*N*-metoxi-1, 3-tiazol-5-carboxamida

10 Se disuelve ácido cis(±)₂-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 35; 100 mg) en DMA anhidro (2 ml). Se agregan HATU (97 mg), HOAT (31 mg), DIEA (41 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. Se agrega clorhidrato de *N*-Metoxiamina (19.3 mg) seguido por DIEA (41 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con H₂O, 20% de solución de ácido cítrico, H₂O, NaHCO₃ sat, H₂O, solución salina y se seca sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentra in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (82 mg).

MS (ES)(MH⁺): 462, 460 para C₁₇H₂₁Cl₂N₅O₄S; RMN: 1.64 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.33 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

Ejemplo 73

15 El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 72 del material de partida (SM) indicado.

Ej	Compuesto	Datos	SM
73	2-((3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1 <i>H</i> pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)- <i>N</i> -metoxi-1, 3-tiazol-5-carboxamida	MS (ES) (M +H): 462, 464 (M +H), para C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ O ₄ S; RMN: 1.61 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 11.31 (brs, 1H), 11.95 (s, 1H)	Ejemplo 52

Ejemplo 74

Ácido cis(±)2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico

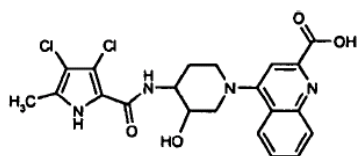
5 Se suspende ácido cis(±)2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 35; 100 mg) en DCM anhidro. Se agrega BBr₃/ DCM (15 ml) y la mezcla se calienta a 40 ° C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfría a -50 ° C y se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO-. La fase orgánica se concentra in vacuo para producir un sólido marrón pálido que se disuelve en mezcla de acetonitrilo/agua y se liofiliza (46 mg).

10 MS (ES) MH⁺: 419 para C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₄S; RMN: 1.87 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3-4 (brm, 6H), 6.9 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 12.19 (s, 1H).

Ejemplo 75

El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 74 del material de partida (SM) indicado.

Ejemplo	Compuesto	Datos	SM
75	ácido cis(±)4-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-hidroxipiperidin-1-il)quinolina-2-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 463 para C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ ; RMN: 1.24 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.52 (m, 2H), 12.06 (s, 1H)	Ejemplo 76

**Ejemplo 76**

Ácido cis(±)4-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)quinolina-2-carboxílico

20 Se disuelve cis(±)3, 4-dicloro-*N*-[3-metoxi-1-(2-metilquinolin-4-il)piperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (Ejemplo 29; 170 mg) en piridina (5 ml). Se agrega dióxido de selenio (211 mg) y la mezcla se calienta a 130 ° C durante 3 h. La solución marrón se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se filtra a través de un lecho de celita. El filtrado se extrae con EtOAc, se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄, se concentra in vacuo. El sólido marrón que se separa se tritura con Et₂O, se filtra, se lava el pozo con n-hexanos y se seca in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón (176 mg).

MS (ES) MH⁺: 477 para C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₄; RMN: 1.34 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.42 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 12.30 (brs, 1H).

Ejemplo 77

Ácido cis(±)4-[[[3, 4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1-[5-(metoxicarbonil)-1, 3-tiazol-2-il]piperidina-3-carboxílico

5 Se disuelve clorhidrato de ácido cis(±)4-[[[3, 4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]piperidina-3 -carboxílico (Intermedio 79; 1.84 g) en DMF anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de argón en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se agrega metil 2-bromotiazol-5-carboxilato (1.43 g) seguido por N, N-diisopropiletilamina (3.6 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calienta a 55 ° C durante 14 h enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (250 ml) y se lava con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (125 ml), seguido por una solución de cloruro de sodio acuosa saturado (100 ml). La solución EtOAc se seca sobre MgSO₄ anhidro y se
10 concentra in *vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 0-10% de CH₃OH en DCM. El producto recuperado se recristaliza a partir de EtOAc para mejorar adicionalmente el exceso diastereomérico, que aumenta de una mezcla 90: 10 cis: trans a una mezcla 96: 4 cis: trans (mediante análisis HPLC). El producto recristalizado se lleva a la siguiente reacción (2 g).

15 MS (ES -(M+H)⁺): 461, 463 para C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₅S; RMN: 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.81 (dt, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 12.06 (s, 1H).

Ejemplo 78

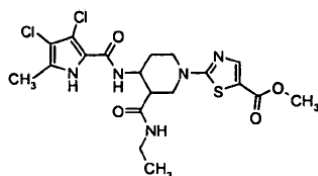
cis(±)metil 2-[4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato

20 El compuesto del título se prepara en una forma análoga a (Intermedio 37) partiendo de ácido cis(±)4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1-[5-(metoxicarbonil)-1, 3-tiazol-2-il]piperidina-3-carboxílico (Ejemplo 77) y morfolino. MS (ES⁺): 530, 532 para C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₅S.

Ejemplos 79-82

Los siguientes compuestos se sintetizan mediante un método análogo al Ejemplo 78 del Ejemplo 77 y los materiales de partida dados en la tabla adelante.

Ejemplo	Compuesto	m/z	SM
79	Cis(±)metil 2-{4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	M/z 488, 490	Dimetilamina (2 M en THF)
80	Cis(±)metil2-{4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[(etilamino)carbonil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	M/z 488, 490	Etilamina (2 M en THF)



(continuación)

Ejemplo	Compuesto	m/z	SM
81	Cis(±)metil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-((2-hidroxietil)amino)carbonil} piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	M/z 504, 506	Etanolamina
82	Cis(±)metil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-([metoxi(metil)amino)carbonil} piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	M/z 504, 506; RMN: 1.78 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.06 (brs, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 11.99 (s, 1H)	Clorhidrato de N, O-Dimetilhidroxilamina

Ejemplo 83

5 Ácido $\text{cis}(\pm)6\text{-}(4\text{-}((4\text{-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)\text{-3-metoxipiperidin-1-il})\text{-2-metoxipirimidina-4-carboxílico}$

10 Se disuelve $\text{cis}(\pm)6\text{-}(4\text{-}((4\text{-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)\text{-3-metoxipiperidin-1-il})\text{-2-metoxipirimidina-4-carboxilato}$ (Ejemplo 23; 0.12g, 0.27 mmol) en 0.5 M metóxido de sodio en MeOH (5.4 ml, 2.7 mmol) y se calienta en el microondas durante 1.5 h a 85 ° C. La mezcla de reacción se acidifica con 1N HCl y el producto se extrae con EtOAc, se seca con MgSO_4 y se concentra en un sólido que se purifica mediante cromatografía de fase inversa (elución de gradiente de 20-50% de CH_3CN en agua con 0.5% de TFA). El producto producido se seca por congelamiento como un sólido blanco. MS (ES) MH^+ : 424 para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_5$; RMN: 1.62 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.53 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.88 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.91$ Hz, 1H), 11.63 (s, 1H).

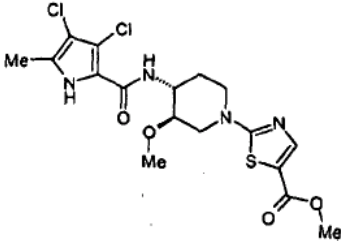
Ejemplo 84

15 El siguiente compuesto se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 83 del material de partida (SM) indicado.

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
84	Ácido $\text{cis}(\pm)6\text{-}(4\text{-}((3, 4\text{-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)\text{-3-metoxipiperidin-1-il})\text{-2-metoxipirimidina-4-carboxílico}$	1.61 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 5.10 (m, 1 H), 7.03 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 12.15 (m, 1H)	458, 460	Ejemplo 14

Ejemplos 85-86

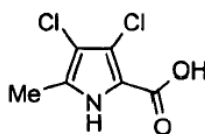
Los siguientes compuestos se preparan mediante el procedimiento del Intermedio 37 utilizando los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
85	Metil 2-((3R, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato 	MS (ES) MH+:447 para C ₁₇ H ₂₀ ClN ₄ O ₄ S; RMN: 1.71 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 12.00 (s, 1H)	Intermedio 30 e Intermedio 1
86	Metil 2-((3S, 4S)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH+:447 para C ₁₇ H ₂₀ ClN ₄ O ₄ S; RMN: 1.71 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 12.00 (s, 1H)	Intermedio 31 e Intermedio 1

Preparación de los materiales de partida de los ejemplos 1-86

Intermedio 1

5 Ácido 3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



10 Se disuelve etil 3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 2; 7.765 g, 0.03496 mol) en MeOH (80 ml) y DCM (10 ml) y se agrega lentamente a una solución de 70 ° C de 2 N LiOH (105 ml, 0.21 mol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego en un baño de hielo, seguido por acidificación con 2 N HCl. La mezcla se agita a 0 ° C durante 1 h, y se filtra sólido púrpura, se lava con agua y liofiliza durante la noche para dar 4.314 g (0.0222 mol, 64% de rendimiento) del producto deseado. MS (ES): 192.13, 194.13 para C₆H₅Cl₂NO₂; RMN: 2.17 (s, 3H).

Intermedio 2

15 Etil 3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

Método 1

20 Una solución de etil 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 3; 7.00 g, 0.0457 mol) en tetraclorometano (30 ml) se enfría a 0 ° C bajo nitrógeno. El septo de caucho utilizado en el aparato se traspasa con una aguja, y luego se agrega en forma de gotas SO₂Cl₂ (7.8 ml, 0.096 mol) durante 25 min. Dentro de 1 h, la mezcla de reacción ha formado una suspensión. El sólido se recolecta mediante filtración por succión, se lava con tetraclorometano frío, y se seca bajo vacío durante la noche para dar el producto del título como un sólido color durazno (7.84 g, 0.0353 mol, 77% de rendimiento).

MS (ES-): 222.00, 224.00 para $C_8H_9Cl_2NO_2$; RMN: 1.34-1.40 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.32-4.38 (m, 2H).

Método 2

Un matraz de fondo redondo de 22L de 4 cuellos equipado con un agitador superior, condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura interna se carga con (Intermedio 253, 1000 g, 3.9 mol), 1-metil-2-pirrolidinona (10 L) y cianoborohidruro de sodio (382 g, 6.1 mol, 1.56 eq). La solución resultante se calienta a 75-80 ° C durante 6 h y se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se vierte en agua (20 L) lo que resulta en una suspensión marrón clara y el producto se extrae con metil tert-butil éter (2 x 10 L). La capa orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida hasta una suspensión espesa, que se filtra y el sólido se seca en horno de convección que produce 4 (518 g, 60 %) como un sólido marrón claro.

10 Intermedio 3

Etil 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

Se disuelve sodio (2.79 g, 0.121 mmol) en EtOH anhidro (100 ml), luego se agrega 2, 2, 2-tricloro-1-(5-metil-1H-pirrol-2-il)etanona (Intermedio 4; 22.5 g, 0.099 mmol) en porciones pequeñas. La solución marrón oscura se agita a temperatura ambiente durante 30 min luego se concentra bajo vacío a un volumen pequeño. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se agrega lentamente 3 N HCl luego se extrae con éter de dietilo (3 x 100 ml). Los extractos de éter se lavan con 10% de $NaHCO_3$, agua y solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón. (15.04 g). RMN: 1.32 (t, 3H), 2.1 (s, 3H), 4.371 (q, 2H), 5.96 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 11.67 (s, 1H).

Intermedio 4

20 2, 2, 2-Tricloro-1-(5-metil-1H-pirrol-2-il)etanona

Se agrega en forma de gotas 2-Metil-1H-pirrol (Intermedio 5; 10 g, 0.123 mmol) en éter de dietilo anhidro (30 ml) durante 1 h a una solución agitada de cloruro triacetilo (29 g, 0.16 mmol) en Et_2O anhidro (100 ml). La mezcla se agita durante 1 h adicional luego se agrega lentamente K_2CO_3 (10 g/30 ml) a través de un embudo de goteo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se trata con carbono descolorizado (3 g) durante 30 min a temperatura ambiente. La solución púrpura resultante se concentra y se tritura con n-hexanos para dar el compuesto del título como sólido púrpura. (16.72 g).

RMN ($CDCl_3$): 2.36 (s, 3H), 6.04 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 10.344 (s, 1H).

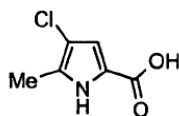
Intermedio 5

2-Metil-1H-pirrol

Se agrega hidróxido de potasio (50 g, 0.89 mmol) a una solución de etilenglicol (750 ml) y 1H-pirrol-2-carbaldehído (50 g, 0.53 mmol). Se agrega lentamente hidrato de hidrazina (37 ml, 0.745 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se pone en reflujo a 90 ° C durante 90 min. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua fría (250 ml). La mezcla acuosa se extrae con DCM (250 ml). La fase orgánica se lava con agua (250 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo. La destilación de Kugelrohr da el compuesto del título como un líquido incoloro claro (29.75 g). RMN: 2.1 (s, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.9 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 10.54 (s, 1H).

Intermedio 6

Ácido 4-Cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Se calienta hidróxido de litio (2 M, 4 ml) a 50 ° C y se agrega a esta una solución de etil 4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 7; 0.30 g, 1.60 mmol) en MeOH. La reacción se calienta a 80 ° C y se agita durante dos horas. El MeOH se retira y la solución acuosa se enfría a 0 ° C y se acidifica con 30% de HCl. El producto precipitado (0.23 g, 92%) se filtra y se seca.

MS (ES): 160 (M+1) para $C_6H_6ClNO_2$; RMN ($CDCl_3$): 2.25 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 8.98 (brs, 1H).

Intermedio 7

Etil 4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

5 Se agrega N-Clorosuccinimida (0.67 g, 5.08 mmol) a una solución de etil 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 3; 0.65 g, 4.23 mmol) en cloroformo (20 ml). La reacción se calienta a 40 ° C y se agita durante 4 h, luego se vierte a un beaker que contiene 2 N NaOH (20 ml) a 0 ° C. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con cloroformo (x3). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El sólido blancuzco resultante se purifica mediante cromatografía flash (hexanos/EtOAc, 16: 1) para dar el producto del título como un sólido blanco (0.3 g, 38%). MS (ES): 188 (M+1) para $C_8H_{10}ClNO_2$; RMN ($CDCl_3$): 1.34 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.30 (q, 10 2H), 6.76 (s, 1H), 9.07 (brs, 1H)

Intermedio 8

3, 4-Difluoro-2-metil-1H-pirrol

15 Se agrega en forma de gotas $BH_3 \cdot THF$ (400 ml, 1M en THF) a una solución de 3, 4-difluoro-1H-pirrol-2-carbaldehído (Intermedio 19; 3.82 g) en THF (50 ml) se enfría en un baño de agua helada bajo N_2 . La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se agrega lentamente MeOH para detener el exceso de BH_3 y luego se retira el solvente in vacuo a 0 ° C. El aceite amarillo resultante se tritura con hexanos/DCM y el precipitado amarillo se retira mediante filtración. El filtrado se lava con $NaHCO_3$, H_2O y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra hasta 0 ° C in vacuo para dar un aceite amarillo pálido (3.8 g). MS (ES) MH^+ : 116 para $C_5H_5F_2N$; RMN ($CDCl_3$): 2.15 (s, 3H), 6.22 (m, 1H).

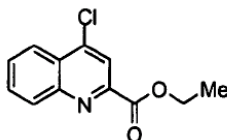
20 Intermedio 9

1-tert-Butil-3-metil-4-hidroxi-5, 6-dihidropiridina-1, 3-(2H)-dicarboxilato

25 Se suspende clorhidrato de metil-4-hidroxi-1, 2, 5, 6-tetrahidropiridina-3-carboxilato- (25 g) en DCM (250 ml). Se agrega DIEA (41.6 g) en una porción única y la solución homogénea resultante se enfría a 0 ° C. Se agrega en forma de gotas una solución DCM de di-tert-butil dicarbonato (29.5 g, 1.05 moles) durante un periodo de 1 h. Después de la adición, la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra la mitad del volumen y se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra in vacuo a un aceite. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash que eluye con (20% de EtOAc / 80% de hexanos) para dar el producto del título (33 g). RMN ($CDCl_3$): 1.48 (s, 9H), 2.37 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (brs, 2H), 11.9 (s, 1H).

30 Intermedio 10

Etil 4-cloroquinolina-2-carboxilato



35 Se agrega oxicloruro fosforoso (5 ml) a etil 4-hidroxiquinolina-2-carboxilato (1.01g). La mezcla de reacción se somete a microondas de modo único a 100 ° C durante 30 min utilizando a Sintetizador de Microondas Smith. El solvente se retira in vacuo y se recristaliza con acetona para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.90g). MS (ES) MH^+ : 235, 237 para $C_{12}H_{10}ClNO_2$; RMN ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H, J = 7.16), 4.51 (q, 2H, J = 7.16), 7.19 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 8.29).

Intermedio 11

Ácido 2-(Metiltio)-1, 3-tiazol-4-carboxílico

40 Se disuelve etil 2-(metiltio)-1, 3-tiazol-4-carboxilato (5.0 g) (Sinha, Subhash C et al. Tet. Lett. 2000, 41 (43), 8243-8246) en MeOH (50 ml) y se agrega 2N LiOH (74 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos la mezcla de reacción se concentra para retirar MeOH y el residuo se suspende en agua y se acidifica con

HCl conc. a pH 3. El precipitado blanco se filtra y se seca para producir el compuesto del título (3.42 g). RMN: 2.72 (s, 3H), 8.35 (s, 1H).

Intermedio 12

Cloruro de 2-(Metiltio)-4-tiazolcarbonilo

- 5 Se calienta ácido 2-(Metiltio)-1, 3-tiazol-4-carboxílico (Intermedio 11; 1.0 g) en cloruro de tionilo (10 ml) hasta reflujo durante 30 min. La solución se enfría a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se lava con THF anhidro y se concentra en una producción de sólido negro que se seca y se almacena en frío bajo nitrógeno (1.2 g). RMN (CDCl₃): 2.76 (s, 3H), 8.32 (s, 1H).

Intermedio 13

- 10 *N*-(1-Metil-1-feniletíl)-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-4-carboxamida

- 15 Se agrega trietilamina (2.24 ml) a una solución de cumilamina (3.2 ml) en THF anhidro (30 ml). Después de agitar durante 15 min, se agrega una solución de cloruro 2-(metiltio)-4-tiazolcarbonilo (Intermedio 12; 3.1 g) en THF anhidro y la mezcla de reacción se concentra in vacuo después de 15 min. El residuo se somete a partición con EtOAc y agua, se seca con MgSO₄, y se concentra en un aceite naranja. La purificación flash sobre gel de sílice con elución isocrática de DCM que produce el producto como un aceite amarillo (3.7 g). MS (ES) MH⁺: 293 para C₁₄H₁₆N₂OS₂; RMN: 1.68 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 7.20 (d, *J*=7.16 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=7.54 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

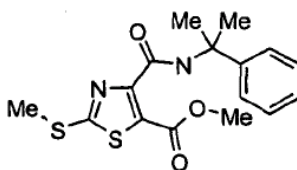
Intermedio 14

Ácido 4-[[1-(1-Metil-1-feniletíl)amino]carbonil]-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-5-carboxílico

- 20 Se disuelve en diisopropilamina (4.2 ml) THF anhidro (100 ml) se enfría a -78° C y a esto se agrega *n*-butil litio (12 ml) lentamente. La solución se calienta lentamente a 0 ° C y luego se enfría a -78° C. Una solución de *N*-(1-metil-1-feniletíl)-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-4-carboxamida (Intermedio 13; 2.8 g) en THF anhidro se agrega lentamente manteniendo la temperatura por debajo de -70° C. Después de agitación durante 30 min, una solución de metil cianoformiato (1.6 ml) en THF anhidro se agrega en una porción y la reacción se agita a -78° C durante 30 min seguido por calentamiento lento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. La porción acuosa se acidifica con HCl conc., se extrae con EtOAc, se seca con MgSO₄ y se concentra en un sólido naranja (0.9 g). MS (ES) MH⁺: 337 para C₁₅H₁₆N₂O₃S₂; RMN: 1.66-1.74 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 7.23 (d, *J*=7.16 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=7.54 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 9.07 (s, 1H).

Intermedio 15

- 30 Metil 4-[[1-(1-metil-1-feniletíl)amino]carbonil]-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-5-carboxilato



- 35 Se agregan carbonato de potasio (0.37 g) y yodometano (0.17 ml) a una solución de ácido 4-[[1-(1-metil-1-feniletíl)amino]carbonil]-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (Intermedio 14; 0.9 g) en DMF (20 ml) y se calientan en un tubo sellado a una temperatura externa de 85 ° C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra para retirar DMF y se somete a partición con EtOAc y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan con MgSO₄, y se concentran en un sólido naranja (0.63 g). RMN: 1.60-1.65 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.78-3.83 (m, 3H), 7.22 (d, *J*=7.16 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=7.63 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=7.35 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H).

Intermedio 16

Metil 4-[[1-(1-metil-1-feniletíl)amino]carbonil]-2-(metilsulfonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

- 40 Se agrega ácido 3-cloroperbenzoico (0.89 g) a una solución de metil 4-[[1-(1-metil-1-feniletíl)amino]carbonil]-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Intermedio 15; 0.63 g) en DCM (25 ml). Después de agitación durante la noche la

reacción se completa. Se agrega bisulfito de sodio acuoso para detener cualesquier peróxidos que no reaccionan y la solución se lava con NaHCO₃ sat.. La porción orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra en un sólido amarillo (0.6 g). RMN: 1.63 -1.68 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.23 (d, *J*=7.16 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=7.63 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=7.54 Hz, 2H), 8.91 (s, 1H).

5 Intermedio 17

Metil-2-cloro-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

Se suspenden tert-Butil nitrito (2.2 ml, 18.6 mmol) y cloruro cuproso (1.5 g) en CH₃CN anhidro (100 ml). Se agrega metil 2-amino-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (2.5 g) preparado como se describe en (Kennedy, Alan R. et al. Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications (1999, C55 (7) 2) en una porción. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y la temperatura se eleva a 70 ° C durante 1 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se vierte en 6 N HCl, se extrae con EtOAc, se seca con MgSO₄ y se concentra en un aceite negro. La purificación flash sobre gel de sílice con elución de gradiente (hexano a EtOAc) produce el producto como un líquido amarillo (0.82 g). RMN: 3.31 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.71 (s, 2H).

Intermedio 18

15 3, 4-Difluoro-1*H*-pirrol

Se prepara 3, 4-Difluoro-1*H*-pirrol como se describe en Eric K. Woller et al., J. Org. Chem., 1998 63(16), 5706-5707 y referencias allí. Sin embargo, a una solución de clorhidrato de 3, 3, 4, 4-tetrafluoro-pirrolidina (30.2 g) en DMSO seco (250 ml) se enfría en un baño de agua helada, se agrega *t*-BuOK (100 g) bajo N₂. Después que se completa la adición (~0.5 h), la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otras 0.5 h. Se enfría a 0 ° C y se detiene con agua helada (300 ml). Después que el sólido se disuelve, la mezcla se diluye a ~1.51 con agua, se neutraliza a pH 7 con HCl, y se extrae con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavan con agua, solución salina, se secan sobre MgSO₄ y se filtran. Se retira DCM in vacuo a 0 ° C, y el aceite naranja resultante se disuelve en pentano a temperatura ambiente, enfriada a -20 ° C durante la noche y se filtra bajo N₂ para dar el compuesto del título como cristales dorados (4.6 g). RMN (CDCl₃): 6.38 (d, 1H), 6.41 (d, 1H).

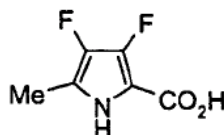
25 Intermedio 19

3, 4-Difluoro-1*H*-pirrol-2-carbaldehído

Se enfría DMF (4.3 ml) en baño de agua helada bajo N₂ y se agrega en forma de gotas POCl₃ (5.2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. El baño de agua helada se reemplaza, y la mezcla se diluye con DCM (45 ml). Se agrega en forma de gotas una solución de 3, 4-difluoro-1*H*-pirrol (Intermedio 18; 4.57 g) en DCM (45 ml). La mezcla se pone en reflujo durante 30 min, enfriada a temperatura ambiente y se agrega lentamente una solución de NaOAc (23 g) en agua (60 ml). La mezcla resultante se pone en reflujo durante 30 min, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra in vacuo. El sólido crudo se tritura con DCM (20 ml)/pentano (100 ml), y luego se enfría a -20 ° C para dar el compuesto del título como agujas marrón pálidas (4.73 g). RMN (CDCl₃): 6.87 (m, 1H), 9.6 (m, 1H).

Intermedio 20

Ácido 3, 4-Difluoro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Se agrega 2, 2, 2-Tricloro-1-(3, 4-difluoro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)etanona (Intermedio 80; 1.03 g) a una solución acuosa de NaOH (18 ml) a 0 ° C bajo N₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h adicionales, se enfría a 0 ° C y se acidifica con HCl a ~pH 2. Un precipitado marrón del producto se recolecta mediante filtración. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna sobre elución de gel de sílice con EtOAc/hexanos (1: 1). La trituration con DCM (1 ml)/pentano (6 ml) da el compuesto del título como un sólido marrón pálido (306 mg). P.f. 140 ° C (dec.). MS (ES) MH⁺: 160, 161 para C₆H₅F₂NO₂; RMN (CDCl₃): 2.15 (s, 3H), 11.5 (s, 1H), 12.8 (brs, 1H).

45 Intermedio 21

Sal de clorhidrato cis(±)etil 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato

El compuesto del título se puede preparar como se describe en Lee, C. et al. Synth. Comm. 2001, 31(7), 10881-10890 y / o el documento WO 94/12494 o del Intermedio 157 mediante el siguiente procedimiento;

- 5 A una solución agitada de bencilamina (36.45 g, 125 mmol) y 10% de paladio sobre carbón activado (50% de humectación; aproximadamente 4 g) en metanol (250 ml), a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de N₂, se agrega formiato de amonio (31.50 g, 500 mmol) como un sólido. La temperatura se aumenta a 70 ° C; la reacción se agita durante la noche a esta temperatura, bajo una atmósfera de N₂. Se sugiere conversión completa mediante TLC (6% de metanol en acetato de etilo; Ref ~ 0.06 en una solución de 15 % de metanol y 30% de acetona en cloruro de metileno) en la mañana. La mezcla de reacción se filtra a través de Celita y se concentra bajo vacío. Al residuo se
10 agrega aproximadamente 50 ml de agua; de esta mezcla se extrae el producto crudo con una solución de ~3% de metanol en cloroformo (4 X 300 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. Se obtiene 24.18 g (96%) de un sólido blancuzco. MS (ES) MH⁺: 202 para C₉H₁₈N₂O₃.

Intermedio 22

Cis(±)etil 4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato

- 15 Se agrega en forma de gotas cloroformiato de bencilo (3.3 ml) a una solución fría de sal de clorhidrato de Cis(±)etil 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 21; 5 g) en NaHCO₃ saturado. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado blanco se filtra, se lava el pozo con agua, se seca in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6.66 g).

- 20 MS (ES) MH⁺: 336 para C₁₇H₂₄N₂O₅; RMN: 1.21 (t, 3H), 1.52-1.67 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.74-3.92 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.44 (m, 5H).

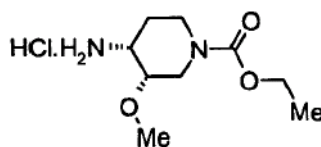
Intermedio 23 e Intermedio 24

etil (3*R*, 4*S*)-4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato y etil (3*S*, 4*R*)-4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato

- 25 Se separan cis(±)etil 4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 22; 6.2 g) en sus enantiómeros mediante cromatografía quiral sobre una columna Chiralcel OJ (eluyente: hexanos/MeOH/EtOH; 70/15/15;0.1% de dietilamina). Las fracciones que corresponden a el primer pico cromatográfico (isómero Cis(-)) se recolectan y se evaporan para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2.62 g). Las fracciones que corresponden al segundo pico cromatográfico (isómero Cis(+)) se recolectan y se evaporan produciendo el
30 compuesto del título como un sólido blanco (2.71 g). MS (ES) (M+Na)⁺: 360 para C₁₇H₂₄N₂O₅; RMN: 1.21 (t, 3H), 1.52-1.67 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.74-3.92 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.44 (m, 5H).

Intermedio 25

etil (3*S*, 4*R*)-4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato



- 35 Se disuelve etil (3*S*, 4*R*)-4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 24; 3.98 g) en MeOH (100 ml) y 1N HCl (50 ml). Se agrega 10% de Pd-carbón vegetal (600 mg), se desgasifica y se hidrogenoliza bajo una atmósfera de gas H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se filtra a través de un lecho de celita, se concentra in vacuo y liofiliza dando el compuesto del título (2.8 g). MS (ES) MH⁺: 202 para C₉H₁₈N₂O₃.

Intermedio 26

- 40 El siguiente compuesto se prepara en una forma análoga al Intermedio 25 del material de partida indicado.

Int	Compuesto	MS	SM
26	etil (3R, 4S)-4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 202 para C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	Intermedio 23

Intermedio 27

Cis(±)etil-3-(aliloxi)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piperidina-1-carboxilato

- 5 Se agrega una solución acuosa 50% de hidróxido de sodio (3 ml) a una suspensión de bromuro alilo (693 mg, 5.70 mmol), Cis(±)etil 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (referencia: C. H. Lee et al. Syn. Commun., 2001, 31, 1081.), (750 mg, 2.6 mmol), cloruro benciltriethylamonio (4 mg, cat.) y tolueno (8 ml). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (150 ml) y agua (35 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo
- 10 crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash (hexano/EtOAc, 3: 2) para producir 734 mg del compuesto del título. MS (ES)(M+H): 329. para C₁₆H₂₈N₂O₅; RMN: 1.28 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 2.88 (brt, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.00-4.45 (m, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.92 (brs, 1H), 5.20 (m, 2H), 5.86 (m, 1H).

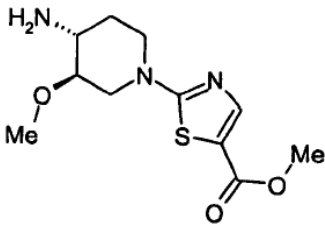
Intermedio 28

- 15 Sal de clorhidrato de cis(±)etil-3-(aliloxi)-4-amino]piperidina-1-carboxilato

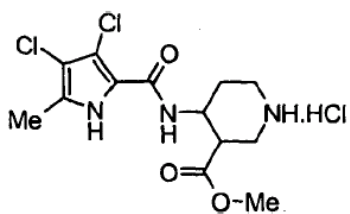
Se agrega 4N HCl/dioxano (20 ml) a cis(±)etil-3-(aliloxi)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piperidina-1-carboxilato (Intermedio 27; 572 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 min. El solvente se retira in vacuo, se seca in vacuo para dar el compuesto del título como una espuma aceitosa que se utiliza sin purificación adicional (449 mg). MS (ES)(M+H): 228. para C₁₁H₂₀N₂O₃.

- 20 Intermedios 29-36

Los siguientes compuestos se preparan en una forma análoga a Intermedio 28 del material de partida (SM) indicado.

Int	Compuesto	Datos	SM
29	sal de clorhidrato de cis(±)etil-4-amino-3-propioxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES)(M+H): 220 para C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	Intermedio 81
30	sal de clorhidrato metil 2-[(3R, 4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	 RMN: 1.63 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (brs, 3H)	Intermedio 68
31	sal de clorhidrato metil 2-[(3S, 4S)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	RMN: 1.63 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (brs, 3H)	Intermedio 69

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
32	sal de clorhidrato cis(\pm)3, 4-dicloro-N-[3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	RMN: 1.92-1.96 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.75 (brs, 1H), 9.43 (brs, 1H), 12.32 (s, 1H)	Intermedio 49
33	Clorhidrato de 3, 4-dicloro-N-[(3R, 4S)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) (M+H): 294, 296 para C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O	Intermedio 45
34	Clorhidrato de trans(\pm)3, 4-dicloro-N-[3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES)(M +H): 294, 296 para C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O	Intermedio 44
35	sal de clorhidrato de Cis(\pm)metil 4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]piperidina-3-carboxilato	MS (ES)(M +H): 332 para C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	Intermedio 46
			
36	Clorhidrato de 3, 4-dicloro-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS(ES)M+H): 294, 296 para C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O	Intermedio 48

Intermedio 37

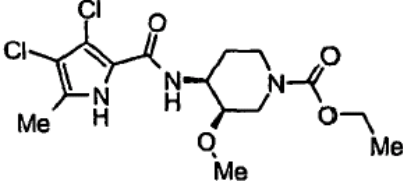
Cis(\pm)etil 4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato

- 5 Se disuelve ácido 3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (Intermedio 1; 304 mg) en DMF anhidro. Se agregan HATU (596 mg), HOAT (213 mg) y DIEA (274 ml) y se agitan a temperatura ambiente durante 15 min. Se agrega cis(\pm)etil 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 21; 317 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua, 1N HCl, regulador de bicarbonato, agua, solución salina y se seca sobre Na₂SO₄. La solución se concentra in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón (503 mg). MS (ES) MH⁺: 378, 380 para C₁₅H₂₁Cl₂N₃O₄; RMN: 1.29 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.83-4.16 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).
- 10

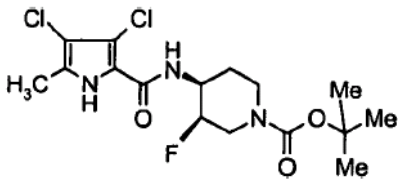
Intermedios 38-49

Los siguientes compuestos se preparan en una forma análoga al Intermedio 37 del material de partida (SM) indicado.

15

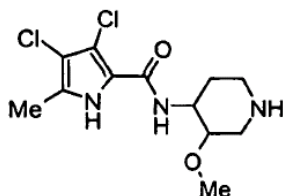
Int	Compuesto	Datos	SM
38	Cis(±)etil-4-[[[3, 4-difluoro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 344 para C ₁₅ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₄ ; RMN: 1.3 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 4.41 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 11.54 (s, 1H)	Intermedio 20 e Intermedio 21
39	etil (3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 377 para C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; RMN: 1.32 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.18-3.52 (s, 3H), 3.75-4.44 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 12.39 (s, 1H)	Intermedio 25 e Intermedio 1
40	etil (3R, 4S)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 377 para C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; RMN: 1.32 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.18-3.52 (s, 3H), 3.75-4.44 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 12.39 (s, 1H)	Intermedio 26 e Intermedio 1
			
41	Etil 4-[[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : para C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ ; RMN: 1.18 (t, J=7.06 Hz, 3H), 1.48 (d, J=3.58 Hz, 1H), 1.75 (td, J=12.29, 7.82 Hz, 1H), 2.10 -2.18 (m, 3H), 2.95 (d, J=13.38 Hz, 2H), 3.20 -3.27 (m, 3H), 3.27 -3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.97 -4.09 (m, J=10.53, 7.08, 7.08, 3.39 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 6.88 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.91 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H)	Intermedio 21 e Intermedio 6
42	Cis(±)etil 3-(aliloxi)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 402, 404 para C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄	Intermedio 1 e Intermedio 28
43	Cis(±)etil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 404, 406 para C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄	Intermedio 1 e Intermedio 29
44	Trans(±)tert-butil-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (M + Na): 416, 418 para C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃	Intermedio 60 e Intermedio 1

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
45	tert-butil (3R, 4S)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (M + Na): 416, 418 para $C_{16}H_{22}Cl_2FN_3O_3$	Intermedio 61 e Intermedio 1
			
46, 47	1-tert-Butil 3-metil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino} piperidina-1, 3-dicarboxilato	46: MS (ES -(M+H)+): 434, 436 para $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_5$; RMN 1.45 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.55 (dt, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 9.66 (s, 1H) 47: MS (ES MH)+: 434, 436 para $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_5$; RMN: 1.44 (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 9.53 (s, 1H)	Intermedio 70 e Intermedio 1
48	tert-butil (3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (M + Na): 416, 418 para $C_{16}H_{22}Cl_2FN_3O_3$	Intermedio 64 e Intermedio 1
49	Cis(±)tert-butil-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 1.47 (s, 9H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.76-3.02 (m, 2H), 4.11-4.26 (m, 2H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.77 (d, 1H)	Intermedio 59 e Intermedio 1

Intermedio 50

cis(±)3, 4-dicloro-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto del título se prepara mediante los métodos descritos adelante:

Método A

- 5 Se disuelve cis(±)etil 4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino}-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 37; 503 mg) en MeOH (30 ml). Se agrega 1 M NaOH y la mezcla se calienta a 100 ° C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfría a ambiente y se extrae con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para dar el compuesto del título como una goma aceitosa marrón que se utiliza sin purificación adicional (336 mg).

Método B

- 10 Se suspende Cis(±)etil-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino} -3-metoxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 37; 3.85 g) en CH₃CN anhidro. Se agrega lentamente yodotrimetilsilano (2.2 ml). La reacción se calienta hasta reflujo durante varias horas hasta que se completa mediante LCMS. La mezcla de reacción cruda se diluye con agua y se acidifica con 1N HCl a pH 3. La solución se extrae con EtOAc. La capa acuosa se basicifica con 50% de NaOH a pH 10. La capa acuosa como se satura con cloruro de sodio y se extrae con THF, se seca con MgSO₄ y se concentra hasta un sólido tostado (2.1 g).
- 15

MH⁺: 306 para C₁₂H₁₇Cl₂N₃O₂; RMN: 1.61 (d, J=3.77 Hz, 2H), 1.76 (dt, J=6.50, 3.16 Hz, 1H), 2.16 -2.20 (m, 3H), 2.56 -2.69 (m, 2H), 2.90 (d, J=13.19 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=13.75, 3.01 Hz, 1H), 3.30 -3.35 (m, 3H), 3.56 -3.64 (m, 1H), 4.04 -4.15 (m, J=8.10, 7.72, 7.72, 3.01 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.29 Hz, 1H).

Intermedios 51-56

- 20 Los siguientes Intermedios se preparan como se describen mediante los métodos generales descritos en Intermedio 50 de los materiales de partida (SM) indicados.

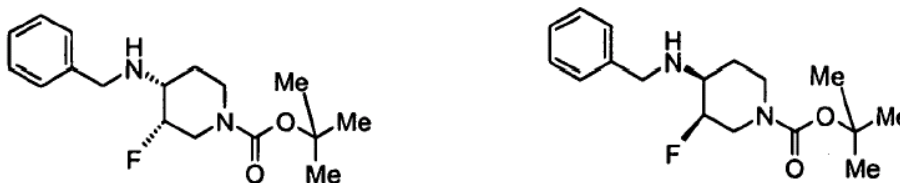
Int	Compuesto	Datos	SM
51	3, 4-dicloro-N-[(3S, 4R)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1Hpirrol-2-carboxamida	M/z 306; 1.73 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.31 (d, 1H).	Intermedio 39
52	3, 4-dicloro-N-(3R, 4S)[3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1Hpirrol-2-carboxamida	M/z 306; 1.73 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.31 (d, 1H).	Intermedio 40
53	Cis(±)3, 4-dicloro-5-metil-N-(3-propoxipiperidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	M/z 334	Intermedio 43
54	Cis(±)3, 4-dicloro-5-metil-N-(3-allyloxipiperidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	M/z 332	Intermedio 42

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
55	Cis(±)4-cloro-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	M/z 272; 1.41 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.08 (d, J=13.19 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 6.89 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 11.59 (s, 1H)	Intermedio 41
56	Cis(±)3, 4-difluoro-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	M/z 273; 1.74 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 4.20 (brm, 1H), 6.74 (brm, 1H), 11.60 (brs, 1H).	Intermedio 38

Intermedio 57 e Intermedio 58

5 *tert*-Butil-(3*S*, 4*R*)-4-(bencilaminol-3-fluoropiperidina-1-carboxilato y *tert*-Butil-(3*R*, 4*S*)-4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato



10 Se separa cis(±)*tert*-butil-4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio 82; 2.2 g) en los compuestos del título utilizando HPLC quiral, en una forma análoga al Intermedio 23 e Intermedio 24 sobre una columna Chiralpak AD (eluyente: hexanos / MeOH / EtOH; 90 / 2.5 / 2.5; 0.1 % de dietilamina). Las fracciones que corresponden al primer pico cromatográfico (Cis(+)) isómero; Intermedio 57) se recolectan y se evaporan produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (942 mg). Las fracciones que corresponden al segundo pico cromatográfico (isómero Cis(-)); Intermedio 58) se recolectan y se evaporan produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (980 mg). RMN (CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.66 (d, 1H).

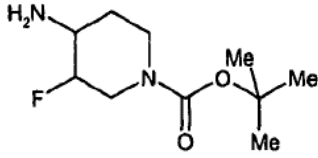
Intermedio 59

Cis(±)*tert*-butil-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato

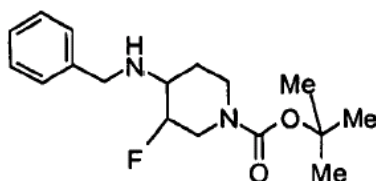
20 Se calienta cis(±)*tert*-butil-4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio 82; 711 mg), formiato de amonio (582 mg), y 10% de Pd/C (200 mg) en MeOH (10 ml) a 50 ° C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de tierra diatomácea y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto del título (503 mg, cuantitativo). RMN (CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.66 (d, 1H).

Intermedios 60-64

25 Los siguientes Intermedios se preparan mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 59 de los materiales de partida (SM) indicados.

Int	Compuesto	Datos	SM
60	Trans(\pm) <i>tert</i> -butil-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato 	RMN (CDCl ₃): 1.38 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.66 (d, 1H)	Intermedio 65
61	<i>tert</i> -butil (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 1.40 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.66 (d, 1H)	Intermedio 58
62	<i>tert</i> -Butil [(3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-3-metoxipiperidin-4-il]carbamato	RMN (CDCl ₃): 1.45 (s, 9H), 2.43 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.71 (m, 1H)	Intermedio 66
63	<i>tert</i> -Butil [(3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-3-metoxipiperidin-4-il]carbamato	RMN (CDCl ₃): 1.45 (s, 9H), 2.43 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.71 (m, 1H)	Intermedio 67
64	<i>tert</i> -butil (3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 1.40 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.66 (d, 1H)	Intermedio 57

Intermedio 65

Trans(\pm)*tert*-butil 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato

- 5 El compuesto del título se prepara como se describe en Monique B. van Neil et al. J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104 y las referencias allí. RMN (CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.66 (d, 1H).

Intermedio 66

tert-Butil [(3*R*, 4*R*)-1-bencil-3-metoxipiperidin-4-il]carbamato

- 10 El compuesto del título (150 mg) se prepara de *tert*-butil [(3*R*, 4*R*)-1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-il]carbamato mediante el procedimiento descrito (para compuestos similares) en Synth. Commun., 2001, 31, 1081-1089. RMN (CDCl₃): 1.44 (s, 9H), 1.97-2.11 (m, 3H), 2.68 (d, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H).

Intermedio 67

tert-Butil [(3*S*, 4*S*)-1-bencil-3-metoxipiperidin-4-il]carbamato

El compuesto del título (426 mg) se prepara de *tert*-butil [(3*S*, 4*S*)-1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-il]carbamato mediante el procedimiento descrito (para compuestos similares) en Synth. Commun., 2001, 31, 1081-1089. RMN (CDCl₃): 1.44 (s, 9H), 1.97-2.11 (m, 3H), 2.68 (d, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H).

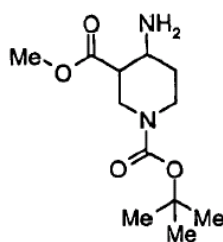
Intermedios 68-69

Los siguientes Intermedios se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 de los materiales de partida (SM) indicados.

Int	Compuesto	Datos	SM
68	2-((3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-[(<i>tert</i> -Butoxicarbonil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) (M + Na): 394 para C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₅ S; RMN (CDCl ₃): 1.46 (s, 9H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H)	Intermedio 62 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
69	2-((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-[(<i>tert</i> -Butoxicarbonil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) (M + Na): 394 para C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₅ S; RMN (CDCl ₃): 1.46 (s, 9H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H)	Intermedio 63 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato

10 Intermedio 70

1-*tert*-Butil-3-metil-4-aminopiperidina-1, 3-dicarboxilato



El compuesto del título se prepara de acuerdo con (Cordero, F.M et al. Gazz. Chim. Ital. 1997, 127, 25-29). Sin embargo, se disuelven 1-*tert*-butil-3-metil-4-hidroxi-5, 6-dihidropiperidina-1, 3-(2*H*)-dicarboxilato (Intermedio 9; 33 g) y NH₄OAc (100 g) en MeOH seco (250 ml). Se agrega NaCNBH₃ (8.1 g) en tres porciones iguales en intervalos de 1 h. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se supervisa mediante GC/MS y se agregan NH₄OAc adicional (2.5 equiv.) y NaCNBH₃ (0.25 equiv.) hasta que la reacción se completa. La reacción se enfría a -10° C y se acidifica a pH = 2 con HCl concentrado y el solvente se retira in vacuo. El residuo sólido se disuelve en agua, y se extrae con Et₂O. El pH de la fase acuosa se ajusta a 8-9 con KOH sólido, solución saturada con NaCl y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre K₂CO₃, se filtra y se concentra hasta un aceite (25 g). GC/MS: 258 para C₁₂H₂₂N₂O₄.

Intermedio 71

Cis(±)*tert*-butil-4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato

5 Se combinan *cis*(±)1-*tert*-butil-3-metil-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-piperidina-1, 3-dicarboxilato (Intermedio 46; 4.26 g) y LiBH₄ (321 mg) en THF seco (20 ml). Se agrega en una porción única MeOH (600 ml). La reacción se calienta hasta reflujo durante 1 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava con 0.5% de HCl. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en un sólido que se purifica mediante cromatografía de columna flash eluyendo con (60% de EtOAc / 40% de hexanos), para producir el compuesto del título (3.11 g). MS (ES) (MH⁺): 406 para C₁₇H₂₅Cl₂N₃O₄; RMN (CDCl₃): 1.47 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.16 (m, 5H), 6.58 (d, 1H), 10.1 (brs, 1H).

Intermedio 72

10 *Cis*(±)*tert*-butil-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil] piperidina-1-carboxilato.

15 Se disuelve *cis*(±)*tert*-butil-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (Intermedio 71; 1.46 g) en piridina seca (20 ml) y se enfría a 0 ° C. Se agrega cloruro de tosilo (822 mg) en una porción única. La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra in vacuo. La espuma se purifica mediante cromatografía de columna flash eluyendo con (40% de EtOAc / 60% de hexanos) para dar el compuesto del título (1.58 g). MS (ES) (MH⁺): 560 para C₂₄H₃₁C₁₂N₃O₆S; RMN (CDCl₃): 1.46 (brs, 11H), 1.89 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.96-4.23 (m, 4H), 6.4 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 10.3 (brs, 1H).

20 Intermedio 73

tert-butil éster de ácido *cis*(±)4-[[3, 4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-metoximetil-piperidina-1-carboxílico.

25 Se disuelve *cis*-*tert*-butil-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil] piperidina-1-carboxilato (Intermedio 72; 325 mg) en 5 ml de una solución de 30% en peso de MeOH que contiene NaOMe y 5 ml adicionales de MeOH seco. La reacción homogénea se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Luego de hacer reaccionar, los sólidos se empiezan a precipitar de la solución. La reacción se concentra en un residuo sólido, se re-disuelve en EtOAc y se lava con NH₄Cl saturado (2x10 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El material residual se purifica mediante cromatografía de columna flash eluyendo con (1: 1 EtOAc / hexanos) para dar el compuesto del título (192 mg). MS (ES) (MH⁺): 420 para C₁₉H₂₇Cl₂N₃O₄.

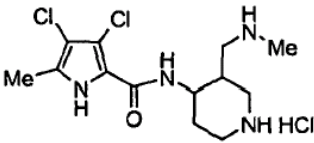
30 Intermedio 74

Clorhidrato de *cis*(±)3, 4-dicloro-*N*-[3-(metoximetil)piperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

35 Se disuelve *cis*(±)*tert*-butil-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato (Intermedio 73; 192 mg, 0.45 mmol) en 4*N* HCl en dioxano (10 ml) y 10 ml de MeOH. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se concentra hasta secado y se azeotropiza con MeOH para retirar exceso de HCl (5 x 20 ml) para producir el compuesto del título que se utiliza sin purificación. (mezcla cruda 195 mg). MS (ES) (MH⁺): 320 para C₁₃H₁₉Cl₂N₃O₂.

Intermedios 75-76

Los siguientes Intermedios se preparan mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 74 de los materiales de partida (SM) indicados.

Int	Compuesto	Datos	SM
75	Clorhidrato de Cis(\pm)-3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico ácido (3-metilaminometilpiperidin-4-il)-amida 	MS (ES) MH ⁺ : 319 para C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O	Intermedio 77
76	Clorhidrato de cis-3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico ácido (3-dimetilaminometilpiperidin-4-il)-amida	MS (ES) MH ⁺ : 333 para C ₁₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O	Intermedio 78

Intermedio 77

tert-butil éster de ácido cis(\pm)-4-[(3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-metilaminometil-piperidina-1-carboxílico

- 5 Se disuelve cis(\pm)-tert-butil-4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi] metil]-piperidina-1-carboxilato (Intermedio 72; 500 mg, 0.89 mmol) en 5 ml de una solución THF 2.0 M que contiene MeNH₂. El recipiente de reacción se sella y se calienta a 100 ° C durante 2 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc, luego se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra hasta una espuma sólida cruda que se utiliza sin purificación adicional. MS (ES)MH⁺: 419 para C₁₈H₂₈Cl₂N₄O₃.

Intermedio 78

El compuesto del título se prepara en una forma análoga al Intermedio 77 del material de partida indicado.

Int	Compuesto	MS	SM
78	tert-butil éster de ácido cis(\pm)-4-[(3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-dimetilaminometilpiperidina-1-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 433 para C ₁₉ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₃	Intermedio 72 y dimetilamina

Intermedio 79

- 15 Clorhidrato de ácido cis(\pm)-4-[(3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidina-3-carboxílico

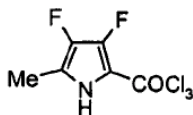
Se agregan THF (10 ml) y MeOH (8 ml) a Cis(\pm)-1-tert-butyl 3-metil 4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidina-1, 3-dicarboxilato (Intermedio 46; 2.24 g). La mezcla resultante se enfría a 0° C, y se agrega en forma de gotas una solución de hidróxido de litio (0.37 g) en agua (5 ml) a 0° C por medio de una pipeta, produciendo una solución ligeramente amarilla, clara. La reacción se agita a 0° C durante 2 h, se almacena durante la noche en un congelador sin agitación, luego se agita de nuevo a 0° C durante seis horas. La reacción se acidifica a pH 3 con 2N HCl 9~7 ml), y se concentra *in vacuo*. La mezcla resultante se disuelve en EtOAc (125 ml) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturado (40 ml), seguido por la adición de 2N HCl (~ 1 ml) para acidificar la capa acuosa a pH 1. Las fases se separan y la capa acuosa se lava con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran *in vacuo*. El sólido blanco resultante se suspende en THF anhidro (35 ml) bajo una atmósfera de argón, enfriada a 0° C, seguido por la adición de 4 M HCl en 1, 4-dioxano (10 ml, 40 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente, produciendo una solución naranja-roja clara. La reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5 ml de 4 M HCl en 1, 4-dioxano. La reacción se agita durante dos días a temperatura ambiente, luego se calienta a 50° C durante dos

horas, y se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra *in vacuo*, y se lleva a cabo a la siguiente reacción sin purificación adicional (5.16 mmol).

MS (ES)(M+H)⁺: 320, 322 para C₁₂H₁₅Cl₂N₃O₃.

Intermedio 80

- 5 2, 2, 2-Tricloro-1-(3, 4-difluoro-5-metil-1H-pirrol-2-il)etanonona



- 10 Se disuelve 3, 4-Difluoro-2-metil-1H-pirrol (Intermedio 8; 3.8 g) en éter de dietilo anhidro (100 ml). Se agrega K₂CO₃ anhidro (12.5 g) seguido por cloruro tricloroacetilo (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo N₂ durante 2 h, se vierte en una solución saturada fría de NaHCO₃, se agita durante 10 min, y se extrae con éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo* para dar un aceite marrón-rojo. La trituración con pentano (50 ml)/DCM (2 ml), a -20 ° C durante la noche da el compuesto del título como un polvo marrón (1.3 g). MS (ES) MH⁺: 262 para C₇H₄Cl₃ F₂NO; RMN (CDCl₃): 2.35 (d, 3H), 9.0 (brs, 1H).

Intermedio 81

Cis(±)etil-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(propioxipiperidina-1-carboxilato

- 15 Se disuelve cis(±)etil-3-(aliloxi)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piperidina-1-carboxilato (Intermedio 27; 528 mg) en MeOH (20 ml). Se agrega 10% de Pd-C (100 mg) y la mezcla se evacúa y se reemplaza con gas H₂ dos veces. La mezcla se agita bajo una atmósfera de gas H₂ durante 12 h. El catalizador se retira sobre un lecho de celita y el solvente se retira *in vacuo* para dar el compuesto del título como un aceite (445 mg). RMN: 0.94 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.53 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 6.5 (d, 1H).
- 20

Intermedio 82

Cis(±)*tert*-butil 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato

El compuesto del título se prepara como se describe en Monique B. van Neil et al. J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104 y las referencias allí.

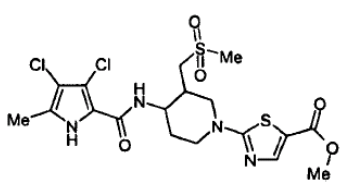
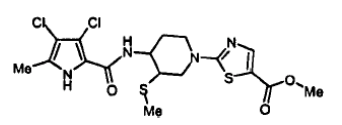
- 25 RMN (CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.66 (d, 1H).

Ejemplos 87-193

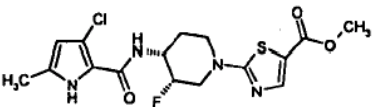
Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
87	Cis(±)-metil 2-[4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato.	MS (ES) MH ⁺ : 447, 449 para C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S.	Intermedio 115 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
88	Cis(±)-metil 2-[4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[(metiltio)metil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato.	MS (ES) MH ⁺ : 477, 479 para C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂ .	Intermedio 116 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato

(continuación)

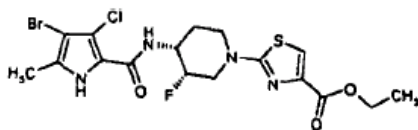
Ej	Compuesto	Datos	SM
89	Cis(±)-metil 2-{4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino}-3-[(metilsulfinil)metil]piperidi n-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 493, 495 para C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂ .	Ejemplo 88 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
90	Cis(±)-metil 2-{4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino}-3-[(metilsulfonyl)metil]piperid in-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 509, 511 para C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₅ S ₂ .	Ejemplo 88 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
			
91	Etil 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxilato.	MS (ES) MH ⁺ : 463, 465 para C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S.	Intermedio 36 e Intermedio 179
92	Etil 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 475, 477 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S.	Intermedio 51 e Intermedio 179
93	Etil 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-formil-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 477, 479 para C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₄ S.	Intermedio 36 e Intermedio 181
94	Etil 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-[(metoxiimino) metil]-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 506, 508 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; 1H RMN (CDCl ₃): 1.41 (m, 6H), 2.0 (m, 4H), 2.3 (s, 6H), 3.2 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.4 (m, 10H), 4.8 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 7.0 (s, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.6 (s, 2H)	Intermedio 93 y clorhidrato de metoxiamina
95	Cis(±)-metil 2-[-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-(metiltio)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 463.1 para C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂ ; RMN: 1.90 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.28-3.45 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.77 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.44 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 12.14 (s, 1H)	Intermedio 117 e Intermedio 1
			

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
96	Cis(±)-metil 2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 495 para C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₅ S ₂ ; RMN: 1.88 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 3.07 (s, 3H); 3.45 (t, 1H); 3.61 (t, 1H); 3.60-3.85 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.48 (m, 1H); 4.68 (m, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 12.07 (s, 1H)	Intermedio 95
97	Cis(±)metil 2-(3-(benciloxi)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 523 para C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.73 (m, 2H); 2.12 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.68 (s, 3H); 3.71 (m, 2H); 3.90 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.40 (d, 1H); 4.65 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.19 (s, 5H); 7.79 (s, 1H); 12.06 (s, 1H)	Intermedio 118 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
98	Cis(±)-metil 2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(prop-2-in-1-iloxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 471 para C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.76 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.44 (t, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.87 (s, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.22-4.36 (m, 4H); 7.15 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 12.15 (s, 1H)	Intermedio 119 y metil-2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
99	Trans-(+)metil 2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 433 para C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.62 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.99 (s, 1H)	Intermedio 120 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
100	metil 2-((3S, 4R)-4-[[3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	 1.87 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.34 (m 1H); 3.60 (m 1H); 3.75 (s, 3H); 4.01 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.96 (d, br, 1H); 5.95 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 11.63 (s, 1H)	Intermedio 121 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
101	etil 2-((3S, 4R)-4-[[3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	1.37 (t, 3H); 2.00 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 3.31 (m 2H); 4.21 (m, 1H); 4.34 (q, 2H); 4.45 (m, 2H); 4.90 (d, br, 1H); 5.93 (s, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.46 (s, 1H); 8.98 (s, br, 1H)	Intermedio 121 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato

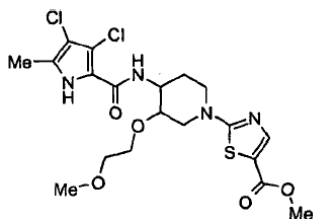
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
102	etil 2-((3S, 4R)-4-((3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 465 para C ₂₁ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ S RMN δ: 1.44 (t, 3H); 2.03 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 3.40 (m 2H); 4.36 (m, 2H); 4.44 (q, 2H); 4.67 (m, 1H); 4.90 (d, br, 1H); 5.93 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 9.89 (s, br, 1H)	Intermedio 121 y etil 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato
103	metil 2-((3S, 4R)-4-((4-bromo-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 446 para C ₁₆ H ₁₈ BrFN ₄ O ₃ S; RMN: 1.97 (m, 2H); 2.23 (s, 3H); 3.34 (m 2H); 3.80 (s, 3H); 4.26 (m, 2H); 4.55 (m, 1H); 4.86 (d, br, 1H); 6.0 (d, 1H); 6.53 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 9.83 (s, br, 1H)	Intermedio 122 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
104	metil 2-((3S, 4R)-4-((4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 480 para C ₁₆ H ₁₇ BrClFN ₄ O ₃ S; RMN δ: 1.86 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.44 (m 1H); 3.60 (m 1H); 3.75 (s, 3H); 4.01 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.96 (d, br, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 12.18 (s, 1H)	Intermedio 123 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
105	etil 2-((3S, 4R)-4-((4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 494 para C ₁₇ H ₁₉ BrClFN ₄ O ₃ S; RMN δ: 1.22 (t, 3H); 1.81 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 3.41 (m 2H); 3.90 (m, 1H); 4.20 (q, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.92 (d, br, 1H); 5.72 (s, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 12.13 (s, 1H)	Intermedio 123 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato
106	isopropil 2-((3S, 4R)-4-((4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotinato	1.32 (d, 6H); 1.80 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.07 (m 1H); 3.27 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 4.71 (m, 1H); 4.97 (d, br, 1H); 5.15 (m, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 8.17 (d, 1H); 12.11 (s, br, 1H)	Intermedio 123 y isopropil 2-bromoisonicotinato



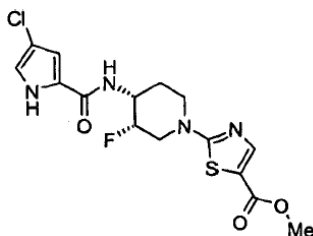
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
107	metil 2-((3S, 4R)-4-((4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 524 para C ₁₈ H ₂₁ BrClFN ₄ O ₄ S; RMN δ: 1.86 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 4.04 (m, 1H); 4.30 (m, 2H); 4.57 (s, 3H); 4.90 (d, br, 1H); 7.27 (d, 1H); 12.17 (s, 1H)	Intermedio 123 e Intermedio 17
108	etil 2-((3S, 4R)-4-((3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 409 para C ₁₉ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ RMN: 1.40 (t, 3H); 1.98 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 3.09 (m, 2H); 4.38 (q, 2H); 4.47 (m, 2H); 4.84 (m, 1H); 4.90 (d, br, 1H); 5.92 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 9.88 (s, br, 1H)	Intermedio 121 y etil 2-bromo-isonicotinato
109	etil 2-((3S, 4R)-4-((4-bromo-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 409 para C ₁₉ H ₂₂ BrFN ₄ O ₃ RMN: 1.40 (t, 3H); 1.98 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 3.09 (m, 2H); 4.38 (q, 2H); 4.43 (m, 2H); 4.84 (m, 1H); 4.90 (d, br, 1H); 6.16 (d, 1H); 6.59 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.29 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 9.76 (s, br, 1H)	Intermedio 122 y etil 2-bromo-isonicotinato
110	Cis(±)-Metil 2-[4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 491 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.72-1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.73 (s, 3H); 3.85-4.05 (m, 1H); 4.20-4.35 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 12.14 (brs, 1H)	Intermedio 124 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
111	Cis(±)-Etil 2-[4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Intermedio 124 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato

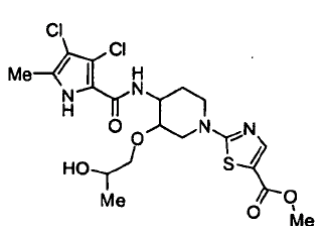


(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
112	Cis(±)-Etil 2-[4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 519 para C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.22 (t, 3H), 1.70-1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, enterrado bajo el pico de agua), 3.45-3.62 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.19-4.30 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 12.14 (s, 1H)	Intermedio 124 y etil 2-cloro-1, 3-tiazol-5-carboxilato
113	Cis(±)-Etil 2-[4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 499 para C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₅	Intermedio 124 y etil 2-fluoroisonicotinato (Konno, Akinori J. Fluorine Chemistry (1998), 87(2), 137-140)
114	Cis(±)-Etil 2-[4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 555 para C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Intermedio 124 y etil 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato
115	Metil 2-((3S, 4R)-4-[[[4-cloro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 387 para C ₁₅ H ₁₆ ClFN ₄ O ₃ S; RMN: 1.55-1.76 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.15-4.36 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 11.82 (s, 1H)	Intermedio 95 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
116	Etil 2-((3S, 4R)-4-[[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 429 para C ₁₈ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ S; RMN: 1.23 (t, 3H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.83-2.00 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.65 (s, 1H)	Intermedio 260 y etil 2-cloro-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato



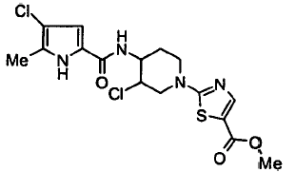
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
117	Etil 2-((3S, 4R)-4-(((4-cloro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 415 para C ₁₇ H ₂₀ ClFN ₄ O ₃ S; RMN: 1.23 (t, 3H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 8.85 (d, 1H), 11.81 (s, 1H)	Intermedio 95 etil 2-cloro-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato
118	Etil 2-((3S, 4R)-4-(((4, 5-dicloro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 449 para C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; RMN: 1.23 (t, 3H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 12.78 (s, 1H)	Intermedio 128 y etil 2-cloro-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato
119	Metil 2-((3S, 4R)-4-(((4, 5-dicloro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 421 para C ₁₅ H ₁₅ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S	Intermedio 128 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
120	Cis(±)-Metil 2-[4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-(2-hidroxipropoxi)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	 MS (ES) MH ⁺ : 491 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 0.95 (d, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.15-3.47 (picos sobrepuestos con la señal H ₂ O), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.94-3.97 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)	Intermedio 126 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
121	Cis(±)-Metil 2-[4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-(2-metoxipropoxi)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Intermedio 125 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
122	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 511 para C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.36 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.32-3.59 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 12.17 (s, 1H)	Intermedio 51 y 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)

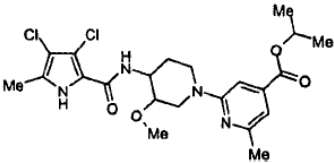
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
123	etil 2-((3R, 4S)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 511 para C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.36 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.32-3.59 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 12.17 (s, 1H)	Intermedio 52 y 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
124	Cis (6)etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 448 para C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S	Intermedio 32 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato
125	etil 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 475 para C ₂₂ H ₂₄ ClN ₄ O ₄ S	Intermedio 129 y 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
126	Cis(±)metil 2-(4-((4-cloro-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 427 para C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ S	Intermedio 130 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
127	Cis(±)etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)[1, 3]tiazolo[4, 5-b] piridina-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 513 para C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ S	Intermedio 51 e Intermedio 204
128	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 448 para C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S	Intermedio 31 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato
129	etil 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 448 para C ₁₈ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ S	Intermedio 130 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato
130	etil 2-((3R, 4S)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 448 para C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S	Intermedio 33 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato

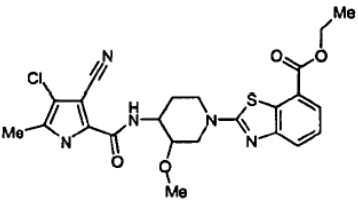
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
131	Cis(±)metil 2-(3-cloro-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino) piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 451 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₃ S; RMN: 1.17 (t, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 12.12 (s, 1H)	Intermedio 131 y 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
132	metil 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-3-((E)-(metoxiimino)metil)-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 456 para C ₁₈ H ₂₁ ClFN ₅ O ₄ S;	Intermedio 132 y metil-2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
133	Cis(±)-etil 2-(3-cloro-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino) piperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 515 para C ₂₁ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₃ S	Intermedio 131 y 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
134	Cis(±)-etil 2-(3-cloro-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino) piperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 495 para C ₁₈ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₄ S	Intermedio 131 e Intermedio 215
135	Cis(±)-metil 2-(3-cloro-4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino) piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 417 para C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	Intermedio 133 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
			
136	Cis(±)-metil 2-(3-cloro-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino) piperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 495 para C ₁₈ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₄ S	Intermedio 131 e Intermedio 17
137	Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-nitroisonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 500 para C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₆ ; RMN: 1.3 (t, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m 6H), 3.6 (m 1H), 4.3 (m, 3H), 7.1 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	Intermedio 226 e Intermedio 50
138	Cis(±)-metil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metilpiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 431 para C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S; RMN: 0.9 (d, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.2 (m, 4H), 3.2 (m 3H), 3.4-3.7 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 12.0 (s, 1H)	metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato e Intermedio 134

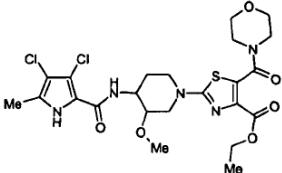
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
139	Cis(±)-metil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-2-metilpiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 431 para C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S; RMN: 1.3 (d, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 4.1 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 12.0 (s, 1H)	metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato e Intermedio 135
140	Cis(±)-isopropil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilisonicotinato	 MS (ES) MH ⁺ : 483 para C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ ; RMN: 0.9 (m, 1H), 1.3 (d, 6H), 1.7, (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.7 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	Intermedio 227 e Intermedio 50
141	Cis(±)-isopropil 5-cloro-4-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 503 para C ₂₁ H ₂₅ Cl ₃ N ₄ O ₄	Intermedio 226 e Intermedio 50
142	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 479 para C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₄ S; RMN: 1.2 (t, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.6 (dd, 1H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.2 (q, 2H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 12.1 (s, 1H)	Intermedio 215 e Intermedio 36
143	Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 491 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.2 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 4H), 4.6 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 12.1 (s, 1H)	Intermedio 215 e Intermedio 50
144	Cis(±)-etil 2-(4-((4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 438 para C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₄ S; RMN: 1.6-1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.3 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 12.7 (s, 1H)	Intermedio 136 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato

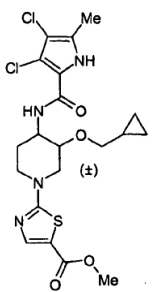
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
145	Cis(±)-etil 2-(4-[[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 502 para C ₂₃ H ₂₄ ClN ₅ O ₄ S; RMN: 1.35 (t, 3H), 1.6-2.0 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (t, 1H), 12.7 (s, 1H)	Intermedio 136 y etil 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
146	Cis(±)-etil 2-(4-[[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 460 para C ₂₂ H ₂₆ ClN ₅ O ₄ RMN: 1.3 (d, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.1 (s, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.6 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 12.7 (s, 1H)	Intermedio 136 e Intermedio 230
147	metil 2-((3S, 4R)-4-[[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 426 para C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₅ O ₃ S; RMN: 1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 2H), 5.0 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 12.6 (s, 1H)	Intermedio 137 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
148	etil 2-((3S, 4R)-4-[[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 490 para C ₂₂ H ₂₁ ClFN ₅ O ₃ S; RMN: 1.35 (t, 3H), 1.6-2.0 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (m), 3.4 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (t, 1H), 12.7 (s, 1H)	Intermedio 137 y etil 2-bromo-1, 3-benzotiazol-7-carboxilato (Patente Estadounidense 5770758)
149	isopropil 2-((3S, 4R)-4-[[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 460 para C ₂₁ H ₂₃ ClFN ₅ O ₃ RMN: 1.3 (d, 6H), 1.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 12.6 (s, 1H)	Intermedio 137 e Intermedio 230

(continuación)

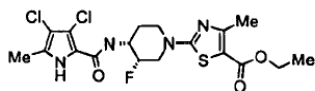
Ej	Compuesto	Datos	SM
150	Cis(±)-etil2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 579 para C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.2 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 4.2 (m, 4H), 7.15 (d, 1 H), 12.1 (s, 1H)	Intermedio 231 e Intermedio 50
151	Cis(±)-isopropil 6-ciano-4-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 494 para C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₄ ; RMN: 1.3 (s, 6H), 1.8 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.5 (d, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 12.2 (s, 1H)	Intermedio 231 e Intermedio 50.
152	Cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 475 para C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₄ S; RMN: 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	2-cloro-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxamida (Robba, M.; Le Guen, Y. Bulletin de la Societe Chimique de France (1969), (6), 2152-7) e Intermedio 50.
153	2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 463 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₆ O ₃ S; RMN: 1.8-1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (dd, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	2-cloro-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxamida (Robba, M.; Le Guen, Y. Bulletin de la Societe Chimique de France (1969), (6), 2152-7) e Intermedio 36.
154	Cis(±)-etil 2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-formilisonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 483 para C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅	Intermedio 202 e Intermedio 50

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
155	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 449 para C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; RMN: 1.25 (m, 5H), 1.9 (s, 3H), 3.6 (dd, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 5.0 (d, 1H), 7.3(d, 1H), 7.8 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)	Intermedio 138 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
156	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 465 para C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₅ S; RMN: 1.25 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (q, 2H), 4.3 (m, 2H), 5.0 (d, 1H), 7.4(d, 1H), 12.6 (s, 1H), 13.6 (s, 1H)	Intermedio 138 e Intermedio 252
157	metil 4-acetil-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil) amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 489 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.75 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.2-3.4 (m), 3.9 (m, 1 H), 4.3 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	Intermedio 212 e Intermedio 51
158	metil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.5 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 12.2 (s, 1H)	Intermedio 214 e Intermedio 51
159	metil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)tieno[2, 3-d][1, 3] tiazol-6-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 503 para C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂ ; RMN: 1.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (m), 3.6 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 12.2 (s, 1H)	Intermedio 213 e Intermedio 51.
160	Cis(±)-metil 2-(3-(ciclopropilometoxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil)amino)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato 	MS (ESI) M: 487 para C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN 0.11 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.68 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 12.16 (s, 1H)	Intermedio 139 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato

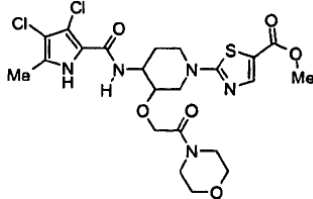
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
161	Cis(±)-metil 2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(1, 3-tiazol-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ESI) M: 530 para $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_4S_2$; RMN 1.66 (s, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.10 (qd, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.20-3.37 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.96 (dd, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 9.67 (bs, 1H)	Intermedios 140 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
162	Cis(±)-Metil 2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 461, 463 para $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_4S$; 1HRMN: 1.04 (t, 3H); 1.75 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.35-3.45 (m, 3H); 3.63 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.96 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 12.12 (s, 1H)	Intermedio 141 y metil-2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato
163	Cis(±)-Metil 2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 505, 507 para $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_5S$; 1HRMN: 1.05 (t, 3H); 1.74 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.39-3.47 (m, 3H); 3.63 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.96 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.55 (s, 2H); 7.12 (d, 1H); 12.16 (br s, 1H)	Intermedio 141 e Intermedio 17
164	Cis(±)-Etil 2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 475, 477 para $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_4S$; 1HRMN: 1.22 (t, 3H); 1.72 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 3.31 (m, 5H); 3.52 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.16 (q, 2H); 4.26 (m, 2H); 7.14 (d, 1H); 12.14 (br s, 1H)	Intermedio 50 e Intermedio 236
165	Etil 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 463 465 para $C_{18}H_{21}Cl_2FN_4O_3S$; RMN: 1.23 (t, 3H); 1.85 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 3.35 (m, 1H que sobrepone agua) 3.53 (dd, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.16 (q, 2H); 4.30 (m, 2H); 4.94 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 12.09 (s, 1H)	Intermedio 36 e Intermedio 236

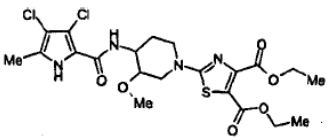


(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
166	Etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 475, 477 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN: 1.22 (t, 3H); 1.72 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 3.31 (m, 5H); 3.52 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.16 (q, 2H); 4.26 (m, 2H); 7.14 (d, 1H); 12.14 (br s, 1H)	Intermedio 51 e Intermedio 236
167	Trans(±)metil 2-[4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 530, 532 para C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.23-3.79 (m, 12H), 3.93 (dd, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 12.08 (s, 1H)	Intermedio 142
168	Cis(±)metil 2-[4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 530, 532 para C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.79 (dq, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.22-3.42 (m, 6H), 3.51-3.71 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 12.02 (s, 1H)	Intermedio 143
169	ácido cis(±)((4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-1-[5-(metoxicarbonil)-1, 3-tiazol-2-il] piperidin-3-il]oxi)acético	MS (ES) MH ⁺ : 491, 493 para C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₆ S; RMN: 1.61 (dq, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.23 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 12.76 (s, 1H)	Intermedio 144
170	Cis(±)metil 2-[4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 560, 562 para C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.59 (dq, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H), 3.27-3.56 (m, 8H), 3.61 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.24 (dd, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 11.95 (s, 1H)	Ejemplo 169

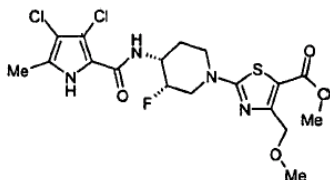


(continuación)

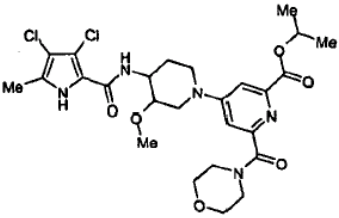
Ej	Compuesto	Datos	SM	
171	Metil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 433, 435 para C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	Intermedio 244	
172	Metil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-((etilamino)carbonil]oxi)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 504, 506 para C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Ejemplo 171	
173	Metil 2-(3-(((alilamino)carbonil]oxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 516, 518 para C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Ejemplo 171	
174	etil 4-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 443 para C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃ ; RMN: 1.31 (t, 3 H) 1.81 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.69 (s, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 4.05 (s, 1 H) 4.30 (q, 2 H) 4.40 (s, 1 H) 4.86 (d, 1 H) 7.07 (dd, 2.73 Hz, 1 H) 7.21 (d, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 12.09 (s, 1 H)	Intermedio 32 y etil 4-cloropiridina-2-carboxilato (WO 2004007657)	
175	Cis(±)-dietil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 533 para C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ S; RMN: 1.22 (t, 3 H) 1.28 (t, 3 H) 1.76 (d, 2 H) 2.15 -2.21 (m, 3 H) 3.29 -3.34 (m, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.42 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 4.19 (q, 2H) 4.23-4.32 (m, 3 H) 7.19 (d, 1 H) 12.20 (s, 1 H)	Intermedio 50 e Intermedio 244
176	dietil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 521 para C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ FN ₄ O ₅ S; RMN: 1.22 (t, 3H) 1.28 (t, 3H) 1.86 (d, 2H) 2.19 (s, 3H) 3.31 (s, 1 H) 3.41 (s, 2 H) 3.68-3.71 (dd, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.20 (q, 2 H) 4.29 (q, 2 H) 4.89-5.05 (d, 1 H) 7.27 (d, 1 H) 12.09 (s, 1 H)	Intermedio 32 e Intermedio 247	

(continuación)

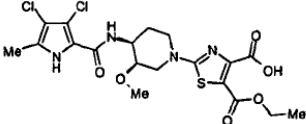
Ej	Compuesto	Datos	SM
177	Cis(±)-etil 4-(4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 521 para C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ ; RMN: 1.31 (t, 3 H) 1.62 (s, 1 H) 1.79 -1.95 (m, 1 H) 2.10 -2.19 (m, 3 H) 3.07 -3.19 (m, 2H) 3.23(s, 3H) 3.45 -3.54 (m, 1 H) 3.89 (s, 1 H) 4.18 (s, 1 H) 4.22 (d, 1 H) 4.30 (q, 2 H) 6.89 (d, 1 H) 7.04 (dd, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 11.63 (s, 1 H)	Intermedio 55 y etil 4-cloropiridina-2-carboxilato (WO 2004007657)
178	Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((1-metil-1-feniletíl)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 622 para C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Intermedio 50 e Intermedio 55
179	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 443 para C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃	Intermedio 32 y etil 2-fluoroisonicotinato (Konno, Akinori J. Fluorine Chemistry (1998), 87(2), 137-140)
180	metil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 479 para C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₄ S RMN: 1.86 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.25 -3.31 (s, 3 H) 3.53-3.67 (dd, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 4.00 (s, 2 H) 4.33 (s, 2 H) 4.57 (s, 2 H) 4.89-5.05 (d, 1 H) 7.27 (d, 1 H) 12.10 (s, 1 H)	Intermedio 32 e Intermedio 17
181	etil 4-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)quinolina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 493 para C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ FN ₄ O ₃	Intermedio 32 e Intermedio 10
182	etil 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 421 para C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ ; RMN: 1.32 (t, 3 H) 1.60 (d, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 3.13 (d, 2 H) 3.20 -3.24 (m, 3 H) 3.49 (s, 1 H) 4.20 (d, 2 H) 4.33 (q, 2 H) 4.56 (s, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 11.62 (s, 1H)	Intermedio 55 y etil 2-fluoroisonicotinato (Konno, Akinori J. Fluorine Chemistry (1998), 87(2), 137-140)



(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
183	metil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 491 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S; RMN: 1.86 -1.95 (m, 1 H) 1.97 -2.04 (m, 1 H) 2.26 -2.31 (m, 3 H) 3.16 -3.31 (m, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.48 (s, 2 H) 3.50 -3.55 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.05 (d, 1 H) 4.25 -4.37 (m, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 4.69 -4.81 (m, 2 H) 7.19-7.27 (m, 1 H) 9.54 (s, 1 H)	Intermedio 51 e Intermedio 17
184	metil 2-((3R, 4S)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 491 para C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S	Intermedio 52 e Intermedio 17
185	Cis(±)-isopropil 4-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 582 para C ₂₆ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₆	Intermedio 50 e Intermedio 249
			
186	isopropil 4-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 570 para C ₂₅ H ₃₀ Cl ₂ FN ₅ O ₅ ; RMN: 1.32 (d, 6 H) 1.78 -1.93 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.27 -3.33 (m, 4 H) 3.39 (d, 2 H) 3.53 -3.60 (m, 2 H) 3.65 (d, 4 H) 4.12 (s, 1 H) 4.39 (s, 1 H) 5.07 -5.19 (m, 1 H) 7.16 -7.26 (m, 2 H) 7.47 (d, 1 H) 12.08 (s, 1 H)	Intermedio 32 e Intermedio 249
187	isopropil 4-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-[(dimetilamino)carbonil]piridina-2-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 528 para C ₂₃ H ₂₈ Cl ₂ FN ₅ O ₄	Intermedio 32 e Intermedio 250
188	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ S; RMN: 1.24 (t, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.36 (s, 4 H) 3.56 (s, 1 H) 3.93 (s, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 12.11 (s, 1 H) 13.51 (s, 1 H)	Intermedio 50 e Intermedio 252

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
189	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 493 para C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O ₅ S; RMN: 1.19 -1.27 (m, 3 H) 1.85 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.26 -3.35 (m, 1 H) 3.53 (d, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.18 (q, 1 H) 4.31 (s, 2 H) 4.88 -5.04 (s, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 12.08 (s, 1 H) 13.55 (s, 1 H)	Intermedio 32 e Intermedio 252
190	ácido 2-((3R, 4S)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	 MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ S; RMN: 1.16 (t, 3 H) 1.69 (s, 2 H) 2.12 (s, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.50 (s, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 4.13 (q, 2 H) 4.17 -4.29 (m, 2 H) 7.10 (d, 1 H) 12.10 (s, 1 H) 13.50 (s, 1 H)	Intermedio 52 e Intermedio 252
191	2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-carboxi-1, 3-tiazol-5-carboxilato de etilo	MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ S; RMN: 1.22 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.31 (d, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.42 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 4.14 -4.22 (m, 2 H) 4.29 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 12.16 (s, 2 H) 13.56 (s, 1 H)	Intermedio 51 e Intermedio 252
192	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 461 para C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	Intermedio 51 y etil 2-bromo-1, 3-tiazol-4-carboxilato
193	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotinato	MS (ES) MH ⁺ : 455 para C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ ; RMN: 1.32 (s, 3 H) 1.84 (s, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.45 (s, 1H) 4.16 (s, 1H) 4.25 (s, 1 H) 4.31 (s, 2 H) 4.81 (s, 1H) 7.04 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 10.53 (s, 1H)	Intermedio 51 y etil 2-fluoroisonicotinato (Konno, Akinori J. Fluorine Chemistry (1998), 87(2), 137-140)

Ejemplo 194

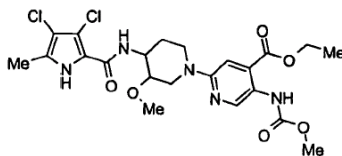
Cis(±)-etil 5-amino-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotinato

- 5 Una solución de dihidrato de SnCl₂ (870 mg, 3.8 mmol) en 5 ml de HCl concentrado se agrega a una solución de 436 mg (0.87 mmol) de Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-nitroisonicotinato (Ejemplo 308) en 30 ml de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira y el residuo se somete a partición entre agua y EtOAc. El EtOAc se separa y se lava con solución salina. El secado (MgSO₄), el retiro del solvente y cromatografía sobre gel de sílice (100% de CH₂Cl₂ seguido por elución de gradiente a 100% de EtOAc y luego a 10% de MeOH en EtOAc) da 230 mg del producto. MS

(ES) (MH⁺): 470 para C₂₀H₂₅Cl₂N₅O₄; RMN (CDCl₃): 1.5 (t, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.5 (q, 2H), 7.3 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 9.5 (s, 1H).

Ejemplo 195

5 Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(metoxicarbonil)aminolisonicotinato



10 Se agrega metilclorofomato (15 ml, 0.19 mmol) a una solución de 60 mg (0.13 mmol) de Cis(±)-etil 5-amino-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotinato (Ejemplo 194) en 3 ml de piridina. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, se agrega 7 ml más de metilclorofomato. El solvente se retira y el residuo se somete a partición entre EtOAc y NaHCO₃ (acuoso). El EtOAc se separa y se lava con agua y solución salina. El secado (MgSO₄) y el retiro del solvente da 43 mg del producto.

RMN (d₆-DMSO): 1.3 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 4.0-4.3 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 12.2 (s, 1H).

Ejemplo 196

15 Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(metilsulfonil)amino]isonicotinato

20 Se agrega cloruro de metanosulfonilo (16 ml, 21 mmol) a 66 mg (0.14 mmol) de cis(±)-etil 5-amino-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotinato (Ejemplo 194) en 3 ml de piridina. Después de agitación durante 1 h, se agrega 5 ml más de cloruro metanosulfonilo. Se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira, y el residuo se somete a partición entre EtOAc y Na₂CO₃ (acuoso). El EtOAc se separa y se lava con agua y solución. El secado (MgSO₄) y el retiro del solvente da 63 mg del producto. MS (ES) (MH⁺): 534 para C₂₁H₂₇Cl₂N₅O₆S.

RMN (d₆-DMSO): 1.4 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3 -3.5 (m), 3.6 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H).

Ejemplo 197

Ácido cis(±)-6-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(etoxicarbonil)nicotínico

30 Una solución de 133 mg (0.84 mmol) KMnO₄ en 5 ml de agua se agrega a una solución de Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-formilisonicotinato (Ejemplo 154) en 20 ml de acetona, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Después de apagado con NaHSO₃ acuoso, la mezcla se acidifica a aproximadamente pH = 4 con 1N HCl y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄) y se concentran para dar un sólido que se tritura con MeOH para dar 175 mg del producto. MS (ES) MH⁺: 499 para C₂₁H₂₄Cl₂N₄O₆; RMN: 1.25 (t, 3H), 1.5-1.8, (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.1 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).

Ejemplo 198

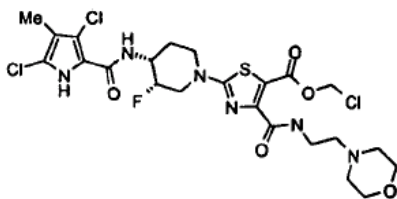
Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(((1-metil-1-feniletil)amino)carbonil]isonicotinato

40 Se agrega HATU (87 mg, 24 mmol) a una solución de 118 mg (0.24 mmol) de ácido Cis(±)-6-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(etoxicarbonil)nicotínico (Ejemplo 197), 0.040 ml (28 mmol) Et₃N y 33 mg (0.24 mmol) de cumilamina en 3 ml de DMF. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. El EtOAc se lava 2 veces con agua y una vez con solución salina antes de ser se secada (MgSO₄) y se concentra para dar 103 mg de un sólido. MS (ES) MH⁺: 616 para C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₅.

Ejemplos 199-200

Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 198 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
199	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-((1-metil-1-feniletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 610 para C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; RMN: 1.2 (t, 3H), 1.5 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 4H), 4.3 (dd, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.0-7.5 (m, 5H), 8.6 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)	Ejemplo 156 y cumilamina
200	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 605 para C ₂₄ H ₃₁ Cl ₂ FN ₆ O ₆ S; RMN: 1.2 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 3.6 (m, 5H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (q, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.4 (t, 1H), 12.6 (s, 1H)	Ejemplo 156 y (2-morfolin-4-ilet)amina

**5 Ejemplo 201**

Cis(±)-etil 5-(aminocarbonil)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotinato

Una solución de 103 mg (0.17 mmol) de Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-((1-metil-1-feniletil)amino)carbonil)isonicotinato (Ejemplo 198) en 10 ml de TFA se calienta a 40 ° C durante la noche y a 50 ° C durante 6 h. El solvente se retira y el residuo se tritura con MeOH para dar 62 mg de un sólido blanco. MS (ES) MH⁺: 498 para C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₅.

Ejemplo 202

El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 201 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
202	Ácido 5-tiazolcarboxílico, 4-(aminocarbonil)-2-[(3S,4R)-4-[(3,5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoro-1-piperidinil]-, etil éster	MS (ES) MH ⁺ :492 para C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ SE	Ejemplo 199

15

Ejemplo 203

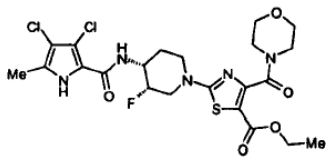
Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il-[(dimetilamino)carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxilato

5 Una solución de ácido Cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico (0.062g, 0.12 mmol), Ejemplo 188), dimetilamina (0.06 ml, 2M solución en THF, Aldrich), HATU (0.05g, 0.13 mmol) y trietilamina (0.018 ml, 0.13 mmol) se agita a temperatura ambiente hasta que se completa mediante LCMS (aproximadamente 30 min). La mezcla de reacción cruda se vierte lentamente en agua y el precipitado blanco resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío para producir el producto puro (0.028g).

10 MS (ES) MH⁺: 532 para C₂₁H₂₇Cl₂N₅O₅S; RMN: 1.20 (t, 3 H) 1.76 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 3.29 (d, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.39 -3.43 (m, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 3.91 (s, 1 H) 4.15 (q, 2 H) 4.29 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 12.14 (s, 1 H)

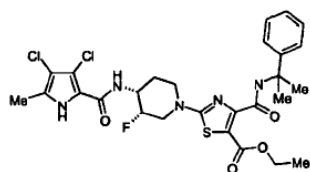
Ejemplos 204-241

Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 203 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
204	Cis(+)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 574 para C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.21 (t, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 3.11 - 3.17 (m, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 3.38 (s, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 5 H) 3.62 (s, 2 H) 3.87 (s, 1 H) 4.17 (q, 2 H) 4.29 (s, 2 H) 7.13 (d, 1 H) 12.13 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y morfolino
205	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	 MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.16 (t, 3 H) 1.80 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.09 (d, 2 H) 3.45 (s, 2 H) 3.50 (s, 2 H) 3.57 (s, 2 H) 3.92 (s, 1 H) 4.12(q, 2H) 4.26(s, 3H) 4.82 (s, 1 H) 4.99 (s, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 12.02 (s, 1 H)	Ejemplo 189 y morfolino
206	Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxiamino)carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 534 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.18 -1.25 (m, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.54 (s, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.95 (s, 2 H) 4.14 -4.22 (m, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 7.13 (d, 1 H) 11.48 (s, 1 H) 12.13 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y clorhidrato de metoxilamina

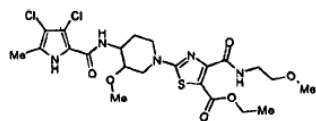
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
207	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-((metoxiamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 522 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.16 (t, 3 H) 1.79 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.29 (s, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.94 (s, 1 H) 4.12 (q, 2 H) 4.25 (s, 2 H) 4.82-4.98 (s, 1 H) 7.18 (d, 1 H) 11.44 (s, 1 H) 12.03 (s, 1 H)	Ejemplo 189 y clorhidrato de metoxilamina
208	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 572 para C ₂₄ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.22 (s, 3 H) 1.43 (s, 2 H) 1.56 (s, 4 H) 1.74 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 3.12 (s, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 4.16 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 12.18 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y piperidina
209	etil 2-((3R, 4S)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((1-metil-1-feniletíl)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 622 para C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.18 (t, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 1.56 (s, 3 H) 1.71 (s, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.51 (s, 2 H) 3.92 (s, 2 H) 4.15 (q, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 7.12 (dd, 2 H) 7.23 (t, 2 H) 7.40 (d, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 12.11 (s, 1 H)	Ejemplo 190 y cumilamina
210	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-((1-metil-1-feniletíl)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 610 para C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; RMN: 1.23 (t, 3 H) 1.61 (s, 6 H) 1.86 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 4.04 (s, 1 H) 4.22 (q, 1 H) 4.32 (s, 2 H) 4.90-5.06 (d, 1 H) 7.20 (d, 1 H) 7.31 (t, 3 H) 7.47 (d, 2 H) 8.63 (s, 1 H) 12.12 (s, 1 H)	Ejemplo 189 y cumilamina
211	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-((metilamino) carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 506 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S; RMN: 1.14 (t, 3 H) 1.77 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.62 (d, 3 H) 3.33 (s, 1 H) 3.43-3.63 (s, 1 H) 3.94 (s, 1 H) 4.09 (q, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 4.82-4.98 (s, 1 H) 7.20 (d, 1 H) 8.27 (d, 1 H) 12.03 - 12.12 (m, 1 H)	Ejemplo 189 y metilamina

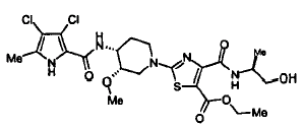


(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
212	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-etil)amino)carbonilo)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 548 para C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Ejemplo 188 y 2-aminoetanol
213	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((1-metil-1-fenilet)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 622 para C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.23 (t, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.62 (s, 3 H) 1.77 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.31 (s, 1 H) 3.36 (s, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 3.57 (s, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.21 (q, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 7.12-7.22 (m, 2 H) 7.29 (t, 2 H) 7.46 (d, 2 H) 8.62 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y cumilamina
214	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((metilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 518 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.20 (s, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.30 (s, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.15 (s, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 12.18 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y metilamina
215	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxietil)amino)carbonilo)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.15-1.25 (m, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.30 (s, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.41 (d, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 4.00 (s, 1 H) 4.10-4.19 (m, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 8.44-8.56 (m, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y (2-metoxietil)amina
216	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-1-metilet)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.08 (d, 2H) 1.22 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.47 (d, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 3.81-3.92 (m, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.17 (q, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y 2-aminopropan-1-ol

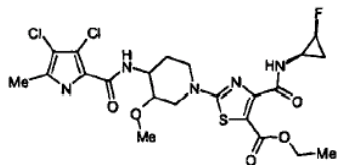


(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
217	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxiopropil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.07 (d, 3 H) 1.21 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.03-3.18 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.41 (s, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 3.74 (s, 1 H) 3.98 (s, 1 H) 4.11 - 4.19 (m, 2 H) 4.19 (s, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 7.15 (d, 1 H) 8.33 - 8.43 (m, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y 1-aminopropan-2-ol
218	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((metilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 518 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.21 (s, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 3.17 (s, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 3.98 (s, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y clorhidrato de metilamina
219	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxietil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Ejemplo 191 y (2-metoxietil)amina
220	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-hidroxi-1-metiletil] amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H-Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Ejemplo 191 y (2S)-2-aminopropan-1-ol
			
221	etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Ejemplo 191 y [(1R)-2-metoxi-1-metiletil] amina
222	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2, 2-difluoroetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 568 para C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.21 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.44 (s, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 3.98 (s, 1 H) 4.16 (q, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 5.88-6.26 (t, 1H) 7.15 (d, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y difluoroetilamina

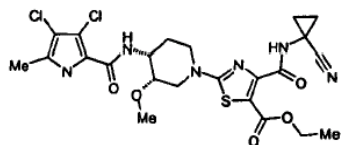
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
223	Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((isoxazol-3-ilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 571 para C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; RMN: 1.12 (t, 3 H) 1.77 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 3.98 (s, 2 H) 4.14 (q, 2 H) 4.19 -4.34 (m, 2 H) 6.99 (d, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 8.86 (d, 1 H) 11.59 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y isoxazol-3-amina
224	Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino) carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 574 para C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.21 (t, 3 H) 1.75 (d, 2 H) 1.87 (s, 1 H) 2.09 (s, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.42 (s, 1 H) 3.55 (s, 2 H) 3.69 (s, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 4.01 (s, 1 H) 4.17 (d, 2 H) 4.28 (s, 3 H) 7.15 (d, 1 H) 8.67 (d, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y (3R)-tetrahidrofuran-3-amina 4-metilbencenosulfonato
225	Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R, 2S)-2-fluorociclopropilo)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.07 (s, 2 H) 1.21 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.73 (s, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.41 (s, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.26 (s, 3 H) 4.62-4.84 (d, 1H) 7.16 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 188 y (1R, 2S)-2-fluorociclopropanamina 4-metilbencenosulfonato
226	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil) -1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 576 para C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.09 (d, 3 H) 1.22 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.17 (s, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 4.01 (d, 1 H) 4.17 (d, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 8.32 (d, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y [(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amina
227	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((prop-2-in-1-ilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 542 para C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.22 (s, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.16 (s, 1 H) 3.40 (m, 5 H) 3.55 (d, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.17 (s, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y propargilamina

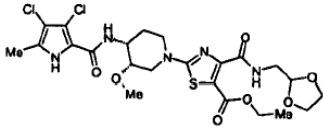


(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
228	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-1, 1-dimetiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 576 para C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S RMN: 1.26 (s, 6 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.56 (s, 1 H) 4.03 (s, 1 H) 4.19 (s, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 4.67 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y 2-amino-2-metilpropan-1-ol
229	ácido 2-((3 S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-1, 1-dimetiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 562 para C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.08 (s, 3 H) 1.21 (t, 3 H) 1.76 (s, 2 H) 2.18 (s, 3H) 3.36 (s, 3 H) 3.41 (s, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 3.97 (s, 1 H) 4.09 - 4.19 (m, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.61-4.83 (s, 1 H) 7.15 (d, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y (1R, 2S)-2-fluorociclopropana mina 4-metilbencenosulfo nato
230	etil 4-((1-cianociclopropilo)amino) carbonil)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil) amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 569 para C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; RMN: 1.21 (q, 5 H) 1.50 -1.61 (m, 2 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.40 (s, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 4.01 (s, 1 H) 4.13 - 4.22 (m, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 7.14 (d, 1 H) 9.36 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y 1-aminociclopropano carbonitrilo
231	etil 4-((ciclopropiloamino)carbonil) -2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 544 para C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 0.49 (s, 2 H) 0.66 (d, 2 H) 1.22 (s, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.72 (s, 1 H) 3.38 (m, 4 H) 3.55 (s, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y ciclopropiloamina
232	etil 4-((1-ciano-1-metiletil)amino) carbonil) -2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil) amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 571 para C-H ₂₈ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; RMN: 1.23 (t, 3 H) 1.62 (s, 6 H) 1.76 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.56 (s, 1 H) 4.04 (s, 1 H) 4.15 -4.22 (m, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y 2-amino-2-metilpropanenitrilo

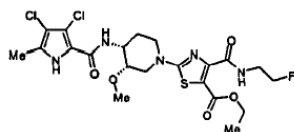


(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
233	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-([1-(hidroximetil)-2-metoxi-2-oxoetil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 606 para C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₈ S; RMN: 1.21 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.56 (s, 1 H) 3.66 (s, 2 H) 3.69-3.75 (m, 1 H) 4.00 (s, 1 H) 4.16 (q, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.42-4.54 (m, 1 H) 4.98 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 8.75 (dd, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y metil serinato
234	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-morfolin-4-iletíl)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 617 para C ₂₅ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; RMN: 1.22 (d, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.34 (m, 5H) 3.36 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 4.02 (s, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.94 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y (2-morfolin-4-iletíl)amina
235	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((1, 3-dioxolan-2-ilmetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	 MS (ES) MH ⁺ : 590 para C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₇ S; RMN: 1.22 (d, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.36 (s, 4 H) 3.55 (s, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 4.00 (s, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 4.28 (s, 2 H) 4.94 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 2	Ejemplo 191 y (1, 3-dioxolan-2-ilmetil)amina
236	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino) carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 629 para C ₂₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ O ₆ S	Ejemplo 191 y 1-(3-aminopropil)pirroli din-2-ona
237	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((piridin-2-ilmetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 595 para C ₂₅ H ₂₈ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; RMN: 1.18 (t, 3 H) 1.76 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.46 (s, 2 H) 3.57 (s, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.16 (q, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 4.50 (d, 2 H) 7.16 (d, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 7.81-7.93 (m, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.07 (t, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y (piridin-2-ilmetil)amina

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
238	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-(metiltio)etil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 578 para C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₅ S ₂	Ejemplo 191 y [2-(metiltio
239	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((1, 3-oxazol-2-ilmetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 585 para C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; RMN: 1.17 (t, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 4.00 (s, 1 H) 4.13 (d, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 4.49 (d, 2 H) 7.11 -7.25 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y clorhidrato de 1-(1, 3-oxazol-2-il)metanamina
240	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-fluoroetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 550 para C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.21 (t, 3 H) 1.74 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.40 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.99 (s, 1 H) 4.17 (d, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.42 (s, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y clorhidrato de 2-fluoroetanamina
241	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 576 para C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.11 (s, 6 H) 1.22 (d, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.39 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y 1-amino-2-metilpropan-2-ol

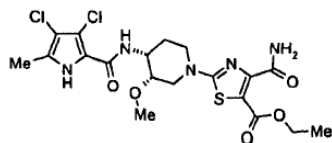
**Ejemplos 242-245**

5 Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
242	Cis(±)-etil 4-(aminocarbonil)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 504 para C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Ejemplo 178
243	etil 4-(aminocarbonil)-2-((3R, 4S)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 504 para C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Ejemplo 209

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
244	etil 4-(aminocarbonil)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 492 para C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S	Ejemplo 210
245	etil 4-(aminocarbonil)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 504 para C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S RMN: 1.22 (t, 3H) 1.74 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.31 (s, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.38 - 3.43 (m, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 4.17 (q, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 213

**Ejemplo 246**

Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-morfolin-4-ilmetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

A una solución de etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.15g, 0.31 mmol, Ejemplo 252) en cloruro de metileno (20 ml) se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (0.1 g, 0.47 mmol) y morfolino (0.03 ml, 0.34 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente y se supervisa mediante LCMS. Luego de terminación, la mezcla de reacción se diluye con 1N HCl y luego se somete a partición con EtOAc/ bicarbonato de sodio sat. Se lava con solución salina, se seca con MgSO₄ y se concentra produciendo un sólido. La purificación mediante columna flash de gel de sílice (elución de gradiente 70-100% de EtOAc/CH₂Cl₂) que proporciona el producto puro (0.091 g).

MS (ES) M+H⁺: 560 para C₂₃H₃₁Cl₂N₅O₅S; RMN: 1.24 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.32 (s, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.52 (s, 2 H) 3.54 (d, 4 H) 3.65 -3.75 (m, 2 H) 3.76 -3.86 (m, 2 H) 3.93 (s, 1 H) 4.18 (q, 2 H) 4.27 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 12.16 (s, 1 H).

Ejemplos 247-249

Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 246 de los materiales de partida (SM) indicados.

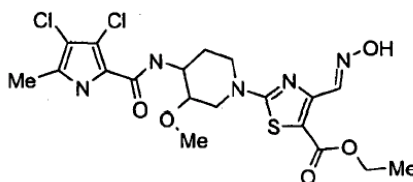
Ej	Compuesto	Datos	SM
247	Cis(±)-etil 4-[(tert-butilamino) metil]-2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 546 para C ₂₃ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ S; RMN: 1.04 (s, 9 H) 1.22 (t, 3 H) 1.72 (d, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 3.32 (s, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.53 (s, 1 H) 3.78 - 3.92 (m, 2 H) 4.17 (q, 2 H) 4.23 (d, 2 H) 7.14 (d, 1 H)	Ejemplo 252 y tert-butilamina
248	Cis(±)-etil 2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(piperidin-1-ilmetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 558 para C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ S	Ejemplo 252 y piperidina

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
249	etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 560 para C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S	Ejemplo 252 y pirrolidin-3-ol

Ejemplo 250

5 Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((E)-(hidroxiimino) metil]-1, 3-tiazol-5-carboxilato



10 Una solución de Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.10g, 0.2 mmol, Ejemplo 252), acetato de sodio (0.041g, 0.5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.028g, 0.4 mmol) se calientan hasta reflujo en etanol absoluto durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el etanol se retira bajo presión reducida seguido por EtOAc/H₂O, se somete a partición, se seca con MgSO₄ y se concentra hasta un sólido amarillo (0.081g) MS (ES): 504 RMN: 1.25 (t, 3H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 4.18 -4.26 (m, 2 H) 4.26 (d, 2 H) 7.16 (d, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 11.72 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)

Ejemplo 251

15 El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 250 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
251	etil 2-((3S,4R)-4-((3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((E)-(metoxiimino)metil]-1,3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 518 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.25 (t, 3 H) 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.30 - 3.32 (m, 2 H) 3.35 - 3.39 (m, 3 H) 3.57 (s, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.04 (s, 1 H) 4.19 - 4.25 (m, 2 H) 4.25 - 4.33 (m, 2 H) 7.16 (d, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 252 y clorhidrato de metoxilamina

Ejemplo 252

20 Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1, 3-tiazol-5-carboxilato

A una solución de Cis(±)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.63g, 1.3 mmol, Ejemplo 143) en cloruro de metileno se agrega peryodinano Dess-Martin (0.61 g, 1.4 mmol). Después de agitación 1hr a temperatura ambiente la reacción se completa. La mezcla de reacción cruda se lava con agua (x2) y solución salina, seguido por secado con MgSO₄ y se concentra

hasta un volumen mínimo de cloruro de metileno después de lo cual se deposita directamente en una columna flash de gel de sílice (elución de gradiente a 1: 1 EtOAc en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se concentran en el sólido amarillo, limpio (0.56g). RMN: 1.29 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.38 (s, 4 H) 3.44 (s, 1 H) 3.57 (s, 1 H) 4.03 (d, 1H) 4.22 -4.35 (m, 4 H) 7.15 (d, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H).

5 Ejemplo 253

etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(difluorometil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

Se agrega dietilaminoazufretrifluoruro (0.03 ml, 0.22 mmol) a una solución de etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.10g, 0.2 mmol, Ejemplo 252) en cloruro de metileno. La reacción se completa después de calentar hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se lava con agua (x3) y solución salina (x1), se seca con MgSO₄ y se concentra en un sólido amarillo que, luego de la trituración, produce un sólido blanco limpio (0.021g). MS (ES) M+H: 511 para C₁₉H₂₂Cl₂F₂N₄O₄S; RMN: 1.26 (t, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.43 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.25 (s, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H).

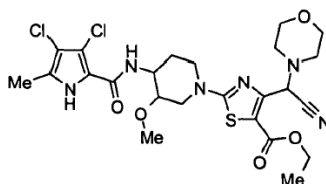
15 Ejemplo 254

etil 4-(azidometil)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

A una suspensión de etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.10g, 0.2 mmol, Ejemplo 143) en tolueno anhidro se agrega difenilfosforilazida (0.053 ml, 0.24 mmol). La reacción se enfría a 0 grados y se agrega lentamente DBU. Después de agitar a 0 grados durante 30 min la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción bifásica se lava con agua (x3), 1NHCl (x1), solución salina (x1), se seca con MgSO₄ y se concentra (0.048g). MS (ES) M+H: 516 para C₁₉H₂₃Cl₂N₇O₄S.

Ejemplo 255

25 Cis(±)-etil-4-[ciano(morfolin-4-il)metil]-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato



Se agrega lentamente una solución de cianuro de sodio (0.011g, 0.22 mmol) y morfolino (0.018 ml, 0.21 mmol) en agua (5 ml) se enfría a 0 grados 1N HCl (0.22 ml, 0.22 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente, se agrega una solución de Cis (6)-etil 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.10g, 0.2 mmol, Ejemplo 252) en metanol (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante seis semanas la reacción se completa. La mezcla de reacción se concentra para retirar metanol y el residuo se diluye con agua y se extrae con EtOAc (x3), se lava con solución salina (x1), se seca con MgSO₄ y se concentra en un sólido rosado (0.055g).

35 MS (ES) M+H: 585 para C₂₄H₃₀Cl₂N₆O₅S.

Ejemplo 256

etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

Se agrega m-CPBA (0.091 g, 0.37 mmol) a una solución fría de etil 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-(metiltio)etil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.107g, 0.18 mmol, Ejemplo 238) en cloruro de metileno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se lava con bicarbonato de sodio sat. (x3), se seca con MgSO₄, y se concentra en un sólido blanco (0.092g).

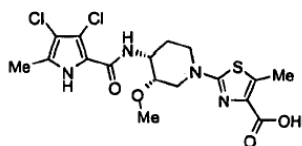
MS (ES) M+H: 610 para $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_7S_2$; RMN: 1.21 (q, 3 H) 1.66 -1.80 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.29 (s, 4 H) 3.36 (s, 3 H) 3.51 -3.62 (m, 3 H) 3.99 (s, 1 H) 4.17 (q, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 8.72 (t, 1 H) 12.17 (s, 1 H).

Ejemplos 257-381

Los siguientes Ejemplos se sintetizan mediante un método análogo al Ejemplo 35 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

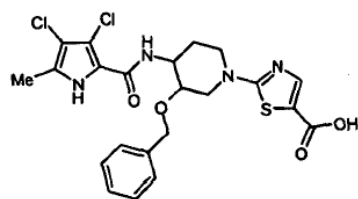
5

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
257	Cis(±)-2-{4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino}-3-[(metilsulfinil)metil]piperi din-1-il}-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.85 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.6-2.9 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.9 (amplio s, 1H).	479	Ejemplo 89
258	ácido cCis(±)-2-{4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino}-3-[(metilsulfonyl)metil]piperi din-1-il}-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.71 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.12 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 12 (amplio s, 1H), 12.6 (amplio s, 1H).	495	Ejemplo 90
259	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.75 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.8 (d, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 5.9 (amplio s, 1H), 7.16 (d, 1H), 12 (s, 1H).	435	Ejemplo 91
260	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.67 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.7 (d, 2H), 4.0 (dd, 2H), 4.4 (amplio s, 1H), 7.0 (d, 1H), 12.1 (s, 1H).	447	Ejemplo 92
261	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-[(metoxiimino) metil]-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.86 (m, 4H), 2.2 (s, 6H), 3.4 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 4H), 4.9 (s, 1H), 5.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 12.1 (s, 2H), 13.2 (s, 2H).	478	Ejemplo 94



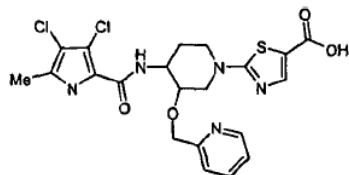
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
262	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	1.93 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.3-3.8 (m, 11H), 4.0 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 9.8 (amplio s, 1H), 12.0 (s, 1H).	566	Ejemplo 93
263	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(metiltio)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.65-1.90 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.19 (s, 3H); 3.20-3.45 (m, 2H); 3.73 (d, 1H); 3.94 (d, 1H); 4.02 (dd, 1H); 4.43 (m, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 12.13 (s, 1H); 12.66 (s, 1H).	449	Ejemplo 95
264	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.70 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.11 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 3.30-3.45 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.62 (m, 2H); 4.30 (bd, 1H); 7.39 (s, 1H); 8.20 (m, 1H); 12.10 (s, 1H); 12.60 (s, 1H).	481	Ejemplo 96
265	ácido cis(±)-2-(3-(benciloxi)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.79 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 3.81 (s, 1H); 3.95 (d, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.46 (m, 2H); 4.71 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.25 (s, 5H); 7.75 (s, 1H); 12.12 (s, 1H); 12.63 (s, 1H).	509	Ejemplo 97
266	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(prop-2-in-1-iloxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.76 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 3.30 (m, 2H); 3.44 (t, 1H); 3.87 (s, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.22-4.36 (m, 4H); 7.15 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 12.15 (s, 1H); 12.62 (s, 1H).	457	Ejemplo 98

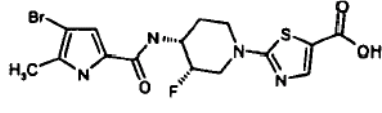


(continuación)

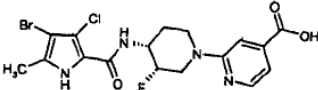
Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
267	ácido trans(±) ₂ -(3-(benciloxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.72 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.63 (dd, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 12.66 (br s, 1H)	509	Ejemplo 99 y bromuro de bencilo
268	ácido trans(±) ₂ -(3-(aliloxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.67 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.09 (m, 4H), 5.10 (d, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 11.99 (s, 1H)	459	Ejemplo 99 y bromuro alilo
269	ácido trans(±) ₂ -(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.60 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.97 (s, 1H)	419	Ejemplo 99
270	ácido trans(±) ₂ -(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.74 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.80 (dd, 2H), 7.41 (brd, 1H), 7.46 (brt, 2H), 7.54 (brd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (brt, 1H), 8.58 (brd, 1H), 11.99 (s, 1H)	510	Ejemplo 99 y 2-clorometilpiridina
271	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.85 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.48 (m, 2H); 4.0 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.96 (d, br, 1H); 5.95 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 11.63 (s, 1H); 12.68 (s, br, 1H)	387	Ejemplo 100



(continuación)

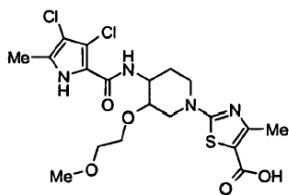
Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
272	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3-cloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.88 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.31 (m 2H); 3.94 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.90 (d, br, 1H); 5.93 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.62 (s, 1H); 11.62 (s, 1H)	387	Ejemplo 101
273	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3-cloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	1.88 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.31 (m 2H); 4.19 (m, 1H); 4.46 (m, 2H); 4.97 (d, br, 1H); 5.93 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 11.62 (s, 1H)	437	Ejemplo 102
274	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3-cloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotínico	1.80 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.06 (m 2H); 4.40 (m, 2H); 4.71 (m, 1H); 4.90 (d, br, 1H); 5.94 (s, 1H); 7.03 (m, 2H); 7.26 (s, 1H); 8.22 (d, 1H); 11.61 (s, br, 1H)	381	Ejemplo 108
275	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-bromo-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	 1.94 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 3.31 (m 2H); 4.01 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 4.86 (d, br, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 11.73 (s, 1H).	432	Ejemplo 103
276	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-bromo-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotínico	1.72 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 3.10 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.86 (d, br, 1H); 6.96 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.24 (d, 1H); 11.74 (s, br, 1H).	426	Ejemplo 109

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
277	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.86 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.48 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.96 (d, br, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 12.24 (s, 1H); 12.69 (br, 1H).	466	Ejemplo 104
278	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.85 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.90 (d, br, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 12.39 (s, br, 1 H).	466	Ejemplo 105
279	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.86 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.04 (m, 1H); 4.30 (m, 2H); 4.57 (s, 3H); 4.90 (d, br, 1H); 7.32 (d, 1H); 12.25 (s, 1H); 12.78 (br, 1H)	510	Ejemplo 107
280	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-bromo-3-cloro-5-metil-1 H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotínico	1.86 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.07 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 4.69 (m, 1H); 4.90 (d, br, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.02 (m, 1H); 13.38 (s, br, 1H)	460	Ejemplo 106
				
281	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.74-1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 12.14 (brs, 1H)	477	Ejemplo 110

(continuación)

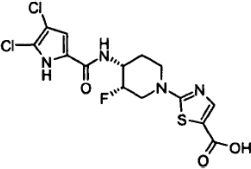
Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
282	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.74-1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.25-3.42 (picos sobrepuestos con la señal de H ₂ O, 3.50-3.60 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.12-4.35 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 12.13 (brs, 1H), 12.55 (brs, 1H)	477	Ejemplo 111
283	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]isonicotínico	1.70-1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.45--3.73 (picos que se sobreponen con la señal de H ₂ O), 4.20-4.25 (m, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 12.13 (s, 1H)	471	Ejemplo 113
284	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	1.79-1.75 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.27-3.45 (picos que se sobreponen con la señal de H ₂ O), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.24-4.42 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.65 (t, 2H), 12.16 (s, 1H), 13.48 (brs, 1H)	527	Ejemplo 114
285	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-Dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.70-1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.39(s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, buried bajo el pico de agua), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 12.14 (s, 1H), 12.38 (brs, 1H)	490	Ejemplo 112



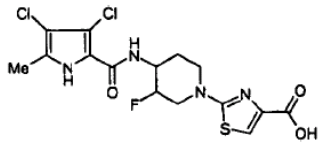
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
286	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-cloro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.62-1.76 (m, 1H), 1.85-2.03 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.75 (s, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.15-4.36 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 11.82 (s, 1H)	373	Ejemplo 115
287	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.62-1.74 (m, 1H), 1.84-2.05 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.65 (s, 1H)	401	Ejemplo 116
288	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-cloro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.68-1.74 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.30-3.54 (picos enterrados bajo el pico de agua), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.10-4.32 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 11.84 (s, 1H)	387	Ejemplo 117
289	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4, 5-dicloro-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.69-1.74 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1 H), 2.40 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H, buried bajo el pico de agua), 3.51 (dd, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.16-4.31 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 12.48 (brs, 1H), 12.78 (s, 1H)	419	Ejemplo 118

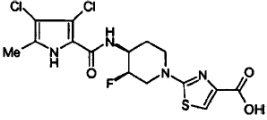
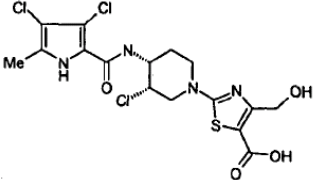
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
290	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4, 5-Dicloro-1 H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico 	1.64-1.74 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H, enterrado bajo el pico de agua), 3.53 (dd, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.12-4.40 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 12.78 (s, 1H)	405	Ejemplo 119
291	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(2-hidroxiopropoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	0.95 (d, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.19-3.36 (m, 6 H, picos amplios), 3.61-3.67 (m, 3 H), 3.94-4.30 (m, difícil de integrar como los picos se entierran bajo el pico de agua), 7.16 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)	477	Ejemplo 120
292	ácido cis(±)-2-[4-[[3, 4-dicloro-5- metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(2-metoxipropoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	0.96 (d, 3H), 1.73-1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.28-3.67 (difícil de integrar como los picos se entierran bajo el pico de agua), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.20-4.45 (m, 2 H), 7.12(d, 1H), 7.72(s, 1H), 12.15 (s, 1H)	491	Ejemplo 121
293	ácido 2-((3R, 4S)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3 -metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	1.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 6H), 4.16 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.72 (t, 2H), 12.23 (s, 1H)	483	Ejemplo 123
294	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	1.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 6H), 4.16 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.72 (t, 2H), 12.23 (s, 1H)	483	Ejemplo 122

(continuación)

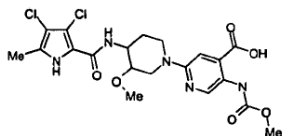
Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
295	<p>Ácido Cis(±)-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico</p> 	1.74 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 12.03 (s, 1H)	421	Ejemplo 124
296	2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-5-ácido metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	1.85 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.62-3.81 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 11.84 (s, 1H)	449	Ejemplo 125
297	ácido cis(±) 2-(4-((4-cloro-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.47 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 11.22 (s, 1H)	413	Ejemplo 126
299	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.74 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 12.03 (s, 1H)	421	Ejemplo 128
300	ácido 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.69 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.83 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 11.29 (s, 1H)	401	Ejemplo 129

(continuación)

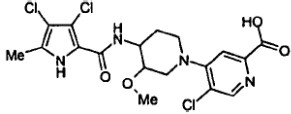
Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
301	ácido 2-((3R, 4S)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico 	1.74 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 12.03 (s, 1H)	421	Ejemplo 130
302	ácido cis(±)-2-(3-cloro-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.87 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)	437	Ejemplo 131
303	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-cloro-3-[(E)-(metoxiimino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.86 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.00 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.93 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 12.66 (s, 1H)	444	Ejemplo 132
304	ácido cis(±)-2-(3-cloro-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidin-1-il)[1, 3]tiazolo[4, 5-b]piridina-7-carboxílico	.82(m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.72 (t, 2H), 12.23 (s, 1H)	489	Ejemplo 133
305	ácido cis(±)-2-(3-cloro-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino] piperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico 	1.84 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 12.17 (s, 1H)	468	Ejemplo 134

(continuación)

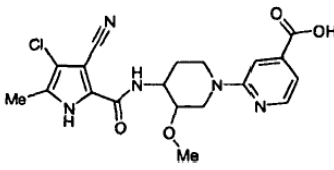
Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
306	ácido cis(±)-2-(3-cloro-4-[[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	1.72 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.34 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 11.70 (s, 1H)	403	Ejemplo 135
307	ácido cis(±)-2-(3-cloro-4-[[[3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-carboxílico	1.83 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	481	Ejemplo 136
308	ácido cis(±)-2-(4-[[[3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico	1.78 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 3.90 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 5.53 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.64 (t, 2H), 12.15 (s, 1H), 13.47 (s, 1H)	470	Intermedio 131 y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato
309	ácido cis(±)-2-(4-[[[3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-nitroisicotínico	1.65 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (m), 3.55 (s, 1H), 4.3 (m, 1H), 7.1 (m 2H), 8.9 (s, 1H), 12.2 (s, 1H), 13.9 (s, 1H)	500	Ejemplo 137
310	ácido cis(±)-2-(4-[[[3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(metoxicarbonil)amino]isicotínico	1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4-2.5 (m), 3.0-3.2 (m 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m 1H), 3.6 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 13.7 (s, 1H)	500	Ejemplo 195



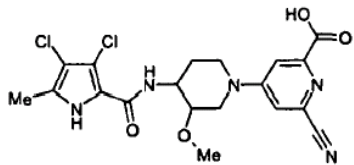
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
311	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(metilsulfonyl) amino]isonicotínico	1.7 (m, 2H) 2.2 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 -3.5 (m), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.6 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).	506	Ejemplo 196
312	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metilpiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	0.9 (d, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.2 (m, 4H), 3.3-3.8 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)	431	Ejemplo 138
313	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-2-metilpiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.3 (d, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (m 1H), 4.1 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	417	Ejemplo 139
314	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilisonicotínico	0.9 (m, 1H), 1.3 (d, 6H), 1.7, (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.7 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).	441	Ejemplo 140
315	ácido cis(±)-5-cloro-4-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxílico	 RMN: 1.8, (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 12.4 (s, amplio, 1H).	461	Ejemplo 141
316	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.85 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3-3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 12.1 (s, 1H), 12.7 (s, 1H).	451	Ejemplo 142 e Intermedio 215

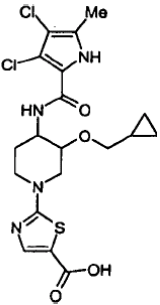
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
317	ácido cis(±)-2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.2 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 4H), 4.6 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 12.1 (s, 1H).	463	Ejemplo 143
318	Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.6-1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 12.6 (2s, 2H).	424	Ejemplo 144
319	ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	RMN: 1.6-2.0 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 12.6 (s, 1H), 13.5 (s, 1H).	479	Ejemplo 145
320	ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.0-3.7 (m), 4.2 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 12.6 (s, 1H), 13.5 (s, 1H).	418	Ejemplo 146
				
322	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico	RMN: 1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (t, 1H), 12.7 (s, 1H), 13.5 (s, 1H).	462	Ejemplo 148
323	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotínico	RMN: 1.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m), 4.0-4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 12.6 (s, 1H), 13.4 (s, 1H).	406	Ejemplo 149

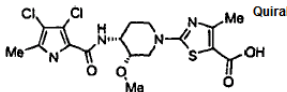
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
324	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(morfolin-4-il-carbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	RMN: 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (m), 3.4 (m, 4H), 3.5 (m, 4H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 4H), 7.3 (s, 1H), 12.3 (s, 1H), 12.9 (s, 1H).	546	Ejemplo 150
325	ácido cis(±)-6-ciano-4-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxílico	 RMN: 1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).	452	Ejemplo 151
326	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil] amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 5.0 (d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.8 (s, 1H), 12.6 (s, 1H) 12.7 (s, 1H).	421	Ejemplo 155
327	ácido 4-acetil-2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 12.2 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).	475	Ejemplo 157
328	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.5 (s, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 12.2 (s, 1H).	491	Ejemplo 158
329	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)tieno[2, 3-d][1, 3] tiazol-6-carboxílico	RMN: 1.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 12.2 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).	489	Ejemplo 159

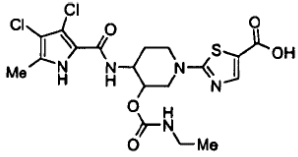
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
330	<p>ácido cis(±)-2-(3-(ciclopropilometoxi)-4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p> 	0.10 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.15-3.43 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.60 (bs, 1H).	473	Ejemplo 160
331	<p>ácido 2-[4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-(1, 3-tiazol-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	1.80 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.33 (td, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.81-4.99 (dd, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 12.12 (s, 1H), 12.60 (bs, 1H).	515	Ejemplo 161
332	<p>ácido cis(±)-2-(4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	1.05 (t, 3H); 1.74 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.35-3.45 (m, 3H); 3.63-3.73 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 12.16 (s, 1H); 12.55 (br s, 1H).	447, 449	Ejemplo 162
333	<p>Ácido cis(±)-2-(4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	1.06 (t, 3H); 1.74 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.27 (m, 4H); 3.42 (m, 1H); 3.62-3.71 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.08-4.21 (m sobrepuesto, 3H); 4.55 (s, 2H); 6.64 (s, 1H); 7.11 (d, 1H); 12.16 (s, 1H).	435, 437	Ejemplo 163

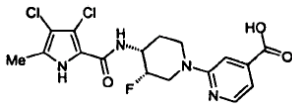
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
334	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.83 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 3.32 (m, agua sobrepuesta); 3.50 (dd, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.21-4.31 (m, 2H); 4.93 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 12.11 (s, 1H); 12.44 br s, 1H).	435, 437	Ejemplo 165
335	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico	 1.72 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 3.26-3.35 (m sobrepuesto con agua, 5H); 3.52 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.14 (d, 1H); 12.15 (s, 1H); 12.40 (s, 1H).	447, 449	Ejemplo 166
337	ácido trans(±)2-[4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(morfolin-4-il)carbonil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.24-3.70 (m, 11H [bajo el pico H ₂ O]), 3.74 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.64 (s, 1H)	516	Ejemplo 167
338	ácido cis(±)2-[4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(morfolin-4-il)carbonil]piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.79 (dq, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.21-3.42 (m, 6H), 3.49-3.72 (m, 5H), 3.95 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 12.69 (s, 1H)	516	Ejemplo 168
339	ácido cis(±)2-[4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.51 (dq, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.23-3.56 (m, 10H [bajo el pico H ₂ O]), 3.77 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.26 (amplio s, 2H)	546	Ejemplo 169

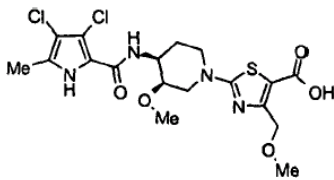
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
340	<p>ácido 2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-((etilamino) carbonil]oxi)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p> 	<p>MS (ES) MH⁺: 490, 492 para C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₅S ; RMN: 0.96 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.19-3.40 (m, 2H [bajo el pico H₂O]), 3.47 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 6.84 (amplio s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.46 (s, 1H)</p>	490	Ejemplo 172
341	<p>ácido 2-(3-((alilamino)carbonil]oxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	<p>RMN: 1.22 (s, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.78-4.91 (m, 2H), 4.99 (dd, 1H), 5.07 (dd, 1H), 5.52 (amplio s, 1H), 5.73 (m 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (amplio s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.62 (s, 1H)</p>	502	Ejemplo 173
342	<p>ácido cis(±)-4-(4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2-carboxílico</p>	<p>1.56 -1.72 (m, 2 H) 2.08 -2.20 (m, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.55 (s, 2 H) 3.71 -3.86 (m, 2 H) 4.16 (s, 2 H) 6.88 (d, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.97 (d, 1 H) 11.69 (s, 1 H)</p>	393	Ejemplo 177
343	<p>ácido cis(±)-4-(aminocarbonil)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	<p>1.74 (s, 2H) 2.19 (s, 3H) 3.38 (s, 3 H) 3.55 (s, 2 H) 4.01 (s, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.49 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 8.93 (s, 2 H) 12.16 (s, 1H)</p>	476	Ejemplo 242

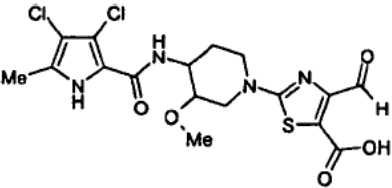
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM	
344	ácido 4-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)piridina-2-carboxílico	1.81 -1.95 (m, 2 H) 2.14 -2.21 (m, 3 H) 3.73 (s, 2 H) 4.26 (t, 2 H) 4.62 (s, 1 H) 4.93 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.04 (d, 1 H) 12.30 (s, 1 H)	415	Ejemplo 174	
345	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)isonicotínico		1.80 (m, 2 H) 2.13 - 2.26 (s, 3 H) 4.14 (dd, 1 H) 4.27 (s, 1 H) 4.41 (s, 2 H) 4.72 (s, 1 H) 4.84-5.00 (d, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 7.17 -7.32 (m, 1 H) 7.66 -7.78 (m, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 12.11 (s, 1 H)	415	Ejemplo 179
346	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5- carboxílico	1.85 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.50-3.64 (dd, 1 H) 3.98 (s, 1 H) 4.32 (s, 2 H) 4.57 (s, 2 H) 4.88-5.04 (d, 1 H) 7.29 (d, 1 H) 12.12 (s, 1 H) 12.79 (s, 1 H)	465	Ejemplo 180	
347	ácido 4-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)quinolina-2-carboxílico	2.00 (s, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 3.33 (s, 1 H) 3.78 (d, 1 H) 4.08 (s, 2 H) 4.32-4.42 (m, 1 H) 4.95-5.11 (d, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.60 (s, 2 H) 7.69 (t, 1 H) 7.84 (t, 1 H) 8.08 - 8.22 (m, 2 H) 12.15 (s, 1 H)	465	Ejemplo 181	
348	ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotínico	1.57 (d, 1 H) 1.86 (d, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 3.04 -3.18 (m, 2 H) 3.19 -3.25 (s, 3 H) 3.49 (s, 1 H) 4.19 (s, 1 H) 4.21 (d, 1 H) 4.55 (d, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 11.62 (s, 1 H) 13.39 (s, 1 H)	393	Ejemplo 182	

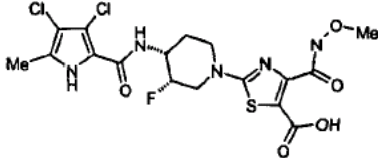
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
349	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.68 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.33 (m, 5 H) 3.48 (s, 1 H) 3.85 (s, 1 H) 4.19 (s, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H)	477	Ejemplo 183
350	ácido 2-((3R, 4S)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	 1.68 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.25 (m, 2H) 3.30 (s, 3 H) 3.48 (s, 1 H) 3.84 (s, 1 H) 4.19 (s, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 7.09 (d, 1 H) 12.09 (s, 1 H)	477	Ejemplo 184
351	ácido cis(±)-4-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridina-2, 6-dicarboxílico	1.68 (s, 1 H) 1.77 (s, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 3.21 (s, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 4.02 (s, 1 H) 4.28 (s, 1 H) 4.41 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.61 (s, 2 H) 12.13 (s, 1 H)	471	Ejemplo 185
352	ácido 4-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-6-[(dimetilamino) carbonil]piridina-2-carboxílico	1.71 -1.86 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.93 - 3.04 (m, 3 H) 3.04 - 3.15 (m, 3 H) 3.80 - 3.96 (m, 1 H) 4.08 (s, 1 H) 4.28 -4.43 (m, 2 H) 4.77 (s, 1 H) 4.94 (s, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 7.10 (d, 1 H) 7.58 (d, 1 H) 9.33 (s, 2 H)	486	Ejemplo 187
353	ácido cis(±)-2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxílico	1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.33 (s, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 3.92 (s, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 12.14 (s, 1 H)	477	Ejemplo 175
354	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxílico	1.85 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.33 (s, 1 H) 3.60 (s, 1 H) 3.99 (s, 1 H) 4.31 (s, 2 H) 4.88 -5.04 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H)	465	Ejemplo 176

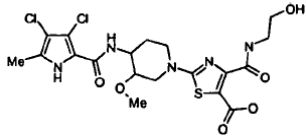
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
355	<p>ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p> 	<p>1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.17 (s, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.56 (s, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 4.25 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 12.15 (s, 1 H)</p>	461	Ejemplo 252
356	<p>ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[[dimetilamino)carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	<p>1.69 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 2.82-2.88 (m, 3 H) 3.22 (s, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.32 (s, 1 H) 3.48 (d, 1 H) 3.81 (s, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 7.09 (d, 1 H) 12.03-12.13 (m, 1 H) 12.68 (s, 1 H)</p>	504	Ejemplo 203
357	<p>ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	<p>1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.12-3.22 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 3.53 (d, 6 H) 3.60 (d, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.14 (d, 1 H) 12.13 (s, 1 H) 12.81 (s, 1 H)</p>	546	Ejemplo 204
358	<p>ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	<p>1.84 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.16 (s, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 3.52-3.64 (m, 5 H) 3.96 (s, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 4.37 (s, 1 H) 4.87-5.04 (d, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 12.07 (s, 2 H)</p>	534	Ejemplo 205
359	<p>Trifluoroacetato de ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[[metoxiamino)carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p>	<p>1.79 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 3.64 (s, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.03 (s, 1 H) 4.25 (s, 2 H) 7.16 (d, 1 H) 12.16 (s, 1 H)</p>	506	Ejemplo 206

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
360	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-((metoxiamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico 	1.83 -1.92 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.50 - 3.63 (dd, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 4.11 (s, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 4.90- 5.07 (s, 1 H) 7.29 (d, 1 H) 12.11 (s, 1 H) 12.39 (s, 1 H)	494	Ejemplo 207
361	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.51 (s, 3 H) 1.57 (s, 1 H) 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.07 -3.17 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 3.54 (d, 2 H) 3.87 (s, 1 H) 4.27 (s, 2 H) 7.16 (d, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 12.76 (s, 1 H)	544	Ejemplo 208
362	ácido 4-(aminocarbonil)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.74 (d, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.32 (s, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.55 (s, 1 H) 4.25 (s, 2 H) 4.49 (s, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	476	Ejemplo 243
363	ácido 4-(aminocarbonil)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.84(s, 2H) 2.19(s, 3H) 3.19(s, 1 H) 3.95 (s, 2 H) 4.24 (s, 2 H) 4.86-5.02 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 12.12 (s, 1 H)	464	Ejemplo 244
364	Trifluoroacetato de ácido Cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-((2-hidroxi-etil)amino)carbonil}-1, 3-tiazol-4-carboxílico (sal)	1.60 -1.73 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.41 (t, 2 H) 3.86 (s, 2 H) 4.19 (s, 2 H) 7.09 (d, 1 H) 9.66 (t, 1 H) 12.09 (s, 1 H)	520	Ejemplo 212

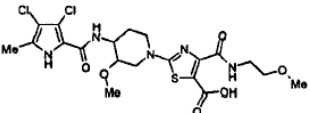
(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
365	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[[2-hidroxietyl)amino]carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico 	1.69 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.25 (s, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.43 -3.53 (m, 2 H) 4.03 (s, 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.80 (s, 1 H) 7.07 -7.22 (m, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H)	520	Ejemplo 212
366	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-5-[(metil amino) carbonil]-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.84 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 3.31 (s, 1 H) 3.40 (s, 1 H) 3.61 (s, 1 H) 3.98 (s, 1 H) 4.29 (s, 1 H) 4.87-5.03 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H) 12.11 (s, 1 H)	478	Ejemplo 211
367	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[(metilamino) carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.87 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 3.53 (s, 1 H) 4.13 (s, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 4.91-5.07 (d, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 12.11 (s, 1 H)	478	Ejemplo 211
368	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(hidroxiimino) metil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.91 (q, 1 H) 3.03 (d, 1 H) 3.35 -3.38 (m, 3 H) 3.53 (s, 1 H) 3.93 (s, 1 H) 4.03 (d, 1 H) 4.23 (s, 1 H) 7.20 (d, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H)	476	Ejemplo 355
369	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metilamino) carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.70 -1.82 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.41 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 4.09 (s, 1 H) 4.29 (d, 2 H) 4.46 (s, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 9.38 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	490	Ejemplo 214

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
370	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(E)-(metoxiimino)metil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.69 (s, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.49 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.96 (s, 2 H) 4.21 (s, 2 H) 7.10 (d, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 12.10 (s, 1 H)	490	Ejemplo 251
371	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.61 -1.71 (m, 2 H) 2.10 -2.14 (m, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.47 (d, 1 H) 3.58 (s, 4 H) 3.67 -3.80 (m, 2 H) 3.84 (d, 2 H) 4.19 (t, 2 H) 7.10 (d, 1 H) 12.12 (s, 1 H)	532	Ejemplo 246
372	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(difluorometil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.60 -1.74 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 3.27 (s, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.34 (s, 1 H) 3.49 (s, 1 H) 3.87 (s, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 7.10 (d, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 12.10 (s, 1 H)	483	Ejemplo 253
373	ácido cis(±)-4-[(tert-butilamino)metil]-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.26 (s, 9 H) 1.72 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.32 (m, 3H) 3.36 (s, 3 H) 3.52 (s, 1 H) 3.95 (s, 2 H) 4.18 (s, 2 H) 7.15 (d, 1 H) 12.18 (s, 1 H)	518	Ejemplo 247
374	ácido cis(±)-2-(4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[[[2-hidroxi-1-metiletil)amino]carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.11 -1.20 (m, 3 H) 1.76 (s, 2 H) 2.19(s, 3H)3.38(s, 3H)3.48(d, 3 H) 3.57 (s, 1 H) 4.04 (s, 1 H) 4.27 (s, 2 H) 4.91 (s, 2 H) 7.17 (d, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	534	Ejemplo 216

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
375	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxietil)amino)carbonil}-1, 3-tiazol-5-carboxílico 	1.79 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.23 -3.28 (m, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.42 (s, 2 H) 3.46 -3.52 (m, 2 H) 3.57 (s, 1 H) 4.30 (d, 2 H) 7.17 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	534	Ejemplo 215
376	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-((2-hidroxipropil)amino)carbonilo)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.06 (d, 3 H) 1.69 - 1.79 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.54 (s, 2 H) 3.71 (s, 1 H) 3.94 (s, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.79 (s, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	534	Ejemplo 217
377	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxipropil)amino)carbonilo)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.06 (dd, 3 H) 1.75 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.24 (s, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.43 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.83 (s, 1 H) 4.05 (s, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 4.90 (s, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	534	Ejemplo 217
378	ácido cis(±)-2-(4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(piperidin-1-ilmetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.69 (s, 6 H) 2.18 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.40 (m, 3H) 3.54 (s, 5 H) 4.24 (s, 4 H) 7.14 (d, 1H) 12.16 (s, 1H)	530	Ejemplo 248
379	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico	1.75 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.17 (d, 1 H) 3.27 (s, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.54 (s, 1 H) 3.85 (s, 1 H) 4.21 (d, 2 H) 7.16 (d, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 12.57 (s, 1 H)	433	Ejemplo 192

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	RMN	m/z	SM
380	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.73 (d, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 2.95 (s, 2 H) 3.26 (s, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.53 (s, 1 H) 3.85 (s, 1 H) 4.15 (s, 4 H) 4.35 (s, 1 H) 5.20 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	532	Ejemplo 249
381	ácido 4-[[1-(carboxiciclopropilo)amino]carbonil]-2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.25 (s, 2 H) 1.48 (s, 2 H) 1.75 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.39 (s, 4 H) 3.56 (s, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 4.42 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H) 12.15 (s, 1 H) 12.78 (s, 1 H) 16.05 (s, 1 H)	560	Ejemplo 402

Ejemplo 382

5 Ácido cis(±)-5-(aminocarbonil)-2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico

Una solución de 55 mg (23 mmol) de Cis(±)-3, 4-dicloro-N-[3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (Intermedio 50), 55 mg (0.23 mmol) de etil 5-(aminocarbonil)-2-cloro-1, 3-tiazol-4-carboxilato (Intermedio 220) y 33 mg (0.23 mmol) de K₂CO₃ en 3 ml de NMP se calienta a 150 ° C durante 1 h en un reactor de microondas. Se agrega agua (0.1 ml) y la mezcla se calienta a 150 ° C durante otra hora. La solución se diluye con agua y se acidifica con 1N HCl antes de extraído 2 veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄) y se concentran para dar un sólido que se tritura con MeOH para dar 41 mg de un sólido blanco.

MS (ES) MH⁺: 479 para C₁₇H₁₉Cl₂N₅O₅S; RMN: 1.75 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s), 3.5 (s, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 7.15 (d 1H), 7.8 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 12.2 (s, 1H).

Ejemplo 383

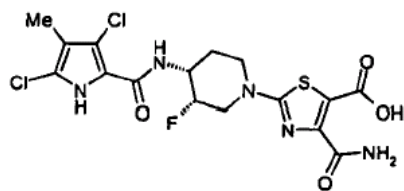
15 Ácido cis(±)-5-(aminocarbonil)-2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotínico

Una mezcla de 85 mg (0.17 mmol) de Cis(±)-etil 5-(aminocarbonil)-2-(4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotinato (Ejemplo 198) y 86 mg (0.50 mmol) Ba(OH)₂ en 3 ml de MeOH y 2 ml de agua se calienta a 120 ° C durante 1 h. La mezcla se acidifica a aproximadamente pH = 4 con 1N HCl y se extrae 4 veces con EtOAc. El EtOAc se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa (20-40% de gradiente CH₃CN en agua con 0.1 % de TFA) para proporcionar 8 mg del producto como un sólido blanco. MS (ES) MH⁺: 470 para C₁₉H₂₁Cl₂N₅O₅; RMN: 1.5-1.8, (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.2-4.5 (m, 2H), 4.9 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

Ejemplos 384-385

25 Los siguientes Ejemplos se sintetizan mediante un método análogo al Ejemplo 383 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
384	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[[2-morfolin-4-iletil)amino]carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 3.5-4.0 (m, 8H), 4.0-4.4 (m, 3H), 5.0 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 9.5 (s, 1H), 12.6 (s, 1H).	MS (ES) MH ⁺ : 577 para C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ FN ₆ O ₅ S	Intermedio 138
385	ácido 4-(aminocarbonil)-2-((3S, 4R)-4-[[3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	RMN: 1.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 3.5-4.0 (m, 8H), 4.0-4.4 (m, 3H), 5.0 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 9.5 (s, 1H), 12.6 (s, 1H).	MS (ES) MH ⁺ : 464 para C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ FN ₅ O ₄ S	Ejemplo 202



Ejemplo 386

Ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metilamino)carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico

- 5 A una suspensión/solución de etil 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metilamino)carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.078g, 0.15 mmol), Ejemplo 218) en metanol (2 ml) se agrega hidróxido de bario (0.052g, 0.30 mmol) y agua (0.5 ml). Después de agitación durante varias horas la reacción se completa. La reacción se acidifica con 1N HCl y luego se concentra para retirar metanol. El residuo se extrae con EtOAc (x3), se seca con MgSO₄ y se concentra en un sólido blanco (0.059g).
- 10 MS (ES) M+H⁺: 490 para C₁₈H₂₁Cl₂N₅O₅S; RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 4.02 (s, 1 H) 4.27 (s, 2 H) 4.40 (s, 1 H) 7.15 (s, 1H) 9.38 (s, 1 H) 12.15 (s, 1 H)

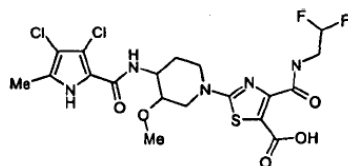
Ejemplos 387-412

Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 386 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
387	ácido 2-((3S, 4R)-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[[2-metoxietil)amino]carbonil]-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 534 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.72 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.51 (s, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 13.18 (s, 1 H)	Ejemplo 219

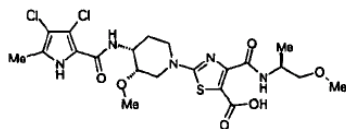
(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
388	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 534 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.19 (s, 3 H) 1.77 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.47 (s, 3 H) 3.58 (s, 1 H) 4.04 (s, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 4.91 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 8.79 - 8.94 (m, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 220
389	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 534 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S	Ejemplo 221
390	ácido cis(±)-2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2, 2-difluoroetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 540 para C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.44 (s, 1 H) 3.57 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.10 (s, 1 H) 4.27 (d, 2 H) 4.43 (s, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 9.60 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 15.77 (s, 1 H)	Ejemplo 222
391	ácido cis(±)-2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((isoxazol-3-ilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 543 para C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; RMN: 1.74 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.22 (s, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.52 (s, 1 H) 3.88 (s, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 6.99 (d, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 223
392	ácido cis(±)-2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 546 para C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.76 (s, 3 H) 1.94 -2.08 (m, 1 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.44 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.63 - 3.76 (m, 2 H) 3.81 -3.92 (m, 2 H) 4.12 (s, 1 H) 4.26 (s, 1 H) 4.51 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 9.17 (d, 1 H) 12.15 (s, 1 H) 15.97 (s, 1 H)	Ejemplo 224

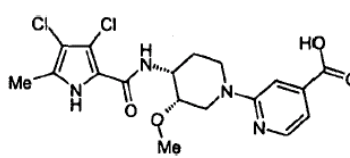


(continuación)

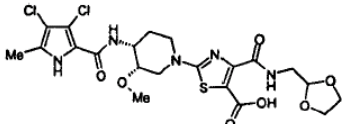
Ej	Compuesto	Datos	SM
393	ácido cis(±)-2-(4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R, 2S)-2-fluorociclopropilo]amino) carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 534 para C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.23 (dd, 2 H) 1.75 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.87 (s, 1 H) 3.37 (d, 3 H) 3.42 (s, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 4.10 (s, 1 H) 4.26 (s, 3 H) 4.45 (s, 1 H) 4.73 (d, 1 H) 4.96 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 9.29 (dd, 1 H) 12.15 (s, 2 H) 16.02 (d, 1 H)	Ejemplo 225
394	ácido 4-(azidometil)-2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 488 para C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ N ₇ O ₄ S; RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 5 H) 3.56 (s, 1 H) 3.92 (s, 1 H) 4.28 (s, 2 H) 4.54 (d, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H)	Ejemplo 254
395	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-metoxi-1-metiletil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 548 para C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.18 (d, 3 H) 1.76 (s, 2 H) 2.18(s, 3H)3.24(s, 3H)3.38(s, 3 H) 3.49 (s, 2 H) 3.57 (s, 1 H) 4.06 (s, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 16.33 (s, 1 H)	Ejemplo 226
396	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((prop-2-in-1-ilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 514 para C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.26 (s, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.57 (s, 2 H) 4.10 (d, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.17 (d, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 15.96 (s, 1 H)	Ejemplo 227
397	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2-hidroxi-1, 1-dimetiletil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 548 para C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.29 (s, 6 H) 1.73 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 3.37 (m, 6 H) 3.46 (s, 2 H) 3.54 (s, 1 H) 3.91 (s, 1 H) 4.23 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 12.19 (s, 1 H)	Ejemplo 228



(continuación)

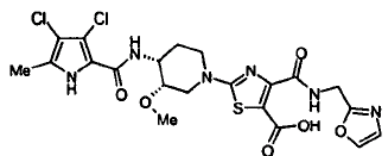
Ej	Compuesto	Datos	SM
398	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 546 para C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.23 (s, 1 H) 1.76 (s, 2 H) 2.00 (d, 1 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 6 H) 3.43 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.64 -3.77 (m, 2 H) 3.79 -3.94 (m, 2 H) 4.26 (s, 1 H) 4.51 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 15.98 (s, 1 H)	Ejemplo 224
399	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R, 2S)-2-fluorociclopropilo)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 534 para C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.21 (d, 1 H) 1.40 (s, 1 H) 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.85 (s, 1 H) 3.38 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.56 (s, 1 H) 4.26 (s, 1 H) 4.74-4.97 (d, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 9.27 (d, 1 H) 12.16 (s, 2 H) 16.01 (s, 2 H)	Ejemplo 229
400	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotínico	 MS (ES) MH ⁺ : 427 para C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ RMN: 1.72 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.13 (d, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.49 (s, 1 H) 4.17 -4.31 (m, 2 H) 4.68 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 7.15 (d, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 13.39 (s, 1 H)	Ejemplo 193
401	ácido 4-((ciclopropiloamino)carbonil)-2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 516 para C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₅ S; RMN: 0.77 (d, 2 H) 0.80 (s, 2 H) 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.86 -2.99 (m, 1 H) 3.30 (s, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.56 (s, 1 H) 4.16 (s, 1 H) 4.26 (d, 2 H) 4.41 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 9.22 (d, 1 H) 12.15 (s, 1 H)	Ejemplo 231
402	ácido 1-(((2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(metoxicarbonil)-1, 3-tiazol-4-il] carbonil)amino)ciclopropano carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 574 para C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₇ S;	Ejemplo 230

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
403	ácido 4-(((1-carboxi-2-hidroxietil)amino)carbonil)-2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 564 para C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.78 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 3.47 (s, 2 H) 3.59 (s, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 4.53 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 15.97 (s, 1 H)	Ejemplo 233
404	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 589 para C ₂₃ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.14 (d, 2 H) 3.39 (s, 4 H) 3.57 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.78 (s, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.18 (d, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 12.21 (s, 1 H)	Ejemplo 234
405	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1, 3-dioxolan-2-ilmetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	 <p>MS (ES) MH⁺: 562 para C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₇S; RMN: 1.77 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.39 (s, 9 H) 3.44 - 3.52 (m, 2 H) 3.58 (s, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 3.89 - 3.97 (m, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 5.05 (t, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 9.39 (t, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 16.20 (s, 1 H)</p>	Ejemplo 235
406	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((piridin-2-ilmetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 567 para C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; RMN: 1.77 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.40 (s, 3 H) 3.58 (s, 2 H) 4.28 (s, 2 H) 4.67 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.31 - 7.45 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 9.97 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H) 16.14 (s, 1 H)	Ejemplo 237
407	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 601 para C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; RMN: 1.71 (s, 1 H) 1.74 (d, 3 H) 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.20 - 2.27 (m, 2 H) 3.19 - 3.35 (m, 11 H) 3.39 (s, 4 H) 3.56 (s, 1 H) 4.20 - 4.34 (m, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 9.45 (t, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 236

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
408	ácido cis(±)-4-[ciano(morfolin-4-il)metil]-2-(4- {(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3- tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 557 para C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; RMN: 1.75 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 3.39 (s, 2 H) 3.43 (s, 5 H) 3.59 (s, 4 H) 3.80 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.44 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 12.15 (s, 1 H)	Ejemplo 255
409	ácido 2-((3S, 4R)-4- {(3, 4-dicloro-5-metil- 1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-4- (metilsulfonil)etil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol- 5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 582 para C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₇ S ₂ RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.38 (s, 5 H) 3.44 (t, 3 H) 3.57 (s, 1 H) 3.68 -3.81 (m, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 7.16 (d, 1 H) 9.45 -9.56 (m, 1 H) 12.15 (s, 1 H)	Ejemplo 256
410	ácido 2-((3S, 4R)-4- {(3, 4-dicloro-5-metil- 1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-4- {(1, 3-oxazol-2- ilmetil)amino]carbonil)-1, 3-tiazol-5- carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 557 para C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₆ S; RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.45 (s, 1 H) 3.57 (s, 1 H) 4.26 (d, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.11 -7.24 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 15.92 (s, 1 H)	Ejemplo 239
411	ácido 2-((3S, 4R)-4- {(3, 4-dicloro-5-metil- 1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-4- {(2-fluoroetil) amino]carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 522 para C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ FN ₅ O ₅ S; RMN: 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 4 H) 3.45 (s, 1 H) 3.58 (s, 2 H) 3.68 (s, 1 H) 4.14 (s, 1H) 4.27 (s, 2 H) 4.47 -4.54 (m, 1 H) 4.67 (t, 1 H) 7.26 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H) 16.19 (s, 1 H)	Ejemplo 240
412	ácido 2-((3S, 4R)-4- {(3, 4-dicloro-5-metil- 1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3- metoxipiperidin-1-il)-4- {(2-hidroxi-2- metilpropil)amino]carbonil)-1, 3-tiazol-5- carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 548 para C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.11 (d, 6 H) 1.77 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.57 (s, 1 H) 4.29 (s, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 241



Ejemplo 413

Ácido 4-((1-cianociclopropilo)amino)carbonil)- 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico

A una solución de etil 4-((1-cianociclopropilo)amino)carbonil)-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (0.09g, 0.16 mmol), Ejemplo 230) en metanol (2 ml) se agrega carbonato de potasio (0.022g, 0.16 mmol) y agua (0.5 ml). Después de calentar en el microondas durante 30min a 80°, la reacción se completa mediante análisis LCMS. La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica con 1N HCl. Después de concentrar para retirar metanol, el precipitado blanco resultante se filtra, se lava con agua y se seca (0.071g).

MS (ES) M+H+: 541 para C₂₁H₂₂Cl₂N₆O₅S; RMN: 1.33 (m, 2 H) 1.64 (s, 2 H) 1.75 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.37 (s, 3H) 3.43 (s, 1 H) 3.57 (s, 1 H) 4.08 (s, 1 H) 4.27 (d, 2 H) 4.40 (s, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 9.87 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)

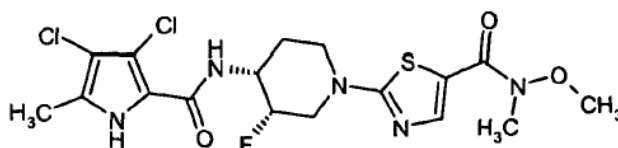
Ejemplo 414

El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 413 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
414	ácido 4-((1-ciano-1-metiletil)amino) carbonil)- 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 543 para C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₅ S; RMN: 1.68 (s, 6 H) 1.76 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.38 (s, 4 H) 3.44 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 4.11 (s, 1 H) 4.25 (s, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H)	Ejemplo 232

Ejemplo 415

2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-N-metoxi-N-metil-1, 3-tiazol-5-carboxamida



Se disuelve ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (10 mg, 0.024 mmol) en DMF seco (10 ml), se agregan HATU (9.1 mg, 0.024 mmol), trietilamina (7.27 mg, 0.072 mmol) y N, O-dimetilhidroxiamina (4.65 mg, 0.048 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se vierte en agua fría (30 ml), el precipitado se filtra, se lava con agua y se recolecta como el producto deseado (sólido blancuzco, 10 mg).

MS (ESP): 465 (MH+) para C₁₇H₂₀Cl₂FN₅O₃S RMN (CDCl₃) δ: 1.87 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.07 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.01 (m, 1H); 4.30 (m, 2H); 4.96 (d, br, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 12.09 (s, 1H).

El siguiente compuesto se produce siguiendo el procedimiento descrito por ejemplo 415 del Ejemplo 334 y clorhidrato N-metoxi amina.

Ejemplo 416

2-((3S, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N-metoxi-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxamida

MS (ES) MH⁺: 476 para C₁₈H₂₃Cl₂N₅O₄S; RMN: 1.66-1.79 (m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, enterrado bajo el pico de agua), 3.35 (s, 3H), 33.50-3.55 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.15-4.31 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 12.14 (s, 1H)

Ejemplo 417

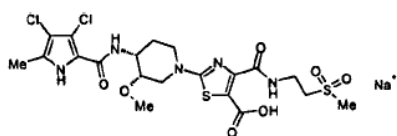
- 5 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxietil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio

Se agrega hidróxido de sodio (0.056 ml, 0.056 mmol, Acros 1N) a una suspensión de ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxietil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (0.03g, 0.056 mmol, Ejemplo 387) en metanol (5 ml). Después de agitación cinco minutos la reacción es homogénea. La mezcla de reacción se concentra y el sólido blanco resultante se seca durante la noche (0.030g).

MS (ES) MH⁺: 534 para C₂₀H₂₄Cl₂N₅O₆SNa; RMN: 1.73 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.32 (s, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.51 (s, 1 H) 3.84 (s, 1 H) 4.22 (d, 2 H) 7.17 (d, 1 H) 12.17 (s, 1 H) 13.26 (s, 1 H)

Ejemplos 419-423

Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 417 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
419	2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio	MS (ES) MH ⁺ : 548 para C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O-SNa RMN: 1.04 -1.15 (m, 3 H) 1.71 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.08 -3.21 (m, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.36 (s, 4 H) 3.50 (s, 1 H) 3.87 (d, 1 H) 3.99 (dt, 1 H) 4.11 (s, 1 H) 4.22 (s, 1 H) 7.21 (d, 1 H) 13.17 (d, 1 H)	Ejemplo 395
420	2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio 	MS (ES) MH ⁺ : 582 para C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₅ O ₇ S ₂ Na RMN: 1.67 -1.78 (m, 2 H) 2.18 (s, 3H)3.00 (s, 3H)3.10-3.21 (m, 2 H) 3.24 -3.31 (m, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.47 -3.60 (m, 3 H) 3.85 (s, 1 H) 4.10 (s, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 7.17 (d, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 13.71 (s, 1 H)	Ejemplo 409
421	2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((1, 3-oxazol-2-ilmetil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio	MS (ES) MH ⁺ : 556 para C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₆ O ₆ SNa RMN: 1.71 (d, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 3.09 -3.24 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 3.49 (s, 1 H) 3.84 (s, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 4.48 (d, 2 H) 7.12 (s, 12 H) 7.18 (d, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 12.17 (s, 1 H) 13.95 -14.07 (m, 1 H)	Ejemplo 410

(continuación)

Ej	Compuesto	Datos	SM
422	2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R, 2S)-2-fluorociclopropilo]amino) carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio	MS (ES) MH ⁺ : 534 para C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ FN ₅ O ₅ SNa	Ejemplo 399
423	2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio	MS (ES) MH ⁺ : 435, 437 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; RMN: 1.77-1.79 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 8.13 (br d, 1 H)	Ejemplo 42

Ejemplo 424

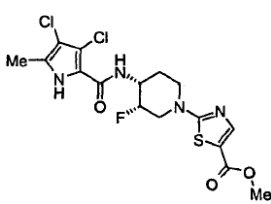
5 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2-metoxietil)amino]carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de N-etiletanaminio

Se agrega dietilamina (0.0058 ml, 0.056 mmol, Aldrich) a una suspensión de ácido 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2-metoxietil)amino]carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (0.03g, 0.056 mmol, Ejemplo 387) en metanol (5 ml). Después de agitación cinco minutos, cloruro de metileno se agrega hasta que la solución es homogénea. La reacción se concentra y el sólido resultante se seca durante la noche (0.024g).

10 MS (ES) MH⁺: 534 para C₂₄H₃₇Cl₂N₆O₆S; RMN: 1.16 (t, 3 H) 1.74 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.91 (q, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.32 (s, 4 H) 3.37 (s, 3 H) 3.42 (d, 2 H) 3.53 (s, 1 H) 3.94 (s, 1 H) 4.22 (s, 2 H) 7.17 (d, 1 H)

Ejemplo 425

El siguiente compuesto se sintetiza de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo 424.

Ej	Compuesto	Datos	SM
425	2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de N-etiletanaminio 	MS (ES) MH ⁺ : 435, 437 para C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S; RMN: 1.14 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.84 (q, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.61 (d, 1 H)	Ejemplo 42

15

Ejemplo 426

2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de potasio

Una solución acuosa de hidróxido de potasio (0.1 M, 4.75 ml, 0.475 mmol) se agrega a una solución de ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 42, 200 mg, 0.475 mmol) en metanol (35 ml). La mezcla se agita durante 1 h y luego se concentra bajo presión reducida para proporcionar la sal cruda (230 mg). La sal se disuelve en acetona/agua (50 ml; 48: 2) y se agrega lentamente acetona a la mezcla agitada hasta que se vuelve nubosa. La agitación se continúa y se agrega más acetona muy lentamente durante 20 min. La mezcla se almacena a 4 ° C durante la noche. El sólido se recolecta mediante filtración y se seca al aire durante 24 h para proporcionar la sal (160 mg).

MS (ESP): 421 (M+H) para C₁₅H₁₅Cl₂FN₄O₃S

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.75 (d, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 3.34 (m, 2H); 3.75 (d, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.39 (t, 1H); 4.83 (d, 1H); 7.17 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 14.12 (s, 1H).

Ejemplo 427

1, 3-Dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminium2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

Se combinan trometamina (43 mg, 0.36 mmol), ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 42, 150 mg, 0.36 mmol), metanol (50 ml) y agua (5 ml) y se agita a 60 ° C hasta la mezcla es una solución homogénea (30 min). La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. La sal cruda (80 mg) se disuelve en acetato de etilo/metanol (8 ml; 50: 50) y se agrega lentamente acetato de etilo a la solución agitada hasta que llega a ser nubosa. Se continúa la agitación y se agrega lentamente acetato de etilo adicional (~15 ml) a la mezcla. La mezcla se almacena a 4 ° C durante la noche. El sólido se recolecta mediante filtración y se seca al aire durante 24 h para proporcionar la sal (64 mg).

MS (ESP): 421 (M+H) para C₁₅H₁₅Cl₂FN₄O₃S

¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ: 2.00 (m, 2H); 2.25 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.30-3.55 (m, 2H); 3.67 (s, 6H); 4.10 (d, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.90 (d, 1H); 7.57 (s, 1H).

Ejemplo 428

El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 de los materiales de partida (SM) indicados en la tabla adelante.

Ej	Compuesto	Datos	SM
428	metil 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-3-fluoro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ESP): 419 (MH+) para C ₁₆ H ₁₇ ClF ₂ N ₄ O ₃ S ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1.96 (m, 2H); 2.25 (s, 3H); 3.37 (m 2H); 3.84 (s, 3H); 4.17 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 4.87 (d, br, 1H); 6.21 (m, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.35 (s, br, 1H); ¹⁹ F-RMN (CDCl ₃) δ: -158(s)	Intermedio 261

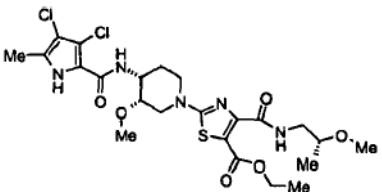
Ejemplo 429

El siguiente Ejemplo se sintetiza mediante un método análogo al Ejemplo 35 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

429	ácido 2-((3S, 4R)-4-(((4-cloro-3-fluoro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.85 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 3.31 (m 2H); 4.0 (m, 1H); 4.31 (m, 2H); 4.90 (d, br, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 11.95 (s, br, 1H); ¹⁹ F-RMN (CDCl ₃) δ: -158 (s)ppm	405	Ejemplo 428
-----	---	--	-----	-------------

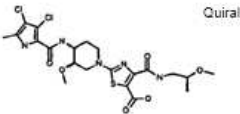
Ejemplos 430-433

Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 de los materiales de partida (SM) indicados en la tabla adelante.

Ej	Compuesto	Datos	SM	
430	Etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2R)-2-metoxipropil] amino) carbonilo)-1, 3-tiazol-5-carboxilato		MS (ES) MH: 575 para C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.08 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (brs, 1H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 191 e Intermedio 1725-162
431	Etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2S)-2-metoxipropil] amino) carbonilo)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH: 575 para C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.09 (d, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (brs, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 12.16 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y clorhidrato de (2S)-2-metoxipropan-1-amina (1725-163)	
432	Etil 2-((3S, 4R)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R)-2-metoxi-1-metiletil] amino) carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 576 para C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.08 (d, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (brs, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 12.15 (s, 1 H)	Ejemplo 191 y clorhidrato (2R)-1-metoxipropan-2-amina (1725-177)	
433	Cis(±)-metil 2-(3-azido-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1H pirrol-2-il) carbonil] amino) piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	1.8 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 4.24 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).	Intermedio 272 y metil 2-bromo-1, 3-tiazol-5-carboxilato	

Ejemplos 434-437

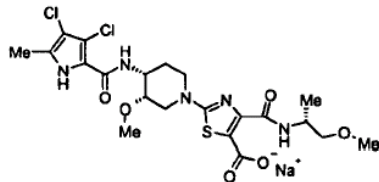
Los siguientes Ejemplos se sintetizan mediante un método análogo al Ejemplo 35 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Ej	Compuesto	RMN	m/z	SM
434	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2R)-2-metoxipropil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.07 (d, 3H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.55 (brs, 1 H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.45 (brs, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 12.13 (s, 1H), 16.30 (s, 1H)	546	Ejemplo 430
435	ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2S)-2-metoxipropil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico 	1.16 (d, 3H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.55 (brs, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.45 (brs, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 12.14 (s, 1H), 16.31 (s, 1H)	546	Ejemplo 431
436	ácido 2-((3 S, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((1R)-2-metoxi-1-metiletil]amino) carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	1.16 (d, 3H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.46-3.52 (m, 2H), 3.55 (brs, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.45 (brs, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 12.14 (s, 1H), 16.31 (s, 1H)	547	Ejemplo 432
437	ácido cis(±)-2-(3-azido-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino) piperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico	8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.24 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 12.7 (S, 1H)	444	Ejemplo 433

Ejemplos 438-440

- 5 Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 417 de los materiales de partida (SM) indicados

Ej	Compuesto	Datos	SM
438	2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2R)-2-metoxipropil)amino)carbonilo)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio	MS (ES) MH ⁺ : 547 para C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.07 (d, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.10-3.19 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.47 (brs, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.16 (brs, 1H), 13.22 (d, 1H)	Ejemplo 434
439	2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2S)-2-metoxipropil)amino)carbonilo)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio	MS (ES) MH ⁺ : 547 para C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.07 (d, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.10-3.22(m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.49 (brs, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 12.15 (brs, 1H), 13.22 (d, 1H)	Ejemplo 435
440	2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio	MS (ES) MH ⁺ : 547 para C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₆ S; RMN: 1.07 (d, 3H), 1.65-1.73 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.10-3.22(m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.49 (brs, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.18 (brs, 1H), 13.19 (d, 1H)	Ejemplo 436



Preparación de los materiales de partida: Intermedio 83-278

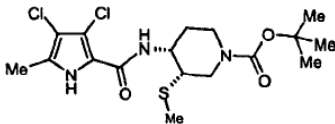
Intermedio 83

Cis(±)-etil 4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metilpiperidina-1-carboxilato

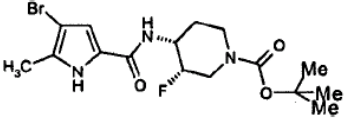
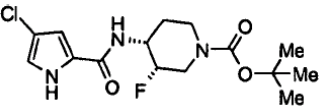
- 5 Una solución de 167 mg (0.9 mmol) de Cis(±)-etil(4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato (Intermedio 152), 235 ml (1.25 mmol) de diisopropiletilamina y 280 mg (1.35) de cloruro 3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carbonilo (Intermedio 202) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con Na₂CO₃ acuoso y solución salina. El secado MgSO₄ y el retiro de solvente da un aceite que se purifica mediante cromatografía (100% de CH₂Cl₂ seguido por elución de gradiente a 100% de EtOAc) para proporcionar 145 mg del producto.
- 10 MS (ES) (MH⁺): 362 para C₁₅H₂₁Cl₂N₃O₃; RMN (d₆-DMSO): 0.8 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 12.0 (s, 1H).

Intermedios 84-114

Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 37 o Intermedio 83 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

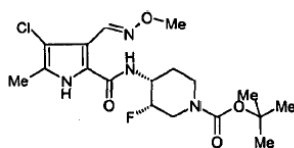
Int	Compuesto	Datos	SM
84	Cis(±)-tert-butil 4-[[[3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-[(metiltio)metil]piperidina-1-carboxilato	N/A	Intermedio 72
85	Cis(±)-tert-butil-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(metiltio)piperidina-1-carboxilato 	MS (ESP): 420.1 (M-H) para $C_{17}H_{25}Cl_2N_3O_3S$; RMN: 1.40 (s, 9H); 1.45-1.70 (m, 2H); 2.10 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.80-3.20 (m, 2H); 3.31 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 4.30 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 12.13 (s, 1H)	Intermedio 184 e Intermedio 1
86	Cis(±)-etil 3-(benciloxi)-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]piperidina-1-carboxilato	MS (ESP): 454 (M+H) para $C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_4$; RMN: 1.20 (q, 3H); 1.70 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 3.05 (m, 2H); 3.68 (s, 1H); 4.00 (m, 3H); 4.15 (m, 1H); 4.40 (m, 2H); 4.70 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.30 (m, 5H); 12.06 (s, 1H).	Intermedio 158 e Intermedio 1
87	Cis(±)-etil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(prop-2-in-1-ilo)piiperidina-1-carboxilato	MS (ESP): 424 (M+Na) para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.27 (t, 3H); 1.79 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.40 (t, 1H); 2.90 (m, 2H); 3.85 (m, 1H); 4.10-4.55 (m, 7H); 7.25 (m, 1H); 9.53 (s, 1H).	Intermedio 256 e Intermedio 1
88	Trans(±)tert-butil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]3-hidroxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 392 para $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_4$; RMN: 1.45 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (dd, 1H), 2.84 (brt, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 6.75 (brd, 1H), 10.06 (br s, 1H)	Intermedio 185 e Intermedio 1
89	tert-butil (3S, 4R)-4-[[[3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH^+ : 360 para $C_{16}H_{23}ClFN_3O_3$	Intermedio 196 e Intermedio 64

(continuación)

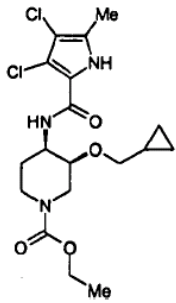
Int	Compuesto	Datos	SM
90	tert-butil (3S, 4R)-4-[[[4-bromo-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato 	MS (ESN): 404 (M-1) para C ₁₆ H ₂₃ BrN ₃ O ₃ RMN (CDCl ₃) δ: 1.47 (t, 9H); 1.80 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 2.96 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.65 (d, br, 1H); 6.11 (d, 1H); 6.59 (s, 1H); 9.97 (s, br, 1 H)	Intermedio 197 e Intermedio 64
91	tert-butil (3S, 4R)-4-[[[4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 440 para C ₁₆ H ₂₂ BrClFN ₃ O ₃ RMN (CDCl ₃) δ: 1.47 (s, 9H); 1.85 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.85 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 4.50 (m, 1H); 4.72 (d, br, 1H); 6.96 (d, 1H); 9.3 0 (s, br, 1H)	Intermedio 198 e Intermedio 64
92	Cis(±)-Etil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-(2-metoxietoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 420 para C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₅	Intermedio 159 e Intermedio 1
93	Cis(±)-Etil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-(2-metoxipropoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 436 para C ₁₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₅	Intermedio 160 e Intermedio 1
94	Cis(±)-Etil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil] amino }-3-(2-hidroxipropoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 422 para C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₅	Intermedio 161 e Intermedio 1
95	tert-Butil (3S, 4R)-4-[[[4-cloro-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato 	C ₁₅ H ₂₁ ClFN ₃ O ₃ RMN: 1.39 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.73-3.11 (m, 2H), 3.95-4.23 (m, 3H), 4.71 (d, 1H), 6.94-6.96(m, 2H), 8.03 (d, 1H), 11.78 (s, 1H)	2, 2, 2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)etanona (Tett lett. 27, 2505-2508, 1979) e Intermedio 64
96	tert-Butil (3S, 4R)-4-[[[4, 5-dicloro-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ FN ₃ O ₃ RMN: 1.39 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.73-3.11 (m, 2H), 3.95-4.23 (m, 3H), 4.71 (d, 1H), 6.94-6.96(m, 2H), 8.03 (d, 1H), 11.78 (s, 1H)	Intermedio 203 e Intermedio 64

(continuación)

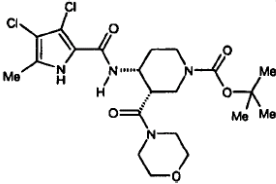
Int	Compuesto	Datos	SM
97	Etil (3S, 4R)-4-[[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : para C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ ; RMN: 1.18 (t, J=7.06 Hz, 3H), 1.48 (d, J=3.58 Hz, 1H), 1.75 (td, J=12.29, 7.82 Hz, 1H), 2.10-2.18 (m, 3H), 2.95 (d, J=13.38 Hz, 2H), 3.20 -3.27 (m, 3H), 3.27 -3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.97 -4.09 (m, J=10.53, 7.08, 7.08, 3.39 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 6.88 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.91 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H)	Intermedio 6 e Intermedio 25
98	Cis(±)-etil-4-[[[4-cloro-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 358 para C ₁₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₄	Intermedio 195 e Intermedio 26
99	tert-butil (Cis(±)-3-cloro-4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]piperidina-1-carboxilato	1.40 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 12.12 (s, 1H)	Intermedio 1 e Intermedio 162
100	tert-butil (3S, 4R)-4-[[[4-cloro-3-[(E)-(metoxiimino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 415 para C ₁₈ H ₂₆ ClFN ₄ O ₄ ; RMN: 1.40 (s, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)	Intermedio 199 e Intermedio 64
101	tert-butil Cis(±)-3-cloro-4-[[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidina-1-carboxilato	1.40 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 3H), 4.56 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 11.63 (s, 1H)	162 e Intermedio 6
102a	Cis(±)-etil (4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-2-metilpiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (MH ⁺): 362 para C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ ; RMN (d ₆ -DMSO): 0.8 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 12.0 (s, 1H)	Intermedio 202 e Intermedio 164



(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
102b	Cis(±)-etil 4-[[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (MH+): 369 para C ₁₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ ; RMN (d ₆ -DMSO): 1.2 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.8-4.3 (m, 5H), 7.7 (d, 1H), 12.7 (s, 1H)	Intermedio 200 e Intermedio 21
103	tert-butil (3S, 4R)-4-[[[4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (MH+): 383 para C ₁₇ H ₂₂ ClFN ₄ O ₃ ; RMN (d ₆ -DMSO): 1.4 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 3.8-4.2 (m, 4H), 4.8 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 12.5 (s, 1H)	Intermedio 200 e Intermedio 59
104	tert-butil (3S, 4R)-4-[[[3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (MH+): 394 para C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ ; RMN (d ₆ -DMSO): 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 4.0-4.3 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 12.5 (s, 1H)	Intermedio 201 e Intermedio 59
105	Cis(±)-Etil3-(ciclopropilometoxi)-4-[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino}piperidina-1-carboxilato	MS (ESI) M: 418 para C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; RMN: 0.22 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.87-3.09 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.92-4.36 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 12.21 (bs, 1H)	Intermedio 165 e Intermedio 1
			
106	Cis(±)-etil 4-[[[3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino}-3-(1, 3-tiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ESI) M: 461 para C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S; RMN (DMSO): 1.10 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.82-3.10 (m, 2H), 3.79 (bs, 1H), 3.97 (m, 3H), 4.21 (dt, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.72 (dd, 2H), 12.12 (bs, 1H)	Intermedio 166 e Intermedio 1

(continuación)

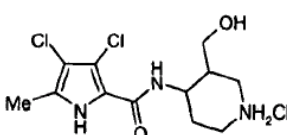
Int	Compuesto	Datos	SM
107	Cis(±)-Etil (rel 3S, 4R)-4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 392, 394 para C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ ; RMN: 1.04-1.21 (m, 6H); 1.60 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 3.48 (br s, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.92 (br s, 1H); 3.98-4.05 (m, 2H); 4.09-4.25 (m, 2H); 7.09 (d, 1 H) 12.14 (s, 1H)	Intermedio 257 e Intermedio 1
108	1-tert-butil 3-metil4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidina-1, 3-dicarboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 434, 436 para C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ ; RMN (CDCl ₃): 1.45 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.45 (dt, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 9.66 (s, 1H)	Intermedio 167 e Intermedio 1
109	ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino] piperidina-3-carboxílico	MS (ES) MH ⁺ : 420, 422 para C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₅ .	Intermedio 108 e Intermedio 1
110	Cis(±)tert-butil 4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidina-1-carboxilato	 MS (ES) MH ⁺ : 489, 491 para C ₂₁ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₅ ; RMN: 1.40 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.81 (amplio s, 2H), 3.14 (dt, 1H), 3.24-3.40 (m, 2H [bajo el pico H ₂ O]), 3.41-3.68 (m, 6H), 3.93 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 11.98 (s, 1H)	Intermedio 109 e Intermedio 1
111	Trans(±)tert-butil 4-[[[(3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 489, 491 para C ₂₁ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₅ ; RMN: 1.37 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.18-3.68 (m, 11H [bajo el pico H ₂ O]), 3.73 (dd, 1H), 4.37 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 12.08 (s, 1H)	Intermedio 109 e Intermedio 1

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
112	Cis(±)etil 3-(2-tert-butoxi-2-oxoetoxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil)amino}piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 478, 480 para C ₂₀ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₆ ; RMN: 1.17 (t, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.78-3.06 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 11.97 (s, 1H)	Intermedio 240 e Intermedio 1
113	Trans(±)etil 3-(2-tert-butoxi-2-oxoetoxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil)amino}piperidina-1-carboxilato	RMN: 1.17 (t, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.81-3.02 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.86-4.27 (m, 7H), 7.40 (d, 1H), 12.07 (s, 1H)	Intermedio 240 e Intermedio 1
114	Etil 3-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil)amino}piperidina-1-carboxilato	MS (ES)MH ⁺ : 478, 480 para C ₂₀ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ Si; RMN: -0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.16 (t, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.85-4.11 (m, 6H), 6.66 (m, 1H), 12.12 (s, 1H)	Intermedio 112 e Intermedio 1

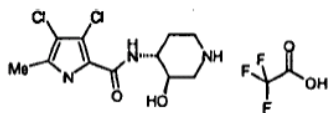
Intermedios 115-144

5 Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 50 o Intermedio 74 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

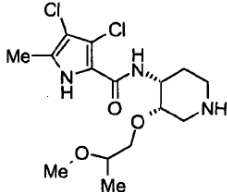
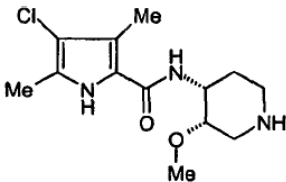
Int	Compuesto	Datos	SM
115	Clorhidrato de cis(±)-3, 4-dicloro-N-[3-(hidroximetil)piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 306, 308 para C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ .	Intermedio 71
			
116	Clorhidrato de cis(±)-3, 4-dicloro-5-metil-N-[3-((metiltio)metil)piperidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 336, 338 para C ₁₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ OS.	Intermedio 84

(continuación)

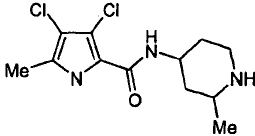
Int	Compuesto	Datos	SM
117	Cis(±)-3, 4-dicloro-5-metil-N-[3-(metioltio)piperidin-4-il]-1Hpirrol-2-carboxamida	MS (ESP): 463.1 (M+ H) para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_3S_2$; RMN: 1.90 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.28-3.45 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.77 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.44 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 12.14 (s, 1H)	Intermedio 85
118	Cis(±)-N-[3-(benciloxi)piperidin-4-il]-3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ESP): 382 (M+H) para $C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_2$	Intermedio 86
119	Cis(±)-3, 4-dicloro-5-metil-N-[3-(prop-2-in-1-iloxi)piperidin-4-il]-1 H-pirrol-2-carboxamida	MS (ESP): 330 (M+H) para $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$	Intermedio 87
120	Trifluoroacetato de trans-(±)3, 4-dicloro-N-[3-hidroxipiperidin-4-il]-5-metil-1Hpirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH^+ : 292 para $C_{11}H_{15}Cl_2N_3O_2$	Intermedio 88
121	3-cloro-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH^+ : 260 para $C_{11}H_{15}ClFN_3O$; 1.91 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 3.13 (m, 1H); 3.35 (m, 2H); 3.57 (s, 1H); 4.35 (m, 1H); 5.05 (d, br, 1H); 5.96 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 8.67 (br, 1H); 9.16 (br, 1H); 11.70 (s, br, 1H)	Intermedio 89
122	4-bromo-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH^+ : 306 para $C_{11}H_{15}BrN_3O$	Intermedio 90
123	4-bromo-3-cloro-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH^+ : 340 para $C_{11}H_{14}BrN_3O$ RMN δ : 1.91 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.13 (m, 1H); 3.35 (m, 2H); 3.62 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 5.05 (d, br, 1H); 7.39 (d, 1H); 8.60 (s, br, 1H); 8.99 (s, br, 1H); 12.17 (s, br, 1H)	Intermedio 91
124	Cis(±)-3, 4-dicloro-N-[(3-(2-metoxietoxi)piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH^+ : 350 para $C_{14}H_{21}Cl_2N_3O_3$	Intermedio 92



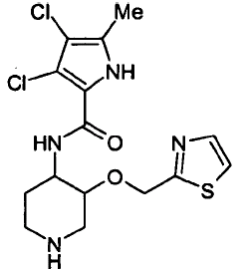
(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
125	Cis(±)-3, 4-Dicloro-N-[3-(2-metoxipropoxi)piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida 	MS (ES) MH ⁺ : 364 para C ₁₅ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	Intermedio 93
126	Cis(±)-3, 4-Dicloro-N-3-(2-hidroxipropoxi)piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 350 para C ₁₄ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ ;	Intermedio 94
127	Clorhidrato de 4-Cloro-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 246 para C ₁₀ H ₁₃ ClFN ₃ O	Intermedio 95
128	Clorhidrato de 4, 5-dicloro-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 280 para C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ FN ₃ O	Intermedio 96
129	4-cloro-N-[(3S, 4R)-(3-metoxipiperidin-4-il)]-1-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	1.41 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.08 (d, J=13.19 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 6.89 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 11.59 (s, 1H)	Intermedio 97
130	Cis(±)-4-cloro-N-[(3S, 4R)-3-metoxipiperidin-4-il]-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida 	MS (ES) MH ⁺ : 287 para C ₁₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₂	Intermedio 98
131	Clorhidrato de 3, 4-dicloro-N-[Cis(±)-3-cloropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 310 para C ₁₁ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O	Intermedio 99
132	Clorhidrato de 4-cloro-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-3-[(E)-(metoxiimino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 317 para C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₄ O ₂	Intermedio 100
133	Clorhidrato de cis(±)-3-cloro-N-[3-cloropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 276 para C ₁₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O	Intermedio 101
134	Cis(±)-3, 4-dicloro-5-metil-N-[(3-metilpiperidin-4-il]-1 H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) (MH ⁺): 290 para C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O.	Intermedio 83

(continuación)

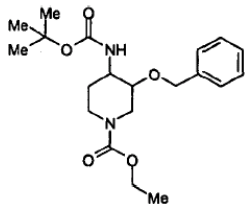
Int	Compuesto	Datos	SM
135	Cis(±)-3, 4-dicloro-5-metil-N-[2-metilpiperidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida 	MS (ES) (MH ⁺): 290 para C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O. RMN: 1.0 (d, 3H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 7.1 (d, 1H)	Intermedio 101
136	Cis(±)-4-cloro-3-ciano-N-[(3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) (MH ⁺): 297 para C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ . RMN: 1.6-1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.7 (s, amplio, 1H)	Intermedio 102
137	4-cloro-3-ciano-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) (MH ⁺): 285 para C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O. RMN: 1.6 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.5-3.0 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.5 (s, 1H), 4.0-4.2 (dd, 1H), 4.7 (d, 1H), 7.9 (d, 2H)	Intermedio 103
138	Cloruro de (3S, 4R)-4-[(3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidinio	MS (ES) (MH ⁺): 294 para C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O. RMN: 1.9 (s, 3H), 3.0-3.7 (m, 4H), 4.3 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.7 (s, amplio, 1H), 9.4 (s, amplio, 1H), 12.7 (s, 1H)	Intermedio 104
139	Cis(±)-3, 4-dicloro-N-[3-(ciclopropilometoxi)piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 347 para C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ ; RMN: 0.17 (m, 2H), 0.44 (m, 2H), 1.01 (m, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.62 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 12.10 (bs, 1H).	Intermedio 105

(continuación)

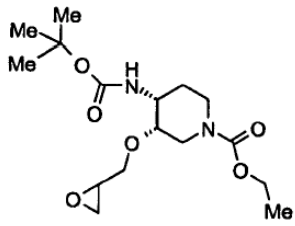
Int	Compuesto	Datos	SM
140	Cis(±)-3, 4-dicloro-5-metil-N-[3-(1, 3-tiazol-2-ilmetoxi)piperidin-4-il]-1 Hpirrol-2-carboxamida 	MS (ESI) M: 389 para C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	Intermedio 106
141	Cis(±)-3, 4-Dicloro-N-[(rel 3S, 4R)-3-etoxipiperidin-4-il]-5-metil-1Hpirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 320 para C ₁₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ ; RMN: 1.14 (t, 3H); 1.60 (br s, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.62 (m, 2H); 2.89 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.64 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 7.10 (d, 1H)	Intermedio 107
142	Clorhidrato de trans(±)3, 4-dicloro-5-metil-N-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1 H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 389, 391 para C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃	Intermedio 111
143	Clorhidrato de Cis(±)3, 4-dicloro-5-metil-N-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 389, 391 para C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃	Intermedio 110
144	Ácido Cis(±)[(4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1Hpirrol-2-il)carbonil]amino)piperidin-3-il)oxi]acético	MS (ES)[(M+H)+]: 350, 352 para C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄	Intermedio 112

Intermedios 145-157

5 Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 59 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

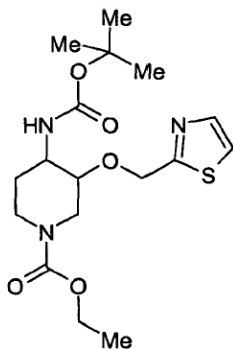
Int	Compuesto	Datos	SM
145	Cis(±)-etil 3-(benciloxi)-4-[(tertbutoxicarbonil) amino]piperidina-1-carboxilato 	MS (ESP): 401 (M+Na) para C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₅ ; RMN (CDCl ₃) δ: 1.25 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.65-1.85 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 3.58 (s, 1H); 3.71 (m, 1H); 4.05-4.30 (m, 3H); 4.30 (m, 2H); 4.76 (t, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.26-7.38 (m, 5H)	Cis(±)etil 4-[(tertbutoxicarbonil) amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (WO9412494) y bromuro de bencilo

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
146	Cis(±)-etil 4-[(tertbutoxicarbonil) amino]-3-(prop-2-in-1-iloxi)piperidina-1-carboxilato	RMN: (CDCl ₃) 1.26 (t, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.67 (m, 2H); 2.43 (t, 1H); 2.79 (m, 2H); 3.74 (m, 2H); 4.00-4.45 (m, 6H); 5.00 (s, 1H)	Cis(±)etil 4-[(tertbutoxicarbonil) amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (WO9412494) y bromuro de propargilo
147	Cis(±)-Etil (4-bencilamino)-3-(2-metoxietoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 337 para C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄	Intermedio 169
148	Cis(±)-Etil 4-[(tertbutoxicarbonil) amino]-3-(2-metoxipropoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) M+Na: 383 para C ₁₇ H ₃₂ N ₂ O ₆	Intermedio 149 y yoduro de metilo
149	Cis(±)-Etil 4-[(tertbutoxicarbonil) amino]-3-(2-hidroxipropoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) M + Na: 369 para C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O ₆	Intermedio 150 (J. Org. Chem, 60, 4922-4924, 1995)
150	Cis(±)-Etil 4-[(tertbutoxicarbonil) amino]-3-(oxiran-2-ilmetoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) M + Na: 367 para C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₆	Intermedio 27 y m-CPBA
			
151	tert-butil (Cis(±)-4-(bencilamino)-3-cloropiperidina-1-carboxilato	1.39 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.75 (q, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H).	Intermedio 170
152	Cis(±)-etil 4-(bencilamino)-3-metilpiperidina-1-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 0.9 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (s, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).	etil 3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (Ebnoeter, A.; Niklaus, P.; Suess, R. Helvetica Chimica Acta (1969), 52(3), 629-38)
153	Cis(±)-etil (4-(bencilamino)-2-metilpiperidina-1-carboxilato	MS (ES) (MH ⁺): 277 para C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ : RMN (d ₆ -DMSO): 1.25 (t, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.65 (s, amplio, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (3, 3H)	Intermedio 164

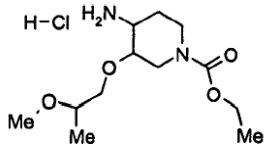
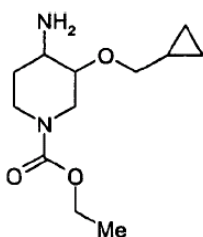
(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
154	Cis(±)-Etil 4-(bencilamino)-3-(ciclopropilometoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 333 para C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ ; RMN: 0.14 (m, 2H), 0.42 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.79-3.01 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.88-4.02 (m, 3H), 7.18-7.35 (m, 5H)	Intermedio 171
155	Cis(±)-etil 4-[(tertbutoxicarbonil) amino]-3-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 386 para C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₅ S; RMN (CDCl ₃): 1.24 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.63 (s, 1H), 1.69-1.81 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.94-5.25 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.74 (d, 1H)	Intermedio 235
156	Cis(±)-Etil 4-(bencilamino)-3-etoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 307 para C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ ; RMN: 1.08 (t, 3H); 1.15 (t, 3H); 1.50 (m, 2H); 1.75 (br s, 1H); 2.65 (br s, 1H); 2.92 (m, 2H); 3.47 (br s, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.71 (m, 3H); 3.88 (br s, 1H); 3.98-4.05 (m, 2H); 7.18-7.34 (m, 5H)	Intermedio 172
157	Cis(±)-etil 4-(bencilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 293 para C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃ ; RMN: 1.16 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.89 (dd, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.67-3.83 (m, 3H), 3.99 (m, 3H), 7.18-7.37 (m, 5H)	Intermedio 168



Intermedios 158-167

5 Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 28 o Intermedio 59 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
158	Cis(±)-etil 4-amino-3-(benciloxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ESP): 279 (M+H) para C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	Intermedio 145
160	Clorhidrato de cis(±)-Etil 4-amino-3-(2-metoxipropoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 261 para C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	Intermedio 148
			
161	Clorhidrato de cis(±)-Etil 4-amino-3-(2-hidroxipropoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 247 para C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	Intermedio 149
162	tert-butil Cis(±)-4-amino-3-cloropiperidina-1-carboxilato	1.39 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 1H)	Intermedio 151
163	etil Cis(±)-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 0.9 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 2.2 (s, amplio, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H)	Intermedio 152
164	Cis(±)-etil (4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato	RMN: 1.25 (t, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.65 (s, amplio, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (3, 3H)	etil 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (EP 121972 A2)
165	Cis(±)-Etil 4-amino-3-(ciclopropilometoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 243 para C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ ; RMN (CDCl ₃): 0.19 (m, 2H), 0.49 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 1.65-1.84 (m, 2H), 2.93 (d, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.25-3.44 (m, 2H), 3.52 (bs, 1H), 3.85-4.21 (m, 6H)	Intermedio 154
			
166	Cis(±)-etil 4-amino-3-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 286 para C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S; RMN (DMSO): 1.00 (t, 1.8H), 1.15 (t, 1.2H), 1.70 (m, 2H), 2.79-3.03 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.74-4.02 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.91 (t, 2H), 7.25 (bs, 1H), 7.77 (dd, 2H), 8.34 (s, 1H)	Intermedio 155

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
167	1-tert-butil 3-metil 4-aminopiperidina-1, 3-dicarboxilato	MS (GC-EI)[(M)+]: 258 para C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	Intermedio 237

Intermedio 168

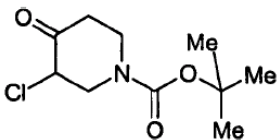
etil 3-metoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato

- 5 A una solución agitada de metoxicetal (Intermedio 173, 55.15 g, 223 mmol, crudo) en THF seco (30 ml), a temperatura ambiente y bajo atmósfera ambiente, se agrega una solución acuosa de H₂SO₄ (5%, v/v, 190 ml). La temperatura se aumenta a 60 ° C; la reacción se agita a esta temperatura. La conversión completa se sugiere después de 2 horas mediante TLC (50% de acetato de etilo en hexanos; tinción de Hanessian; R_f ~ 0.43). La mezcla de reacción se deja llegar a temperatura ambiente. Se retira bajo vacío THF. A la solución acuosa se agrega bicarbonato de sodio sólido hasta que es básico, y cloruro de sodio sólido hasta que es saturado, con la adición de más agua necesaria. El producto crudo se extrae con cloruro de metileno (3 X 300 ml); las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El material crudo se utiliza sin purificación adicional; el rendimiento se asume que es cuantitativo.

- 15 MS (ESI) M: 201 para C₉H₁₅NO₄. ¹H RMN (CDCl₃): 1.28 (t, 3H), 2.38-2.60 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.17 (q, 2H).

Intermedios 169-172

Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 168 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
169	Etil 3-(2-metoxietoxi)-4-oxopiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 246 para C ₁₁ H ₁₉ NO ₅	Intermedio 174
170	tert-butil 3-cloro-4-oxopiperidina-1-carboxilato 	1.30 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 2.45 (t, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.66 (m, 1H)	J. Org. Chem., 1994, 59, 6955-6964.
171	Etil 3-(ciclopropilometoxi)-4-oxopiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 242 para C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ ; RMN (CDCl ₃): 0.21 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 2.37-2.58 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 4H), 3.85 (bs, 1 H), 4.04-4.41 (m, 4H)	Intermedio 255 y bromuro de ciclopropilometil

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
172	Etil 3-etoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MNa+: 238 para C ₁₀ H ₁₇ NO ₄ -aducto Na; RMN: 1.09 (t, 3H); 1.20 (t, 3H); 2.31 (m, 1H); 3.12 (br s, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.94 (m, 2H); 4.03-4.11 (m, 4H).	Intermedio 175

Intermedio 173

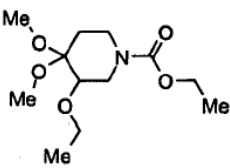
etil 3, 4, 4-trimetoxipiperidina-1-carboxilato

- 5 A una solución agitada de hidruro de sodio (6.96 g, 290 mmol) en THF seco (100 ml), a 0 ° C y bajo una atmósfera de N₂, se agrega una solución del hidroxietil (Intermedio 255, 223 mmol) en THF (125 ml) durante aproximadamente 30 minutos, por medio de embudo de adición. La solución resultante se agita a 0 ° C bajo una atmósfera de N₂ durante aproximadamente 15 minutos; luego se agrega yoduro de metilo (18.0 ml, 41.0 g, 290 mmol) en forma de porciones, por medio de jeringa, durante aproximadamente 5 minutos. La reacción se agita
- 10 durante la noche bajo una atmósfera de N₂, que alcanza gradualmente temperatura ambiente. Se sugiere conversión completa mediante TLC (50 % de acetato de etilo en hexanos; tinción de Hanessian; R_f ~ 0.57) en la mañana. La reacción se detiene con un volumen pequeño de agua, luego se concentra bajo vacío. Al residuo se agrega aproximadamente 50 ml de agua; de esta mezcla se extrae el producto crudo con acetato de etilo (3 X 150 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El material crudo se utiliza sin
- 15 purificación adicional; el rendimiento se asume que es cuantitativo.

MS (ESI) M: 247 para C₁₁H₂₁NO₅. ¹H RMN (CDCl₃): 1.24 (t, 3H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.98 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20-4.37 (m, 2H).

Intermedios 174-175

- 20 Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 173 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
174	Etil 4, 4-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)piperidina-1-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 1.23 (t, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.93-3.10 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.68-3.80 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.98-4.30 (m, 1 H)	Intermedio 255 y 1-bromo-2-metoxietano
175	Etil 3-etoxi-4, 4-dimetoxipiperidina-1-carboxilato 	MS (ES) MNa+: 284 para C ₁₂ H ₂₃ NO ₅ -aducto Na; RMN: 1.07 (t, 3H); 1.15 (t, 3H); 1.52 (m, 1H); 1.66 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.59 (m, 1H); 3.81 (m, 2H); 3.96-4.07 (m, 4H); 4.12 (m, 1H)	Intermedio 255 y yoduro de etilo

Intermedio 176

Etil 2-oxobutanoato

- 5 Se disuelve oxalato de dietilo (10 g; 68 mmol) en Et₂O (100 ml) y se enfría a -78 C. Se agrega lentamente bromuro de etil magnesio (1.0 M en THF; 72 ml; 71.8 mmol; 1.05 equiv.) por medio de jeringa. El baño de hielo seco / acetona se deja fusionar y se calienta 10 C. Se supervisa la reacción mediante ¹H RMN. La reacción se enfría a 0° C y se detiene con NH₄Cl saturado. Se diluye con H₂O y las fases se separan. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El aislamiento da 7.6 g de un aceite amarillo crudo en 86% de rendimiento. No hay purificación adicional.

Intermedio 177

10 Etil 3-bromo-2-oxobutanoato

- 15 Se suspende CuBR² (39.3 g; 176 mmol; 3 equiv.) en EtOAc (160 ml). Se agrega en forma de gotas una solución de CHCl₃ que contiene etil 2-oxobutanoato (Intermedio 176, 7.6 g; 58.7 mmol). La suspensión luego se calienta hasta reflujo durante 6 horas y se supervisa por ¹H RMN. Los sólidos se filtran a través de una almohadilla de Celita y el licor madre se concentra. El aceite crudo se pasa a través de una almohadilla corta de gel de sílice y se eluye con una mezcla 1: 1 de EtOAc / hexanos. La banda amarilla se recolecta y se concentra para dar 12.2 g del producto. No hay purificación adicional.

Intermedio 178

Etil 2-amino-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxilato

- 20 Se combinan y se calientan hasta reflujo etil 3-bromo-2-oxobutanoato (Intermedio 177, 12.2 g; 58.7 mmol) y tiourea (4.46 g; 76.1; 58.7 mmol). La solución se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La reacción se supervisa mediante LC/MS. La base se precipita con 20% de NH₄OH (10 ml) y luego se vuelve a disolver con 1N HCl (100 ml) y luego finalmente se vuelve a precipitar con 20% de NH₄OH. El precipitado se recolecta y se lava con H₂O. El producto crudo luego se vuelve a cristalizar a partir de 9: 1 etanol/agua para dar 5.95 g del producto en 55% de rendimiento.

- 25 MS (ES) MH⁺: 187 para C₇H₁₀N₂O₂S.

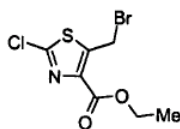
Intermedio 179

Etil 2-cloro-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxilato

- 30 Se combinan etil 2-amino-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxilato (Intermedio 178, 3 g; 16.1 mmol) y CuCl₂ anhidro (3.25 g; 24.2 mmol; 1.5 equiv.) en acetonitrilo seco (28 ml). Se agrega en forma de gotas t-butil nitrito (90% tech; 2.77 g; 24.2 mmol; 1.5 equiv.). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y se supervisa por LC/MS. El acetonitrilo se retira in vacuo y el sólido se vuelve a disolver en CHCl₃ y H₂O. La capa acuosa se acidifica con 2N HCl y las fases se separan. Se extrae de nuevo la capa acuosa con CHCl₃. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se decolora el carbono durante 1 hora. Se filtra a través de una almohadilla de Celita y se concentra hasta un aceite. El aislamiento da 2.62 g del compuesto del título en 80% de rendimiento. El compuesto se puede purificar adicionalmente por medio de cromatografía de columna flash y cristalización. MS (ES) MH⁺: 206, 208 para C₇H₈ClNO₂S.

Intermedio 180

Etil 5-(bromometil)-2-cloro-1, 3-tiazol-4-carboxilato



- 40 Se disuelve etil 2-cloro-5-metil-1, 3-tiazol-4-carboxilato (Intermedio 179, 2.8 g; 13.6 mmol) en CCl₄ (25 ml). Se agregan en una porción única NBS (2.3 g; 13 mmol) y AIBN (2.12 g; 13 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta hasta reflujo durante 24 horas. Se agrega NBS adicional (690 mg; 0.3 equiv.) y AIBN (636 mg; 0.3 mmol) para llevar la reacción a terminación. Se continúa el calentamiento durante otras 4 horas. Se enfría a temperatura

ambiente, se filtra y se concentra el licor madre. Se redisuelve en DMSO mínimo (7 ml) y se purifica mediante Gilson HPLC (5-95% de ACN/ 0.1% de TFA; tiempo de corrida = 35 min). Se aísla 1.15 g del producto deseado en 29% de rendimiento.

MS (ES) MH^+ : 284, 286, 288 para $C_7H_7BrClNO_2S$.

5 Intermedio 181

Etil 2-cloro-5-formil-1, 3-tiazol-4-carboxilato

Se disuelve Etil 5-(bromometil)-2-cloro-1, 3-tiazol-4-carboxilato (Intermedio 180, 920 mg; 3.2 mmol) en acetonitrilo se seca sobre tamices moleculares. La solución se enfría a 0 °C y se agrega en una porción única NMO (570 mg; 1.5 equiv.). La reacción se supervisa mediante LC/MS. Se agrega 1.5 equivalentes adicionales de NMO en dos porciones durante dos horas. La reacción se concentra hasta un residuo sólido, se redisuelve en EtOAc y se lava con H_2O . Se seca la capa orgánica Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. No hay purificación adicional. MS (ES) MH^+ : 220, 222 para $C_7H_6ClNO_3S$.

Intermedio 182

tert-Butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato

15 Se agrega lentamente clorotrimetilsilano (5.6 ml, 44 mmol) a una solución de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (comercial, 8 g, 40 mmol), trietilamina (12.3 ml, 88 mmol) y DMF (40 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se calienta a 75 °C y se agita durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego en un baño de hielo. El hexano frío (250 ml) se agrega lentamente a la mezcla de reacción seguido por bicarbonato de sodio acuoso (saturado) frío (50 ml). La fase orgánica se separa y se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El silil enoléter crudo se disuelve en THF (15 ml) y se enfría a 0 °C. N-Bromosuccinimida (7.1 g, 40 mmol) se disuelve en THF (120 ml) y se agrega lentamente (45 min.) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo, 5: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 g).

MS (ESP): 222.1 (M-tBu) para $C_{10}H_{16}BrNO_3$ 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (s, 9H); 2.30 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 3.42-3.80 (m, 3H); 3.93 (m, 1H); 4.60 (m, 1H).

Intermedio 183

tert-Butil 3-(metiltio)-4-oxopiperidina-1-carboxilato

30 Se agrega tiometóxido de sodio (805 mg, 11.5 mmol) a una solución de *tert*-butil 3-bromo-4-oxopiperidina-1-carboxilato (Intermedio 182, 3.20 g, 11.5 mmol) y THF (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se detiene con agua (15 ml) y se diluye con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separa y se lava con solución salina. La fase acuosa combinada se extrae con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo, 7: 1) para proporcionar el compuesto del título (2.4 g).

MS (ESP): 190.2 (M-tBu) para $C_{11}H_{19}NO_3S$ 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.43 (s, 9H); 2.02 (s, 3H); 2.23 (dt, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.20-3.40 (m, 2H); 3.65 (m, 1H); 3.90-4.20 (m, 2H).

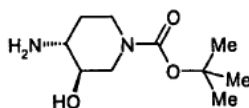
Intermedio 184

40 *Cis*(±)-*tert*-butil-4-amino-3-(metiltio)piperidina-1-carboxilato

Se agrega cianoborohidruro de sodio (344 mg, 5.48 mmol) a una solución de *tert*-butil 3-(metiltio)-4-oxopiperidina-1-carboxilato (Intermedio 183, 1.07 g, 4.40 mmol), acetato de amonio (3.24 g, 42 mmol) y metanol (15 ml). La mezcla resultante se agita durante 4 h. La reacción se detiene mediante la adición de 1N HCl (3 ml). Se agrega lentamente bicarbonato de sodio acuoso (saturado, 50 ml) a la mezcla de reacción seguido por extracción con acetato de etilo (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para producir la amina cruda. MS (ESP): 247.3 (M+H) para $C_{11}H_{22}N_2O_2S$.

Intermedio 185

Trans(\pm)*tert*-butil 4-amino-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato



El compuesto del título se prepara como se describe en Marquis R.W. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 3563-3567 y / o documento WO 9805336.

- 5 MS (ES) MH^+ : 217 para $C_{10}H_{20}N_2O_3$; RMN: 1.45 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 8.20 (m, 1H)

Intermedio 186

Etil 3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

El compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito para el Intermedio 2.

- 10 MS (ESP): 188 (MH^+) para $C_8H_{10}ClNO_2$ 1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 1.37 (t, 3H); 2.26 (s, 3H); 4.32 (q, 2H); 5.96 (s, 1H); 8.81 (br, 1H).

Intermedio 187

Etil 4-bromo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

El compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito para el Intermedio 2.

- 15 MS (ESP): 234 (MH^+) para $C_8H_{10}BrNO_2$ 1H -RMN δ : 1.27 (t, 3H); 2.17 (s, 3H); 4.22 (q, 2H); 6.74 (s, 1H); 12.10 (s, br, 1H).

Intermedio 188

4 Etil 4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

MS (ESP): 268 (MH^+) para $C_8H_9BrClNO_2$ 1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 1.38 (t, 3H); 2.30 (s, 3H); 4.34 (q, 2H); 9.0 (br, 1H).

- 20 Intermedio 189

etil 4-cloro-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato

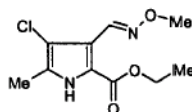
Se agrega N-Clorosuccinimida (1.77 g, 13.25 mmol) a una solución de etil 3, 5-dimetil-2-pirrol carboxilato (2.11 g, 12.62 mmol) en cloroformo (45 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h y luego se vierte en 2 N NaOH. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar un sólido crudo. El sólido crudo se disuelve en MeOH caliente, se enfría a temperatura ambiente, y el precipitado se recolecta mediante filtración (493 mg, 19%).

- 25

MS (ES) MH^+ : 174 para $C_9H_{12}ClNO_2$.

Intermedio 190

etil 4-cloro-3-[(*E*)-(metoxiimino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato



- 30

Una solución de Intermedio 191 (300 mg, 1.39 mmol) en MeOH (5 ml) y piridina (1.5 ml) con clorhidrato de metilamina (255 mg, 3.06 mmol) se calienta a 60 ° C durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se somete a partición entre cloruro de metileno y 10% de HCl. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar un sólido blancuzco.

MS (ES) MH⁺: 245 para C₁₀H₁₃ClN₂O₃; RMN (DMSO-*d*6): 1.29 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 8.03 (s, 1H), 12.31 (s, 1H).

Intermedio 191

etil 4-cloro-3-formil-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

- 5 Se agrega lentamente POCl₃ en 1, 2-dicloroetano (14 ml) a una solución de DMF (4.37 ml, 59.79 mmol) en 1, 2-dicloroetano (10 ml). La mezcla de reacción se agita durante 15 min y luego se agrega el Intermedio 7 (2.04 g, 10.87 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 3 h y luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con acetato de sodio (10 g) en agua (25 ml) y se agita durante 1 h. La mezcla se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, 2: 1 hexanos/acetato de etilo) da el compuesto deseado (720 mg).

MS (ES) MH⁺: 216 para C₉H₁₀ClNO₃.

Intermedio 192

etil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

- 15 Se agrega bromo (0.56 ml, 11 mmol) a una solución de 1 g (5.3 mmol) de etil 4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 7) y 0.8 ml (5.7 mmol) de Et₃N en CH₂Cl₂. Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 h, se agrega NaHSO₃ acuoso y se retira CH₂Cl₂ y el residuo acuoso se somete a partición entre agua y EtOAc. El EtOAc se separa y se lava con solución salina. El secado (MgSO₄) y retiro del solvente da 1.5 g del producto como un sólido.
- 20 MS (ES) (MH⁺): 240 para C₈H₉BrClNO₂; RMN (d6-DMSO): 1.3 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 12.3 (s, 1H).

Intermedio 193

etil 4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

- 25 Se burbujea gas de nitrógeno a través de una mezcla de 1.4 g (5.25 mmol) de etil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 192), 470 g (4 mol) Zn(CN)₂, 250 mg (0.26 mmol) Pd₂(dba)₃ y 302 mg (0.26 mmol) dppf en 15 ml de DMF durante 15 min. La mezcla se calienta a 130 ° C durante 1 h. Se agregan Zn(CN)₂ (1 g), Pd₂(dba)₃ (500 mg) y dppf (604 mg) adicional. Después de burbujear a través de N₂ durante 15 min y se calienta a 130 ° C durante 2 h, se agregan Zn(CN)₂ (0.5 g), Pd₂(dba)₃ (250 mg) y dppf (302 mg) adicional. El calentamiento se continúa a 130 ° C durante 2h. El solvente se retira y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. El EtOAc se separa y se lava con solución salina. Las capas acuosas combinadas se extraen de nuevo con EtOAc, que se lava con solución salina. Los extractos EtOAc combinados se secan (MgSO₄) y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (100% de CH₂Cl₂ seguido por elución de gradiente a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 750 mg del producto como un sólido.

MS (ES) (MH⁺): 213 para C₉H₉ClN₂O₂; RMN (d6-DMSO): 1.3 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 13.1 (s, 1H).

Intermedio 194

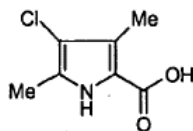
- 35 etil 3, 5-dicloro-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

- Se agrega lentamente Et₃N (5.5 ml, 39 mmol) a una solución de 2.0 g (13 mmol) de etil 4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato y 3.1 ml de SO₂Cl₂ en 30 ml de CH₂Cl₂ se enfría en un baño de agua helada. La mezcla se calienta a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Después de tratamiento con NaHSO₃ acuoso, el CH₂Cl₂ se retira y el residuo acuoso se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄) y se concentran. El residuo sólido se recrystaliza dos veces a partir de 50% de EtOH acuoso para proporcionar 1.38 g del producto como un sólido blanco.

MS (ES) (M-H⁻): 222 para C₈H₉Cl₂NO₂; RMN (d6-DMSO): 1.3 (t, 3H), 1.9 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 12.8 (s, 1H).

Intermedio 195

Ácido 4-cloro-3, 5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico



Se prepara utilizando el procedimiento descrito para el Intermedio 1 utilizando el Intermedio 189 como el material de partida.

MS (ES) MH^+ : 174 para $C_7H_8ClNO_2$.

5 Intermedio 196

Ácido 3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se prepara utilizando el procedimiento descrito para el Intermedio 1 utilizando Intermedio 186 como el material de partida.

MS (ESP): 160 (MH^+) para $C_6H_6ClNO_2$

10 1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 2.29 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 8.83 (br, 1H).

Intermedio 197

Ácido 4-bromo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se prepara mediante el procedimiento descrito para el Intermedio 1 utilizando el Intermedio 187 como el material de partida.

15 MS (ESP): 206 (MH^+) para $C_6H_6BrNO_2$ RMN ($CDCl_3$) δ : 2.31 (s, 3H); 6.97 (s, 1H); 9.08 (s, br, 1H).

Intermedio 198

Ácido 4-bromo-3-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se prepara utilizando el procedimiento descrito para el Intermedio 1 e Intermedio 188.

MS (ESP): 240 (MH^+) para $C_6H_5BrClNO_2$

20 Intermedio 199

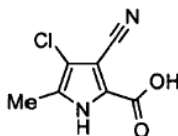
Ácido 4-cloro-3-[(*E*)-(metoxiimino)metil]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se sintetiza como se describe para el Intermedio 1 del Intermedio 190.

MS (ES) MH^+ : 217 para $C_9H_9ClN_2O_3$.

Intermedio 200

25 Ácido 4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Una solución de 670 mg (3.2 mmol) de etil 4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 193) y 3.2 ml (3.2 mmol) 1N NaOH en 20 ml de MeOH se calienta a 100 ° C en un reactor de microondas durante 2 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. El EtOAc se lava con 1N NaOH. Las capas acuosas combinadas se

acidifican con HCl concentrado y se extraen 2 veces con EtOAc, cada extracto se lava con solución salina. El secado (MgSO_4) y retiro del solvente da 535 mg del producto como un sólido.

MS (ES) (M-H): 183 para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$; RMN (d_6 -DMSO): 2.2 (s, 3H), 12.9 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).

Intermedio 201

5 **Ácido 3, 5-dicloro-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico**

Una solución de 1.1 gm (4.95 mmol) de etil 3, 5-dicloro-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 194) y 1.7 g (9.9 mmol) de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ en 50 ml 1: 1 EtOH- H_2O se calienta a 85 ° C durante 9 h. La mezcla se diluye con agua, se acidifica con 20 ml de 1N HCl y se extrae 3 veces con éter. El éter se lava con agua, se seca (MgSO_4) y se concentra para dar 1.0 g del producto como un sólido.

10 MS (ES) (M-H): 194 para $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_2$; RMN (d_6 -DMSO): 1.9 (s, 3H), 12.7 (s, 1H), 12.8 (s, 1H).

Intermedio 202

Cloruro de 3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonilo

Una solución de 10.4 g (54 mmol) de ácido 3, 4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (Intermedio 1) en 100 ml de SOCl_2 se calienta hasta reflujo durante 30 min. El solvente se retira para proporcionar el producto.

15 RMN (CDCl_3): 2.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H).

Intermedio 203

2, 2, 2-tricloro-1-(4, 5-dicloro-1*H*-pirrol-2-il)etanona

20 A una solución de 2, 2, 2-tricloro-1-(1*H*-pirrol-2-il)etanona (1.00g, 47.06 mmol) en diclorometano (8 ml), cloruro de sulfurilo (1.60 ml, 0.188 mol) se agrega lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agita durante la noche y se detiene con agua y se extrae con diclorometano. El extracto se lava con bicarbonato de sodio saturado, agua y solución salina. Luego se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.90 g).

MS (ES) M-: 279 para $\text{C}_6\text{H}_2\text{NCl}_5\text{O}$.

Intermedio 204

25 **etil 2-bromo[1, 3]tiazolo[4, 5-*b*]piridina-7-carboxilato**

30 A una mezcla 0 ° C de CuBR^2 (229 mg, 1.02 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agrega lentamente t-Butil nitrito (0.15 ml, 1.28 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 min y luego se agrega el Intermedio 205 (250 mg, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h, se somete a partición entre éter de dietilo y agua, y se filtra a través de tierra diatomácea. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, 1: 1 hexanos/acetato de etilo) da el producto deseado (38 mg, 16%).

MS (ES) MH^+ : 174 para $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$.

Intermedio 205

etil 2-amino[1, 3]tiazolo[4, 5-*b*]piridina-7-carboxilato

35 A una solución del Intermedio 206 (944 mg, 4.20 mmol) en ácido acético (12 ml) se agrega tribromuro de benciltrimetil amonio (1.67 g, 4.28 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y el sólido que se forma se recolecta mediante filtración para proporcionar el compuesto deseado como la sal de ácido acético (1.20 g).

MS (ES) MH^+ : 224 para $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$.

40 **Intermedio 206**

etil 2-[(aminocarbonotioil)amino]isonicotinato

Una solución del Intermedio 207 (2.10 g, 6.38 mmol) en etanol (20 ml) y carbonato de potasio (882 mg, 6.38 mmol) se calienta a 80 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el sólido que se forma se recolecta mediante filtración para dar el compuesto deseado.

- 5 MS (ES) MH^+ : 226 para $C_9H_{11}N_3O_2S$; RMN (DMSO- d_6): 1.17 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.63 (s, 1H).

Intermedio 207

etil 2-[[benzoilamino]carbonotioil]amino]isonicotinato

- 10 A una solución 0 ° C de bencil isotiocianato (1.25 ml, 9.27 mmol) en acetona (15 ml) se agrega lentamente etil 2-aminoisonicotinato (1.4 g, 8.43 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h y luego se vierte en hielo. El sólido que se forma se recolecta mediante filtración y se lava con agua para dar el producto deseado (2.10 g).

MS (ES) MH^+ : 330 para $C_{16}H_{15}N_3O_3S$.

Intermedio 208

Ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico

- 15 Una solución de 13.7 g (46 mmol) de $Na_2CR_2O_3$ en 100 ml de H_2SO_4 concentrado se agrega lentamente a una solución de 3.0 g (17.4 mmol) de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina disuelta en 100 ml de H_2SO_4 concentrado mientras se enfría en agua helada. Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La solución se vierte en 600 ml de hielo y se extrae dos veces con EtOAc, cada extracto se lava con solución salina. Los extractos orgánicos combinados se secan ($MgSO_4$) y se concentran para proporcionar el producto como un aceite pegajoso.

- 20 MS (ES) MH^+ : 203 para $C_6H_3ClN_2O_4$.

Intermedio 209

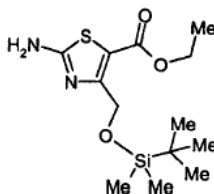
etil 2-amino-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

- 25 Una solución de 5.0 g (37 mmol) de 3-clorofuran-2, 4(3H, 5H)-diona y 3.3 g (43 mmol) de tiourea en 50 ml de EtOH se calienta hasta reflujo durante 4 h. El solvente se retira y el residuo se disuelve en agua con 1N HCl agregado. La solución acuosa se basifica con Na_2CO_3 acuoso. Los sólidos gruesos que se forman se filtran, se enjuagan con agua y se secan in vacuo.

RMN: 1.2 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.9 (s, amplio, 1H), 7.8 (s, 2H).

Intermedio 210

etil 2-amino-4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato



- 30 A una solución de 2.0 g (9.8 mmol) de etil 2-amino-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Intermedio 209) y 1.3 g (19.4 mmol) de imidazol en 20 ml de DMF se agrega 1.6 g (10.6 mmol) de cloruro *t*-butildimetilsililo. Después de agitación durante 2 h, el solvente se retira y el residuo se retiró del agua. Los sólidos insolubles se recolectan, se muelen, se lavan con agua y se secan in vacuo para proporcionar 2.95 g del producto.

- 35 MS (ES) (MH^+): 317 para $C_{13}H_{24}N_2O_3SSi$; RMN (d_6 -DMSO): 0.03 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 4.1 (q, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.8 (s, 2H).

Intermedio 211

etil 4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-1, 3-tiazol-5-carboxilato

- 5 Se agrega lentamente *t*-Butilnitrito (1.8 ml (14 mmol)) a una mezcla de 2.9 g (9.2 mmol) de etil 2-amino-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Intermedio 210) y 1.95 g (14 mmol) de CuCl₂ en CH₃CN. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el solvente se retira y el residuo se retiró en EtOAc, que se lava 2 veces con 1N HCl y una vez con solución salina. El secado (MgSO₄) y retiro del solvente da 2.95 g del producto como un aceite.

RMN (CDCl₃): 0.1 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 1.35 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.0 (s, 2H).

Intermedio 212

- 10 Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 211 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante

Int	Compuesto	Datos	SM
212	metil 4-acetil-2-cloro-1, 3-tiazol-5-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 2.6 (s, 3H), 3.9 (s, 3H)	Intermedio 222

Intermedio 214

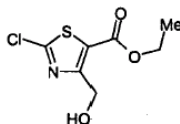
metil 2-cloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

- 15 Una solución de 5.6 ml (11.2 mmol) 2N AlMe₃ en tolueno se agrega a un baño de acetona helado seco 1.14 g (5.2 mol) de metil 4-acetil-2-cloro-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Intermedio 212) en 20 ml de CH₂Cl₂ seco. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente lentamente antes de ser apagada con MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluye con 1N HCl y se agita 15 min antes de ser diluida con agua y se extrae dos veces con EtOAc. El EtOAc se lava con solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía (50% de hexanos en CH₂Cl₂ con elución de gradiente a 100% de CH₂Cl₂) que proporciona 720 mg del producto como un aceite.
- 20

RMN (CDCl₃): 1.5 (s, 6H), 3.8 (s, 3H), 5.7 (s, amplio, 1H).

Intermedio 215

etil 2-cloro-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato



- 25 Una solución de 17.7 g (53 mmol) de etil 4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Intermedio 211) y 53 ml (53 mmol) de 1N HCl en dioxano se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrae 3 veces con EtOAc, que se seca (MgSO₄) y se concentra para dar 11.3 g de un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice proporciona un sólido.

- 30 RMN (CDCl₃): 1.2 (t, 3H), 3.1 (s, amplio, 1H), 4.2 (q, 2H), 4.8 (s, 2H).

Intermedio 216

4-([4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-1, 3-tiazol-5-il]carbonil)morfolino

- 35 Una solución de 2N Me₃Al en hexanos (0.91 ml, 1.82 mmol) se agrega lentamente a una solución de 0.16 ml (1.8 mmol) de morfolino en 4 ml de CH₂Cl₂. Después de agitación durante 15 min, se agrega una solución de 0.5 g (1.5 mmol) de etil 4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-1, 3-tiazol-5-carboxilato (Intermedio 218) en 4 ml de CH₂Cl₂.

ES 2 430 569 T3

La solución se calienta a 80 ° C en un reactor de microondas durante 1 hora antes de verter en HCl acuoso diluido. La mezcla se extrae 3 veces con CH₂Cl₂, que se lava con solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (100% de CH₂Cl₂ seguido por elución de gradiente a 30% de EtOAc en CH₂Cl₂ para dar 315 mg del producto.

- 5 MS (ES) (MH⁺): 377 para C₁₅H₂₅ClN₂O₃SSi; RMN (d6-DMSO): 0.1 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 3.6 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.1 (q, 2H), 4.75 (s, 2H).

Intermedio 217

El siguiente Intermedio se sintetiza mediante un método análogo al Intermedio 216 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
217	4-({ <i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi} metil)-2-cloro- <i>N</i> -(1-metil-1-feniletíl)-1, 3-tiazol-5-carboxamida	RMN (d6-DMSO): 0.04 (s, 6H), 0.8 (s, 9H), 1.6 (s, 6H), 4.9 (s, 2H), 7.2 (7, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.4 (d, 2H), 8.6 (s, 1H).	Intermedio 211 y cumilamina

10

Intermedio 218

Ácido 2-cloro-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico

- 15 Una solución de 173 mg (1.7 mmol) CrO₃ en 1 ml de 4: 1 agua/H₂SO₄ se agrega a la solución de 310 mg (0.82 mmol) de 4-{{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil}-2-cloro-1, 3-tiazol-5-il]carbonil}morfolino (Intermedio 216) en 3 ml de acetona que se enfría en un baño de agua helada. La mezcla se agita con calentamiento a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregan unas pocas gotas de isopropanol, y la mezcla se diluye con agua y se extrae 2 veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄) y se concentran para dar 190 mg de un sólido blanco.

MS (ES) (MH⁺): 277 para C₉H₉ClN₂O₄S; RMN (d6-DMSO): 3.3 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 13.7 (s, 1H).

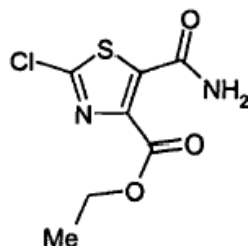
20 Intermedio 219

El siguiente Intermedio se sintetiza mediante un método análogo al Intermedio 218 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
219	ácido 2-cloro-5-{{(1-metil-1-feniletíl) amino]carbonil}-1, 3-tiazol-4-carboxílico	MS (ES) (M-H ⁻): 323 para C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	Intermedio 217

Intermedio 220

- 25 etil 5-(aminocarbonil)-2-cloro-1, 3-tiazol-4-carboxilato



Una solución de 210 mg de etil 2-cloro-5-[[1-(1-metil-1-fenilet)amino]carbonil]-1, 3-tiazol-4-carboxilato (Intermedio 233) en 5 ml de TFA se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira y el residuo se disuelve en 5 ml de MeOH. El solvente se retira de nuevo y el residuo se tritura con éter para dar 57 mg de un sólido blanco.

RMN (d_6 -DMSO): 1.3 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H).

5 Intermedio 221

metil 2-cloro-4, 4-dimetoxi-3-oxopentanoato

Se agrega lentamente SO_2Cl_2 (2.2 ml, 27 mmol) a una solución de 5.0 g (26 mmol) de metil 4, 4-dimetoxi-3-oxopentanoato en 30 ml de CH_2Cl_2 se enfría en un baño de agua helada. La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. el solvente se retira y el residuo se retiró en EtOAc, que se lava con agua y solución salina. El secado ($MgSO_4$) y retiro del solvente da 6.1 g de un aceite.

RMN: ($CDCl_3$): 1.5 (s, 3H), 3.25 (2s, 6H), 4.8 (s, 3H), 5.3 (s, 1H).

Intermedio 222

metil 4-acetil-2-amino-1, 3-tiazol-5-carboxilato

Una solución de 4.37 g (19 mmol) de metil 2-cloro-4, 4-dimetoxi-3-oxopentanoato (Intermedio 221) y 1.8 g (24 mmol) de tiourea en 50 ml de EtOH se calienta hasta reflujo durante 3 h. El solvente se retira y el residuo se disuelve en 1:1 acetona-5N HCl y la solución se calienta hasta reflujo durante 4 h. La acetona se retira y el residuo acuoso se neutraliza con 50% de NaOH y luego se basicifica con Na_2CO_3 acuoso. Los sólidos precipitados se filtran, se lavan con agua y se secan in vacuo.

RMN (d_6 -DMSO): 2.4 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 8.0 (s, 2H).

20 Intermedio 223

isopropil 4-cloropiridina-2-carboxilato 1-óxido

Una solución de 2.55 g (14 mmol) de isopropil 4-cloropiridina-2-carboxilato (Intermedio 232) y 1.4 g (26 mmol) de *m*-CPBA en 30 ml de CH_2Cl_2 se agita a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla se detiene con $NaHSO_3$ acuoso y se retira CH_2Cl_2 . El residuo acuoso se basicifica con Na_2CO_3 acuoso, se satura con NaCl y se extrae repetidamente con EtOAc. El EtOAc se seca ($MgSO_4$) y se concentra. El residuo se retiró en éter y el material insoluble se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (100% de CH_2Cl_2 con elución de gradiente a 100% de EtOAc) para proporcionar 2.1 g del producto como un aceite.

RMN (d_6 -DMSO): 1.3 (d, 6H), 5.3 (septeto, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H).

Intermedio 224

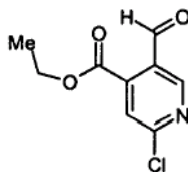
30 isopropil 4-cloro-6-cianopiridina-2-carboxilato

Una solución de 200 mg (0.86 mmol) de isopropil 4-cloropiridina-2-carboxilato 1-óxido (Intermedio 223), 0.14 ml (1 mmol) de Et_3N y 0.36 ml (2.7 mmol) de trimetilsililcianuro en 3 ml de CH_3CN se calienta a 90 ° C durante la noche. La solución se diluye con EtOAc y se lava con agua y solución salina. El secado ($MgSO_4$) y retiro del solvente da un aceite que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (100% de CH_2Cl_2 seguido por elución de gradiente a 10% de EtOAc en CH_2Cl_2) para proporcionar 130 mg del producto como un sólido blanco.

MS (ES) (MH⁺): 224 para $C_{19}H_{19}ClN_2O_2$; RMN (d_6 -DMSO): 1.35 (d, 6H), 5.2 (septet, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).

Intermedio 225

etil 2-cloro-5-formilisonicotinato



Una solución de 51 ml (128 mmol) de 2.5 N n-butilitio en hexanos se agrega lentamente a una solución de THF de 16 ml (95 mmol) de tetrametilpiperidina que se enfría en un baño de acetona helado seco. La solución se calienta a -30 ° C y se enfría a -60 ° C antes que 5.0 g (32 mmol) de ácido 6-cloronicotínico se agregue en forma de porciones. La mezcla se calienta a -25 ° C y se agita durante 30 min. Luego se enfría -70 ° C y se agrega rápidamente 10 ml (129 mmol) de DMF. Después de apagar con 1N HCl, la solución se calienta a temperatura ambiente. El pH se pone a aproximadamente 4 con 1N HCl adicionales y la solución se extrae continuamente con EtOAc durante la noche. El EtOAc se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se disuelve en 100 ml de EtOH y se agrega 2 ml de H₂SO₄ concentrado. La solución se calienta hasta reflujo durante 24 h. La mezcla se lleva a aproximadamente pH = 4 con 50% de NaOH y se extrae dos veces con éter. El éter se seca (MgSO₄) y se concentra para dar un aceite que se cromatografía sobre gel de sílice (50% de hexanos en CH₂Cl₂ con elución de gradiente a 100% de CH₂Cl₂) para proporcionar 1 g del producto como un aceite que se solidifica lentamente.

RMN (CDCl₃): 1.4 (t, 3H), 4.5 (q, 2H), 7.7 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H).

Intermedio 226

etil 2-cloro-5-nitroisonicotinato

Una mezcla de ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico (Intermedio 208) y 16 ml de trietilortoacetato en 100 ml de tolueno se calienta hasta reflujo durante 2 h. La mezcla se agita con 1N HCl durante 30 min antes de ser sometida a partición entre EtOAc y agua. El EtOAc se separa, se lava con agua y solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se cromatografía sobre gel de sílice (100% de hexanos con elución de gradiente a 100% de CH₂Cl₂ para dar el producto como un aceite.

MS (ES) (MH⁺): 231 para C₈H₇ClN₂O₄; RMN (d₆-DMSO): 1.3 (t, 3H), 4.4 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 9.2 (s, 1H).

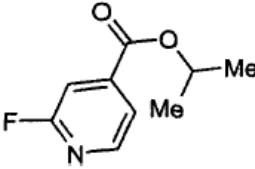
Intermedios 227-233

Los siguientes compuestos se preparan en una forma análoga al Intermedio 226 del material de partida (SM) indicado.

Int	Compuesto	Datos	SM
227	isopropil 2-cloro-6-metilisonicotinato	MS (ES) (MH ⁺): 214 para C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ ; RMN (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.55 (s, 3H), 5.2 (septeto, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.7 (s, 1H)	2-cloro-6-metilisonicotinato y trisopropilortoformiato
228	isopropil 4-cloropiridina-2-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 1.35 (d, 6H), 5.3 (septeto, 1H), 7.4 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.6 (d, 1H)	4-cloropiridina-2-carboxilato y trisopropilortoformiato
229	isopropil 4, 5-dicloropiridina-2-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 1.35 (d, 6H), 5.3 (septeto, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H)	4, 5-dicloropiridina-2-carboxilato (Graf, R. J. fuer Prakt. Chem. (Leipzig) (1932), 133 36-50) y trisopropilortoformiato

25

(continuación)

Int	Compuesto	Datos	SM
230	isopropil 2-fluoroisonicotinato 	RMN (CDCl ₃): 1.4 (d, 6H), 5.3 (septeto, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.35 (d, 1H)	ácido 2-fluoroisonicotínico y trisopropilortoformiato
231	etil 2-cloro-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxilato	RMN: 1.3 (t, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.65 (m 2H), 4.3 (q, 2H)	Intermedio 218 y trietilortoacetato
232	isopropil 4-cloropiridina-2-carboxilato	RMN (CDCl ₃): 1.35 (d, 6H), 5.3 (septeto, 1H), 7.4 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.6 (d, 1H)	ácido 4-cloropiridina-2-carboxílico y trisopropilortoformiato
233	etil 2-cloro-5-[[[1-metil-1-feniletil]amino]carbonil]-1, 3-tiazol-4-carboxilato	MS (ES) (MH ⁺): 353 para C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	Intermedio 219 y trietilortoacetato

Intermedio 234

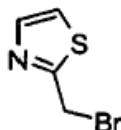
1, 3-tiazol-2-ilmetanol

- 5 A una solución agitada de 1, 3-tiazol-2-carbaldehído comercialmente disponible (5.36 g, 47 mmol) en metanol seco (100 ml), a 0 ° C y bajo una atmósfera de N₂, se agrega borohidruro de sodio (2.15 g, 57 mmol) como un sólido durante aproximadamente 20 minutos. La reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de N₂. Se sugiere conversión completa mediante TLC (50% de acetato de etilo en hexanos; R_f ~ 0.23). La reacción se concentra bajo vacío. Al residuo se agrega 15 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio, y 15 ml
- 10 de una solución acuosa de cloruro de sodio; de esta mezcla se extrae el producto crudo con acetato de etilo (4 X 50 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El material crudo se utiliza sin purificación adicional.

MS (ES) MH⁺: 116 para C₄H₅NOS. 1H RMN (DMSO): 4.72 (d, 2H), 6.03 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 1H).

Intermedio 235

- 15 2-(bromometil)-1, 3-tiazol



- Este compuesto se sintetiza del Intermedio 234 anterior, utilizando el procedimiento descrito en Tetrahedron 61 (2005), p. 137. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 15% acetato de etilo en hexanos). Se obtienen un líquido naranja pálido (57% de rendimiento); este material se descompone
- 20 rápidamente, y se utiliza inmediatamente en la siguiente etapa.

MS (ES) MH⁺: 179 para C₄H₄BrNS. 1H RMN (CDCl₃): 4.75 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

Intermedio 236

Etil 2-cloro-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxilato

Se sintetiza de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 17. MS (ES) MH⁺: 206, 208 para C₇H₈ClNO₂S; ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.28 (t, 3H); 2.60 (s, 3H); 4.28 (q, 2 H).

5 Intermedio 237

1-*tert*-butil 3-metil 4-hidroxi-5, 6-dihidropiridina-1, 3(2*H*)-dicarboxilato

Se suspende clorhidrato de metil 4-oxopiperidina-3-carboxilato (13.0 g) en DCM anhidro (100 ml) bajo una atmósfera de argón. DIEA (29.2 ml) se agrega lentamente por medio de jeringa, produciendo una solución ligeramente nubosa. La reacción se enfría a 0° C, y se agrega *di-tert*-butil dicarboxilato (16.1 g), lo que resulta en una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se deja agitar durante la noche, lentamente se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentra *in vacuo* y se somete a partición entre EtOAc (500 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (350 ml). La capa de EtOAc se lava con solución salina (125 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra *in vacuo*, produciendo un aceite amarillo. El producto se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (1-25% de EtOAc en hexanos), produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro, claro (14.7 g, 85.1%).

15 MS (ES)[(M-H)-]: 256 para C₁₂H₁₉NO₅; RMN (CDCl₃): 1.46 (s, 9H), 2.36 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.76 (s, 3H) 4.04 (s, 2H), 11.97 (s, 1H).

Intermedio 238

Etil 4-azido-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

20 Se disuelve etil 4-bromo-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Preparation: Izamanishi, T. et al; 1982, Chem. Pharm. Bull., 30: 3617-3623) (5.1 g) en DMF anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de argón, seguido por la adición de 18-corona-6 (0.27 g) y azida de sodio (2.89 g). La reacción se calienta a 90° C durante veintitrés horas, luego se agita durante la noche, lentamente se enfría a temperatura ambiente. A la reacción luego se le agrega agua desionizada (150 ml) para detenerla, se satura con cloruro de sodio sólido, y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavan con solución salina (100 ml), se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran *in vacuo*, para producir el compuesto del título (4.3 g, 100%).

25 MS (GC-EI) [(M-N₂)+]: 186 para C₈H₁₄BrN₄O₃.

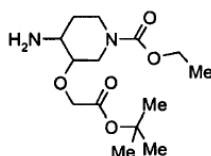
Intermedio 239

Etil 4-azido-3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato

30 Se disuelve etil 4-azido-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 238, 1.71 g) en THF anhidro (15 ml) y se enfría a 0° C. Se agrega hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0.42 g) como una inyección, se agita durante veinte minutos a 0° C, seguido por la adición lenta de *tert*-butil bromo acetato (0.86 ml) por medio de jeringa, y se agita durante dos horas adicionales a 0° C. La reacción se somete a partición entre EtOAc (250 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml), y la capa acuosa se lava con EtOAc (200 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavan con solución salina (50 ml), se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran *in vacuo*, para producir el compuesto del título como un producto crudo (1.78 g, 103%).

35 MS (GC-EI)[(M-N₂)+]: 300 para C₁₄H₂₄N₄O₅.

Intermedio 240

Etil 4-amino-3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato

Se disuelve etil 4-azido-3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato (Intermedio 239, 1.75 g) en THF (60 ml), seguido por la adición de agua desionizada (5 ml) y resina PS-trifenilfosfina (10.6 g), y se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtra, y la resina se enjuaga repetidamente con MeOH y una mezcla 1: 5 MeOH: DCM, y el filtrado se concentra *in vacuo*, para producir el compuesto del título (1.20 g, 75%).

MS (GC-EI)[(M)+]: 302 para $C_{14}H_{26}N_2O_5$.

Intermedio 241

Etil 4-bromo-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina-1-carboxilato

Se disuelve etil 4-bromo-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Preparation: Izamanishi, T. et al; 1982, Chem. Pharm. Bull., 30: 3617-3623) (10.17 g) en DCM anhidro (100 ml) bajo una atmósfera de argón y se enfría a 0° C. Se agrega en forma de gotas *tert*-Butildimetilsilil trifluorometilsulfonato (10.2 ml) por medio de jeringa, seguido por 2, 6-lutidina (4.7 ml), también se agrega en forma de gotas por medio de jeringa. La reacción se agita durante la noche, lentamente se calienta a temperatura ambiente, luego se diluye con DCM (200 ml) y se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 ml), NH_4Cl acuoso saturado ((150 ml), solución salina (100 ml), se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra *in vacuo*, para producir el compuesto del título como un producto crudo (15.1 g, 102%).

MS (GC-EI)[(M-C4H7)+]: 310, 312 para $C_{14}H_{28}BrNO_3Si$; RMN ($CDCl_3$): 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.24 (t, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.84-3.40 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.13 (q, 2H).

Intermedio 242

Etil 4-azido-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina-1-carboxilato

El compuesto del título se prepara en una forma análoga (Intermedio 238) partiendo con etil 4-bromo-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina-1-carboxilato (Intermedio 241).

MS (GC-EI)[(M-N2)+]: 300 para $C_{14}H_{28}N_4O_3Si$.

Intermedio 243

Etil 4-amino-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina-1-carboxilato

El compuesto del título se prepara en una forma análoga (Intermedio 240) partiendo con etil 4-azido-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]piperidina-1-carboxilato (Intermedio 242).

MS (GC-EI)[(M)+]: 302 para $C_{14}H_{30}N_2O_3Si$.

Intermedio 244

3, 4-dicloro-*N*-(3-hidroxipiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

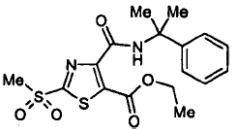
Se disuelve etil 3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato (Intermedio 114, 0.805 g) en una mezcla de MeOH (10 ml) y 1, 4-dioxano (15 ml), a la que se agrega 1N NaOH (10 ml) y se calienta hasta reflujo durante veinticuatro horas. Se agrega 5 ml adicionales de 1N NaOH, con 5 ml de 1, 4-dioxano, y la reacción se calienta durante veinticuatro horas adicionales, luego se enfría a 0° C y se acidifica a ~ pH 9 con 2N HCl (6 ml). La mezcla fría se filtra y se lava con agua desionizada, que produce el compuesto del título como un producto crudo.

MS (ES) MH^+ : 292, 294 para $C_{11}H_{15}Cl_2N_3O_2$.

Intermedio 245

El siguiente Intermedio se prepara mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 16 de los materiales de partida (SM) indicados.

40

Int	Compuesto	Datos	SM
245	etil 4-[[[(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil]-2-(metilsulfonyl)-1, 3-tiazol-5-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 397 para C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅ S ₂ RMN: 1.24 -1.32 (m, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 3.57 (s, 3 H) 4.36 (q, 2 H) 7.22 (t, 1 H) 7.34 (t, 2 H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 8.91 (s, 1 H)	Intermedio 246

Intermedio 246

etil 4[[[(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil]-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-5-carboxilato

- 5 Se disuelve diisopropilamina (5.3 ml) en THF anhidro (100 ml) se enfría a -78° C y a esto se agrega n-butil litio (15 ml) lentamente. La solución se calienta lentamente a 0 ° C y luego se enfría a -78° C. Una solución de *N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(metiltio)-1, 3-tiazol-4-carboxamida (Intermedio 13; 3.7 g) en THF anhidro se agrega lentamente manteniendo la temperatura por debajo de -70° C. Después de agitación durante 30 min, una solución de etil cianoformiato (2.5 ml) en THF anhidro se agrega en una porción y la reacción se agita a -78° C durante 30 min seguido por calentamiento lento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (X3), se seca con MgSO₄ y se concentra hasta un aceite negro (0.84g).

10

RMN: 1.22 -1.29 (m, 3 H) 1.63 (s, 6 H) 2.76 (s, 3 H) 4.28 (q, 2 H) 7.20 (t, 1 H) 7.32 (t, 2 H) 7.46 (d, 2 H) 8.75 (s, 1 H)

Intermedio 247

dietil 2-cloro-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxilato

- 15 A una solución de tert-butil nitrito (3.4 ml, 28 mmol) y cloruro de cobre (II) (3.7g, 28 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agrega dietil 2-amino-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxilato (4.6g, 19 mmol), Intermedio 248) todo en una porción. Se observa evolución de gas. Después de 45 min de agitación a temperatura ambiente LCMS que indica formación completa del producto. Después de concentración para retiro el residuo de acetonitrilo se somete a partición con cloroformo y 1N HCl (Fisher), se lava con cloroformo, se seca con MgSO₄ y se concentra hasta un aceite naranja. La purificación mediante columna flash que produce un aceite amarillo pálido (4.2g, 85 %).

20 MS (ES): 264; RMN: 1.25 -1.29 (t, 3 H) 1.29 -1.33 (t, 3 H) 4.28 -4.33 (q, 2 H) 4.33 -4.39 (q, 2 H)

Intermedio 248

dietil 2-amino-1, 3-tiazol-4, 5-dicarboxilato

- 25 Una solución de tiourea (1.7g, 22 mmol) y dietil 2-cloro-3-oxosuccinato (5.0g, 22 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se calienta hasta reflujo durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se retira dejando un sólido blanco. El sólido se disuelve en agua (100 ml) y el precipitado resultante se filtra y se seca (4.6g, 87%).

MS (ES): 245; RMN: 1.21 (t, 3 H) 1.26 (t, 3 H) 4.16 (q, 2 H) 4.26 (q, 2 H) 8.04 (s, 2 H)

Intermedio 249

isopropil 4-cloro-6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridina-2-carboxilato

- 30 Se agrega en forma de gotas n-butilitio (1.92 ml, 2.5M en hexanos) a una solución de morfolino -78° C (0.42 ml, 4.8 mmol) en THF anhidro seguido por calentamiento lento a temperatura ambiente. La solución se transfiere a un embudo de adición por medio de canulación y luego se agrega en forma de gotas a una solución de dimetil 4-cloropiridina-2, 6-dicarboxilato (1.0g, 4.4 mmol, Intermedio 251) en THF anhidro. Se observa un precipitado ligero durante la adición. Después de agitación dos hrs a temperatura ambiente se agrega una equivalencia adicional de 0.5 del reactivo morfolino-litio a la reacción y después de dos hrs adicionales de agitación. Se agrega otra equivalencia de 0.5 seguido por agitación una hora para alcanzar terminación. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se suspende en cloruro de metileno y el producto se extrae con una solución de bicarbonato de
- 35

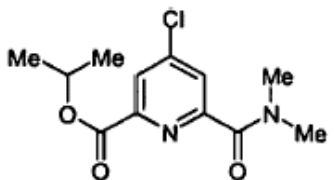
sodio sat. (x3). La porción de bicarbonato de sodio se acidifica con HCl conc. a pH 3 y luego se extrae con EtOAc (x10), seguido por el secado con MgSO₄ y se concentra hasta un sólido (0.8g, 70%).

5 MS (ES) MH⁺: 271 para C₁₁H₁₁ClN₂O₄. El sólido se suspende en tolueno anhidro (75 ml) y a esto se agrega triisopropilortoformiato (1.97 ml, 8.9 mmol) lentamente seguido por calentamiento hasta reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se suspende en 1N HCl. La basificación a pH8 con bicarbonato de sodio saturado seguido por extracción con EtOAc (x3), el secado con MgSO₄ y el retiro del solvente produce un sólido tostado. La purificación mediante columna flash de gel de sílice (elución de gradiente a 3: 1 EtOAc: CH₂Cl₂) que produce un sólido blanco (0.23g).

10 MS (ES) MH⁺: 313 para C₁₄H₁₇ClN₂O₄; RMN: 1.33 (s, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 3.41 (s, 2 H) 3.44 (d, 2 H) 3.58 (d, 2 H) 3.68 (s, 4 H) 5.17 (dt, 1 H) 8.01 (d, 1H) 8.13 (d, 1 H).

Intermedio 250

El siguiente Intermedio se prepara mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 249 de los materiales de partida (SM) indicados.

Int	Compuesto	Datos	SM
250	isopropil 4-cloro-6-[(dimetilamino)carbonil]piridina-2-carboxilato 	MS (ES) MH ⁺ : 271 para C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ RMN: 1.35 (d, 6 H) 2.93 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 5.18 (dt, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H)	Intermedio 251 y dimetilamina

15 Intermedio 251

dimetil 4-cloropiridina-2, 6-dicarboxilato

20 Se pesa pentacloruro de fósforo (45.5g, 218 mmol) en un matraz cerrado y se suspende en cloroformo. Se agrega ácido 4-hidroxipiridina-2, 6-dicarboxílico (10.0g, 55 mmol) y después se calienta hasta un reflujo gentil durante 3 días la reacción se completa (60% de conversión). Después de enfriar a 0° C se agrega en forma de gotas metanol anhidro (150 ml). Una vez la reacción exotérmica se calma el solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se somete a partición con EtOAc y agua y el material insoluble se filtra, se lava con EtOAc y se seca (6.7g). La capa de EtOAc se lava con agua, se seca con MgSO₄ y se concentra. La recristalización con metanol produce el producto puro adicional (0.64g).

MS (ES) MH⁺: 230 para C₉H₈ClNO₄; RMN: 3.94 (s, 3 H) 8.32 (s, 1 H).

25 Intermedio 252

ácido 2-cloro-5-(etoxicarbonil)-1, 3-tiazol-4-carboxílico

30 A una solución de etil 2-cloro-4-(hidroximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato (2.5g, 11 mmol, Intermedio 215) en acetona a 0° C se agrega lentamente una solución de trióxido de cromo (2.26g, 22 mmol) en 20% de ácido sulfúrico conc. en agua (20 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 hrs, se agrega isopropanol (1 ml) para detener el trióxido de cromo que no reacciona. La reacción se diluye con agua y la acetona se retira. La partición con cloruro de metileno (x3), el secado con MgSO₄ y concentración produce un sólido blanco (2.3g, 90%).

MS (ES) MH⁺: 236 para C₇H₆ClNO₄S; RMN: 1.26 (t, 3 H) 4.31 (q, 2 H) 13.99 -14.15 (m, 1 H).

Intermedio 253

Etil éster de ácido 3, 4-Dicloro-5-clorometil-1H-pirrol-2-carboxílico

5 A un matraz de fondo redondo de 22L de 4 cuellos equipado con un agitador superior, se carga embudo de adición de líquidos, entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura interna (Intermedio 254, 2000 g, 13.6 mol) y tetracloruro de carbono (12 L). La mezcla de reacción se enfría a -5 ° C y se agrega cloruro de sulfurilo a un índice que la temperatura no excede 0 ° C (1 h). La mezcla de reacción resultante se vuelve muy espesa (cuando el precipitado se vuelve pesado, se observa evolución significativa del gas) y se deja agitar a 0 ° C para un total de 4 h después de la adición. El precipitado se filtra y el sólido se azeotropiza con tolueno para retirar el exceso de cloruro de sulfurilo. El sólido está y se seca en horno de convección a 50 ° C que produce 3 (2077 g, 62 %) como un sólido púrpura oscuro.

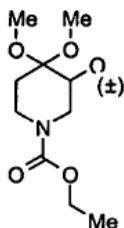
Intermedio 254

10 Etil éster de ácido 5-Metil-1H-pirrol-2-carboxílico

15 A un matraz de fondo redondo de 22L de 4 cuellos equipado con un agitador superior, se carga embudo de adición de líquidos, entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura interna etil 3-oxobutanoato (1952 g, 15.0 mol) y ácido acético glacial (5 L). La solución resultante se enfría a 0 ° C con un baño de agua helada y se agrega lentamente una solución acuosa de nitrato de sodio (1242 g, 18.0 mol, 1.2 eq, en 1875 ml de agua) (4.5 h) no se permite la temperatura por encima de 10 ° C. La solución roja homogénea se deja calentar al ambiente y se agita durante 48 h. El color de la solución cambia de rojo ligero a amarillo. El recipiente de reacción luego se ponen en una manta de calor, se fija con un condensador de reflujo y dimetil acetal acetilacetaldéhido (1982 g, 15.0 mol, 1 eq) se agrega en una porción (la parte superior del condensador de reflujo se deja abierto al aire para permitir la evolución rápida delgas durante la adición del zinc). Se agrega en porciones zinc (polvo, 2156 g, 33 mol, 2.2 eq) (a un índice de tal manera que se controla la evolución del gas) durante 4 h. La adición de zinc lleva la reacción hasta reflujo y después de la adición la solución roja oscura se calienta hasta reflujo durante 1.5 h adicionales. Los contenidos de la reacción se vierten calientes en un contenedor de 50 L con 20 kg de hielo y se deja agitar durante 16 h. La suspensión resultante se filtra, se seca en horno de convección y se recristaliza con heptano caliente que produce un sólido amarillo claro (312 g, 13.6% de rendimiento).

25 Intermedio 255

etil 3-hidroxi-4, 4-dimetoxipiperidina-1-carboxilato



30 A una solución agitada de hidróxido de potasio (42 g, 752 mmol) en metanol seco (100 ml), a 0 ° C y bajo una atmósfera de N₂, se agrega una solución de etil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (26.4 ml, 29.96 g, 175 mmol) en metanol seco (75 ml) por medio de jeringa. La solución resultante se agita durante 30 minutos adicionales bajo una atmósfera de N₂ a 0 ° C. Para hacerlo, en porciones pequeñas durante aproximadamente 90 minutos, se agrega diacetato yodobenceno (84.6 g, 262 mmol). La temperatura se mantiene casi a 0 ° C a lo largo de este tiempo. La reacción se agita durante la noche bajo una atmósfera de N₂, que alcanza gradualmente temperatura ambiente. Se sugiere conversión completa mediante TLC (50% de acetato de etilo en hexanos; tinción de Hanessian; R_f ~ 0.25) en la mañana. La reacción se concentra bajo vacío. Al residuo se agrega aproximadamente 50 ml de agua; de esta mezcla se extrae el producto crudo con acetato de etilo (3 X 200 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El producto crudo se purifica utilizando cromatografía de columna (gel de sílice; 10-65% de acetato de etilo en hexanos), que produce 26.74 g (66%) de un aceite amarillo pálido.

40 MS (ESI) M: 233 para C₁₀H₁₉NO₅. 1H RMN (CDCl₃): 1.22 (t, 3H), 1.69-1.86 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.86 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.11 (q, 2H).

Intermedios 256-257

Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 28 o Intermedio 59 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
256	Cis(±)-etil 4-amino-3-(prop-2-in-1-ilo) piperidina-1-carboxilato	MS (ESP): 227 (M+H) para C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	Intermedio 146
257	Cis(±)-Etil (4-amino-3-etoxipiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 217 para C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	Intermedio 156

Intermedios 258-259

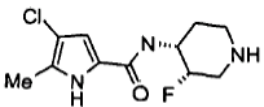
Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 37 o Intermedio 83 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
258	tert-Butil (3S, 4R)-4-[[4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 360 para C ₁₆ H ₂₃ ClFN ₃ O ₃ ;	Intermedio 64 e Intermedio 6
259	tert-butil (3S, 4R)-4-[[4-cloro-3-fluoro-5-metil-1-[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato	MS (ESP): 530 (MNa+) para C ₂₂ H ₃₆ ClF ₂ N ₃ O ₄ Si	Intermedio 263 e Intermedio 64

5

Intermedios 260-261

Los siguientes Intermedios se sintetizan mediante un método análogo al Intermedio 50 o Intermedio 74 de los materiales de partida (SM) dados en la tabla adelante.

Int	Compuesto	Datos	SM
260	4-Cloro-N-[(3S, 4R)-3-fluoroxipiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ES) MH ⁺ : 260 para C ₁₁ H ₁₅ ClFN ₃ O	Intermedio 258
			
261	4-cloro-3-fluoro-N-[(3S, 4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida	MS (ESP): 278 (MH+) para C ₁₁ H ₁₄ ClF ₂ N ₃ O	Intermedio 262

10 Intermedio 262

tert-butil (3S, 4R)-4-[[4-cloro-3-fluoro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato

Se disuelve tert-butil (3S, 4R)-4-[[4-cloro-3-fluoro-5-metil-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-il)carbonil] amino]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio 259, 80 mg, 0.16 mmol) en THF anhidro (6 ml), seguido por la adición de fluoruro de tetra-butil amonio (1 ml, 1M en THF) y etileno diamina (1 mmol), la mezcla luego se agita a 50° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y solución salina (10 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna (100%~70% de hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado (55 mg).

15

MS (ESP): 378 (MNa+) para C₁₆H₂₂ClF₂N₃O₃

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H); 1.84 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.89 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.50 (m, 1H); 4.70 (m, br, 1H); 6.32 (m, 1H); 9.36 (br, 1H).

Intermedio 263

5 Ácido 4-cloro-3-fluoro-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disuelve *tert*-butil 4-cloro-3-fluoro-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 264, 100 mg) en N-metil piperidina (10 ml), se calienta a 200° C durante 30 minutos. La solución resultante se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESP): 307 (M-) para C₁₂H₁₉ClFNO₃Si

Intermedio 264

10 *tert*-butil 4-cloro-3-fluoro-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxilato

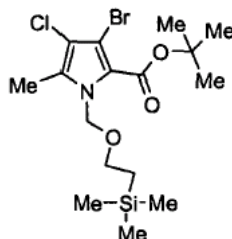
Se disuelve *tert*-butil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 265, 480 mg, 1.13 mmol) en THF seco (8 ml), se enfría a -78° C, se agrega en forma de gotas n-BuLi (2.5M en Hexano, 3.39 mmol) en la mezcla por medio de jeringa y la mezcla se agita a -78° C durante 30 min seguido por una adición rápida de N-Fluorobencenosulfonimida (1.25g, 3.96 mmol en 5 ml de THF/Tolueno 1: 1), la mezcla resultante luego se agita a -78° C durante 30 min y lentamente se calienta hasta temperatura ambiente durante un periodo de 12hrs. La reacción se detiene a 0° C con gotas de solución saturada de NH₄Cl y se diluye adicionalmente con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lava con solución salina y se seca sobre MgSO₄ anhidro, se concentra hasta un aceite y se purifica mediante cromatografía de columna flash que se eluye con 10% de EtOAc en Hexanos. El producto deseado se obtiene como un aceite (125 mg).

20 MS (ESP): 364 (MH+) para C₁₆H₂₇ClFNO₃Si ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.00 (s, 9H); 0.90 (t, 2H); 1.58 (s, 9H); 2.31 (s, 3H); 3.52 (t, 2H); 5.70 (s, 2H).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -148.85

Intermedio 265

tert-butil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxilato



25 Se mezclan etil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 266, 564 mg, 1.42 mmol), t-Butilacetato (330 mg, 2.84 mmol) y t-butoxido de potasio (0.14 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, se concentra hasta un aceite bajo vacío. Se agregan t-Butilacetato (330 mg, 2.84 mmol) y t-butoxido de potasio (0.14 mmol) de nuevo en la mezcla de reacción, se repite el mismo procedimiento de nuevo. La reacción cruda resultante se filtra a través de un paso corto de gel de sílice, se lava con acetato de etilo, el filtrado combinado se concentra hasta un aceite y se purifica mediante cromatografía de columna (2% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado como un aceite (485 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.00 (s, 9H); 0.90 (t, 2H); 1.58 (s, 9H); 2.33 (s, 3H); 3.52 (t, 2H); 5.75 (s, 2H)

Intermedio 266

35 Etil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxilato

A una suspensión de hidruro de sodio (76 mg, 3.16 mmol) en DMF seco (5 ml), se agrega solución de etil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 267, 420 mg, 1.58 mmol), la mezcla resultante se agita a 0° C durante

30 minutos hasta que se dimensiona la evolución del gas. Se agrega en forma de gotas cloruro de trimetilsilil-etilmetilo (315 mg, 1.89 mmol) y se agita durante la noche mientras se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente lentamente. La reacción se detiene con agua fría, se diluye con éter (20 ml), se lava con agua y solución salina, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna (95% de hexanos en acetato de etilo) para dar el producto deseado como un aceite (624 mg).

MS (ESP): 397 (MH+) para $C_{14}H_{23}BrClNO_3Si$ 1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 0.00 (s, 9H); 0.90 (t, 2H); 1.43 (t, 3H); 2.38 (s, 3H); 3.55 (t, 2H); 4.34 (q, 2H); 5.75 (s, 2H).

Intermedio 267

10 Etil 3-bromo-4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato

Se disuelve etil 4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Intermedio 7, 300 mg, 1.6 mmol) en diclorometano seco (10 ml), se agrega N-bromosuccinimida (285 mg, 1.6 mmol) a 0° C y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en solución acuosa de hidróxido de sodio fría (2M) (20 ml), se extrae con éter de dietilo (2x20 ml). La fase orgánica luego se lava con agua (20 ml) y solución salina (20 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna (hexanos/acetato de etilo, gradiente) para dar el producto deseado como un sólido amarillento. (424 mg).

MS (ESP): 266 (MH+) para $C_8H_9BrClNO_2$ 1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 1.39 (t, 3H); 2.32 (s, 3H); 4.34 (q, 2H); 9.04 (s, br, 1H).

Intermedio 268

Trans(\pm)-*tert*-butil-4-[(difenilmetileno)amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

20 Se disuelven *tert*-butil-4-amino-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (11.9 g; 55 mmol) y benzofenona imina (10g; 59 mmol; 1.05 eq.) en tolueno anhidro y se calientan hasta reflujo durante 18 hrs. Se supervisa la reacción mediante TLC (30% de EtOAc / hexanos con 0.1 % de trietilamina). La reacción cruda se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna flash. El aislamiento da 18.4 g del compuesto del título en 86% de rendimiento.

LC/MS (ES+)[(M+H)+]: 381 para $C_{23}H_{28}N_2O_3$.

25 Intermedio 269

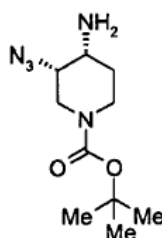
Cis(\pm)-*tert*-butil-3-azido-4-[(difenilmetileno)amino]piperidina-1-carboxilato

30 En un matraz seco en llama se disuelve trifenilfosfina (3.86 g; 14.7 mmol; 2 eq.) en THF anhidro (15 ml) y se enfría a 0 C. Se agrega lentamente DIAD (2.97 g; 14.7 mmol; 2 eq.) en forma de gotas. Luego de la adición se forma un precipitado blanco. Se agrega una solución de THF que contiene *tert*-butil-4-[(difenilmetileno)amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 268, 2.8 g; 7.36 mmol) (la cantidad de THF agregada es tal que la concentración final de alcohol es ca. 0.5 -1M). La suspensión de reacción resultante se agita a 0 C durante 30 minutos. Luego se agrega $(PhO)_2PON_3$ (4.05 g; 14.7 mmol; 2eq.) y la reacción se deja calentar a TA y se agita durante 12 hrs. se supervisa por LC/MS. La reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna flash (0 -30% de EtOAc / hexanos con 0.1% de trietilamina). El aislamiento da 2.13 g del compuesto del título en 71% de rendimiento.

LC/MS (ES+)[(M+H)+]: 406 para $C_{23}H_{27}N_5O_2$.

Intermedio 270

Cis(\pm)-*tert*-butil-4-amino-3-azidopiperidina-1-carboxilato



5 Se disuelve *tert*-butil-3-azido-4-[(difenilmetileno)amino]piperidina-1-carboxilato (Intermedio 269, 1.36 g; 3.3 mmol) en 10 ml de THF acuoso (5% de H₂O). Se agrega en una porción única PPTS (850 mg; 3.4 mmol; 1.03 eq.). La solución nubosa inicial se vuelve clara dentro de minutos. Luego de terminación (como se determina mediante análisis LC/MS) la reacción se concentra y se seca azeotrópicamente con acetonitrilo. No hay purificación adicional. (LC/MS: véase desaparición del material de partida y formación de Ph₂C=O. El producto no es observable debido a la falta de cromóforo).

Intermedio 271

Cis(±)*tert*-butil-3-azido-4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato

10 Se disuelve *tert*-butil-4-amino-3-azidopiperidina-1-carboxilato crudo (Intermedio 270, 3.3 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) y DIEA (1.27 g; 1.6 ml; 9.9 mmol; 3 eq.). La solución se enfría a 0 C y se agrega cloruro de 3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonilo (736 mg; 3.5 mmol; 1.05 eq.). La reacción se completa dentro de 30 minutos. Se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con H₂O (x2), solución salina y se seca sobre Na₂SO₄. Se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía de columna flash (0 -60% de EtOAc / hexanos). El aislamiento da 967 mg en 69% de rendimiento sobre la secuencia de dos etapas. LC/MS (ES-)[(M-H)-]: 415, 417 para C₁₆H₂₂Cl₂N₆O₃.

15 Intermedio 272

Clorhidrato de Cis(±)*N*-(-3-azidopiperidin-4-il)-3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida.

20 Se disuelve *tert*-butil-3-azido-4-[(3, 4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato (Intermedio 271, 967 mg; 2.3 mmol) en 4N HCl en dioxanos (20 ml) y metanol (10 ml). La solución se agita durante 2 horas y se supervisa por LC/MS. Luego de terminación del solvente se retira y la mezcla de reacción cruda se hace azeotrópica con metanol para retirar el exceso de HCl. No hay purificación adicional.

LC/MS (ES+)[(M+H)+]: 317, 319 para C₁₁H₁₄Cl₂N₆O.

Intermedio 273

Clorhidrato de (2*R*)-2-Metoxipropan-1-amina (1725-162)

25 Se combinan *tert*-Butil [(2*R*)-2-metoxipropil]carbamato (Intermedio 277, 0.33 g, 1.74 mmol) y ácido clorhídrico (4 M, 1.5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Luego se concentra y se tritura con éter de dietilo para dar el sólido blanco cristalino (0.20 g) como el producto.

RMN: 1.14 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 7.99 (brs, 3H)

Intermedios 274-275

30 Los siguientes compuestos se producen de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 273 o mediante hidrogenación utilizando los materiales de partida enumerados.

Int	Compuesto	Datos	SM
274	Clorhidrato de (2 <i>S</i>)-2-metoxipropan-1-amina	RMN: 1.14 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 7.99 (brs, 3H)	Intermedio 278
275	Clorhidrato de (2 <i>R</i>)-1-Metoxipropan-2-amina	RMN: 1.14 (d, 3H), 3.29 (s, 3H), 8.07 (brs, 3H), el resto de los picos se entierran bajo un pico de agua inmenso	Intermedio 276

Intermedio 276

Bencil [(1*R*)-2-metoxi-1-metiletil]carbamato

5 A una solución de bencil [(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato (0.5 g, 2.38 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se agrega óxido de plata (3.8 g, 13.09 mmol) seguido por la adición de yoduro de metilo (1.94 ml, 23.8 mmol). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La sal insoluble se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se centellea utilizando sílice y el sistema de acetato de etilo/hexanos como eluyente para dar el producto deseado como aceite claro (0.38 g).

MS (ES) MH+Na: 246 para C₁₂H₁₇NO₃; RMN: 1.01 (d, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.25-3.26 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H)

Intermedio 277

tert-Butil [(2*R*)-2-metoxipropil]carbamato

10 A una solución de *tert*-butil [(2*R*)-2-hidroxipropil]carbamato (0.4 g, 2.28 mmol) en THF (5 ml), hidruro de sodio (0.06 g, 2.51 mmol) se agrega a 0° C. La solución resultante se agita durante 30 minutos a esa temperatura y luego se agrega yoduro de metilo (0.14 ml, 2.28 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente lentamente y se deja agitar durante dos horas adicionales. La reacción se detiene al agregar agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución de bicarbonato de sodio, agua y solución salina. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto deseado se obtiene como aceite claro (0.31 g) y no necesita ninguna purificación adicional.

15 RMN (CDCl₃): 1.15 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.31-3.33 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 1H), 4.66 (brs, 1H).

Intermedio 278

tert-Butil [(2*S*)-2-metoxipropil]carbamato

20 El compuesto del título se sintetiza al utilizar el método análogo a la síntesis del Intermedio 277 partiendo con *tert*-butil [(2*S*)-2-hidroxipropil]carbamato y lo alquila con yoduro de metilo.

RMN (CDCl₃): 1.15 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.31-3.33 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 1H), 4.66 (brs, 1H)

Ejemplo 441

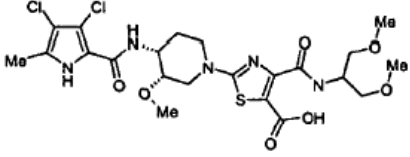
25 El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 203 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
441	etil 2-((3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il) carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxi-1-(metoximetil) etil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato	MS (ES) MH ⁺ : 605 para C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O ₇ S;	Ejemplo 188 y [2-metoxi-1-(metoximetil)etil]amina (ChemPacific)

Ejemplo 442

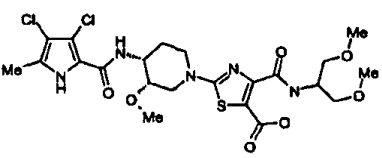
El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 383 de los materiales de partida (SM) indicados.

30

Ej	Compuesto	Datos	SM
442	<p>Ácido 2-((3<i>S</i>, 4<i>R</i>)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1<i>H</i>-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxi-1-(metoximetil)etil] amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico</p> 	<p>MS (ES) MH⁺: 578 para C₂₂H₂₉Cl₂N₅O₇S RMN: 1.77 (s, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.38 (s, 5 H) 3.49 (s, 6 H) 4.32 (s, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 16.17 (s, 1 H)</p>	Ejemplo 441

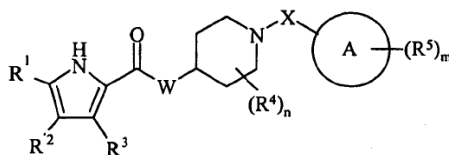
Ejemplo 443

El siguiente Ejemplo se prepara mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 417 de los materiales de partida (SM) indicados.

Ej	Compuesto	Datos	SM
443	<p>2-((3<i>S</i>, 4<i>R</i>)-4-(((3, 4-dicloro-5-metil-1<i>H</i>-pirrol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxi-1-(metoximetil)etil]amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de sodio</p> 	<p>MS (ES) MH⁺: 578 para C₂₂H₂₈Cl₂N₅O₇SNa</p> <p>RMN: 1.70 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 3.21 -3.26 (m, 6 H) 3.34 (s, 4 H) 3.35 -3.38 (m, 6 H) 3.49 (s, 1 H) 3.86 (d, 1 H) 4.04 -4.16 (m, 3 H) 4.22 (s, 1 H) 7.18 (d, 1 H) 12.17 (s, 1 H) 13.33 (d, 1 H)</p>	Ejemplo 442

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

5 R^1 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^1 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o ciclopropilo;

10 R^2 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^2 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, nitro, hidroxilo, halo, ciano, $-C=N-OR'$ en donde R' es H o alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2 y cicloalquilo C_{3-6} ; en donde R^3 se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más halo o cicloalquilo C_{3-6} ;

W es $-O-$, $-N(R^6)-o$ $-C(R^7)(R^8)-$;

15 X es un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(O)-o$ $S(O)_q$ -(en donde q es 1 o 2);

El anillo A es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^9 ;

20 R^4 y R^5 son sustituyentes en carbono y se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, sulfo, formilo, ureido, hidroximinometilo, alcoximinometilo C_{1-4} , N -hidroxiformamido, Hidrazina C_{1-4} , hidrazinocarbonilo, N -hidroxietanimidoilo, amino(hidroximinometilo), alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})amino, N , N -(alquilo C_{1-4})₂amino, alcaniloilamino C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, N -(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, N^2 -(alquilo C_{1-4})ureido, N' , N^2 -(alquilo C_{1-4})₂ureido, N -(alquilo C_{1-4})- N -(alcoxi C_{1-4})carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2, alcoxicarbonilo C_{1-4} , alcoxicarbonilamino C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alquilsulfonilaminocarbonilo C_{1-4} , N^2 -(alquilo C_{1-4})hidrazinocarbonilo, N' , N^2 -(alquilo C_{1-4})₂hidrazinocarbonilo, carbociclilo- R^{10} -o heterociclilo- R^{11} -; en donde R^4 y R^5 independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} , y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{13} ;

30 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n es 1-4; en donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes;

m es 0-4; en donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;

35 R^{12} se selecciona de azido, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})amino, N , N -(alquilo C_{1-4})₂amino, alcaniloilamino C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, alquilo $C_{1-4}S(O)_a$ en donde a es 0 a 2, alcoxicarbonilo C_{1-4} , N -(alquilo C_{1-4})sulfamoilo, N , N -(alquilo C_{1-4})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , alcoxicarbonilamino C_{1-4} , carbociclilo- R^{14} -o heterociclilo- R^{15} -; en donde R^{12} independientemente uno del otro se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R^{16} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural $-NH-$ que el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{17} ;

40

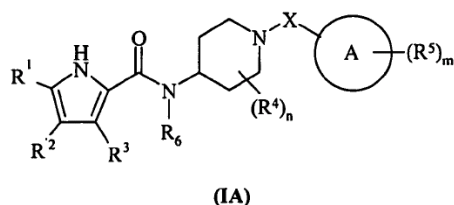
R⁹, R¹³ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, *N*-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, *N*, *N*-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

5 R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_p-, -SO₂N(R²¹)-o -N(R²²)SO₂-; en donde R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y p es 0-2;

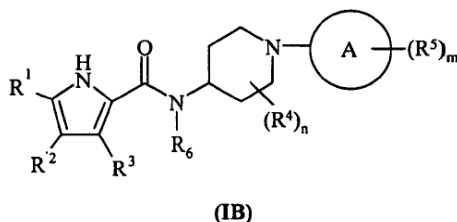
10 R¹⁶ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*, *N*-dimetilcarbamoilo, *N*, *N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*, *N*-dimetilsulfamoilo, *N*, *N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

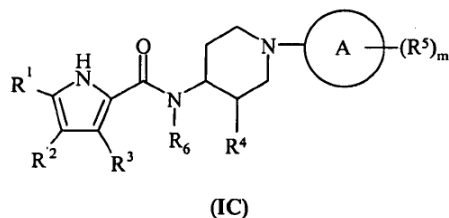
15 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que es un compuesto de la fórmula (IA).



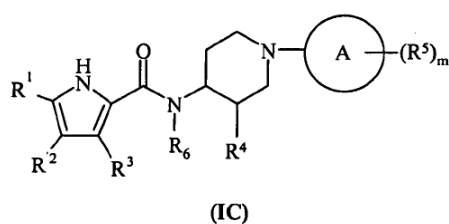
3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que es un compuesto de la fórmula (IB).



20 4. El compuesto de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que es un compuesto de la fórmula (IC).



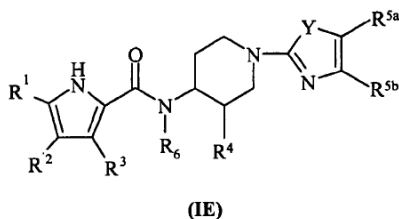
5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que es un compuesto de la fórmula (IC):



25

en donde el anillo A es heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una unidad estructural -NH-el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, *N*-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, *N,N*-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo.

- 5 6. El compuesto de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que es un compuesto de la fórmula (IE):

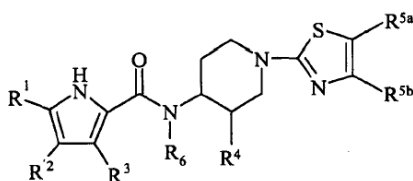


en donde:

Y es NH, N(alquilo C₁₋₄) o S;

- 10 en donde R^{5a} y R^{5b} son sustituyentes como se define para R⁵ o tomados juntos con los carbonos a los que se unen forman un anillo carbociclilo de 6 miembros sustituido por uno o dos grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se seleccionan de R⁵.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que es un compuesto de la fórmula (IF).



- 15 8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R¹ es metilo.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R² es cloro.

- 20 10. El compuesto de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R³ es cloro.

- 25 11. El compuesto de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R⁴ es un sustituyente en carbono y se selecciona de metoxi, hidroxilo, metoxicarbonilo, fluoro, alilo, propoxi, *N,N*-dimetilcarbamoilo, morfolinocarbonilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-(2-hidroxi)etilcarbamoilo, dimetilaminometilo, *N*-metil-*N*-metoxicarbamoilo, metoximetilo, metilaminometilo y carboxi.

12. El compuesto de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R⁵ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, carboxi, carbamoilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, *N*-(alquilo C₁₋₄)carbamoilo, *N*-(alcoxi C₁₋₄)carbamoilo o alcocarbonilo C₁₋₄; en donde R⁵ se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; en donde R¹² se selecciona de alcoxi C₁₋₄ o carbociclilo-R¹⁴; y R¹⁴ es un enlace directo.

- 30 13. El compuesto de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R⁶ es hidrógeno.

14. Un compuesto que es

- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxietil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- 5 ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((metilamino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- 10 ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 4-acetil-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- 15 ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2S)-2-metoxipropil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2R)-2-metoxipropil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1R, 2S)-2-fluorociclopropilo)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- 20 Ácido Cis(±)₂-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico;
- Ácido Cis(±)₂-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- 25 Ácido Cis(±)₂-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)isonicotínico;
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-benzotiazol-7-carboxílico;
- Ácido Cis(±)-2-(3-cloro-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)piperidin-1-il)-4-(metoximetil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- 30 ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-Dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- Ácido cis(±)-2-[4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-(prop-2-in-1-iloxi)piperidin-1-il]-1, 3-tiazol-5-carboxílico;
- 35 Ácido cis(±)₂-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-4-carboxílico; o
- ácido 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((2-metoxi-1-(metoximetil)etil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxílico; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un compuesto que es:

2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((2-metoxi-1-(metoximetil)etil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-carboxi-1, 3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

5 2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(((1S)-2-metoxi-1-metiletil)amino)carbonil)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de etilo; o

4-acetil-2-((3S, 4R)-4-((3, 4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1, 3-tiazol-5-carboxilato de metilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de las reivindicaciones 1-15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso como un medicamento.

15 18. El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-15 fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto anti-bacteriano en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

19. El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

20 20. El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para la inhibición de girasa de ADN bacteriano y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

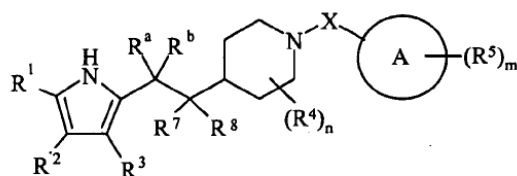
21. Un compuesto de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en la producción de un efecto anti-bacteriano en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

25 22. Un compuesto de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en la inhibición de girasa de ADN bacteriano y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

23. Un compuesto de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como lo es un humano.

30 24. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende:

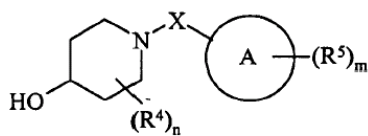
Proceso a) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-C(R^7)(R^8)-$; que convierte un compuesto de la fórmula (II):



(II)

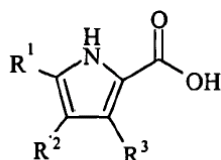
35 en donde R^a es ciano y R^b es dimetilamino o dietilamino; o R^a y R^b se seleccionan independientemente de alquiltio C₁₋₄; o R^a y R^b juntos forman 1, 3-ditianilo o 1, 3-ditiolanilo; en un compuesto de la fórmula (I);

Proceso b) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-O-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



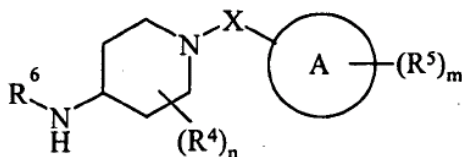
(III)

con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

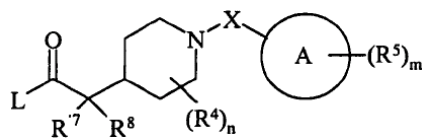
5 *Proceso c)* para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-N(R^6)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (V):



(V)

con un compuesto de la fórmula (IV) o un derivado de ácido activo del mismo;

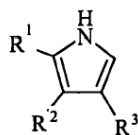
Proceso d) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-C(R^7)(R^8)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

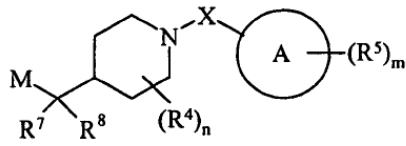
10

en donde L es un grupo desplazable; con un compuesto de la fórmula (VII):



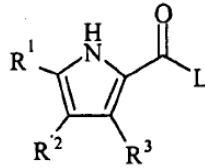
(VII)

Proceso e) para los compuestos de la fórmula (I) en donde W es $-C(R^7)(R^8)-$; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

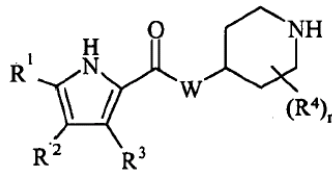
en donde M es un grupo organometálico; con un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

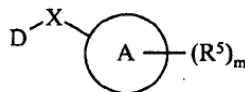
en donde L es un grupo desplazable;

- 5 *Proceso f)* hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X):



(X)

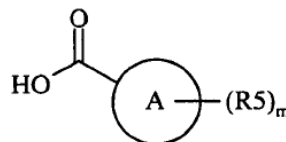
con un compuesto de la fórmula (XI):



(XI)

en donde D es un grupo desplazable;

- 10 *Proceso g)* para los compuestos de la fórmula (I) en donde X es -C(O)-; hace reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con un compuesto de la fórmula (XII):



(XII)

y después de eso si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- 15 ii) retirar cualesquier grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.