CSA005516

SUPERINTENDENCIA DE INDUS
INVENT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-1889

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS DE PIPERIDÍNICOS Y SUS USOS

SOLICITANTE: ASTRAZENENCA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 08 de Enero de 2010

P2009/000208

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-001889- -00000-0000
Fecha: 2010-01-08 16:56:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 382

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000208**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-SE-151 85 Södertälje
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1. Gregory Basarab, 2. Pamela Hill, 3. Fei Zhou
Dirección: Astrazeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltman Massachusetts 02451
Nacionalidad o Domicilio: 1, 2 y 3 Estados Unidos

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050431 Fecha Junio 11, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/152418 Fecha Diciembre 18, 2008

Cambio Título-

(6) **Título (54)** ~~**COMPUESTOS DE PIPERIDÍNICOS Y SUS USOS**~~
Derivados carboxílicos y alcoxi de 4-sustituido-2-[4-[(5-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil] amino)-piperidin sustituido-1-il]-1,3-Tiazol como inhibidores de DNA girasa y/o topoisomerasa IV y composiciones farmacéuticas de los mismos

Clasificación Internacional (51) C07D 417/08

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Junio 12, 2007	60/943,440

(9) **Comprobante de pag N .** 10- **Fecha** Enero 07 de 2010

(10) **ANEXOS**

[X]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[X]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[X]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Expediente No. 07-024.694.
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[X]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[X]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[X]	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,933
FECHA : ENERO 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-001889- -00000-0000
Fecha: 2010-01-08 16:56:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 382

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	131167820	07/01/2010	5.130,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554.000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (llegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

JORGE E. SIERRA [illegible]

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA [illegible]
Licencia [illegible]

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Mini

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besöksare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: **556011-7482**

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

Anna-Karin Östin

Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS STOCKHOLM ANNE-MARIE BONDE

0

No. 11426
The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Mr. S. Anna-Karin Jatta

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in his own official capacity

For Stockholm this 17th day of August 2007
Fee SEK 100:- PAID

Agneta Rosenlund

SIGNATURE OF Agneta Rosenlund
AND STAMP OF : Ec. MFA
SIGNATURE : Mohamed Hussein
DATE : 20-08-07

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 December 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/152418 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 417/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050431

(22) International Filing Date: 11 June 2008 (11.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/943,440 12 June 2007 (12.06.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BASARAB, Gregory** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **HILL, Pamela** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **ZHOU, Fei** [CA/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

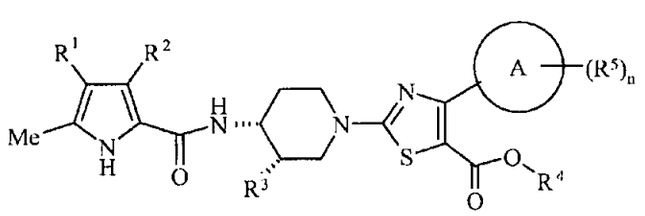
(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(54) Title: PIPERIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are described. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as medicaments and their use in the treatment ofbacterial infectionsare also described.

WO 2008/152418 A1

PIPERIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

The present invention relates to compounds which demonstrate antibacterial activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as the active ingredient, to their use as medicaments and to their use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans. In particular this invention relates to compounds useful for the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans, more particularly to the use of these compounds in the manufacture of medicaments for use in the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans.

The international microbiological community continues to express serious concern that the evolution of antibiotic resistance could result in strains against which currently available antibacterial agents will be ineffective. In general, bacterial pathogens may be classified as either Gram-positive or Gram-negative pathogens. Antibiotic compounds with effective activity against both Gram-positive and Gram-negative pathogens are generally regarded as having a broad spectrum of activity. The compounds of the present invention are regarded as effective against both Gram-positive and certain Gram-negative pathogens.

Gram-positive pathogens, for example Staphylococci, Enterococci, Streptococci and mycobacteria, are particularly important because of the development of resistant strains which are both difficult to treat and difficult to eradicate from the hospital environment once established. Examples of such strains are methicillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS), penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* and multiple resistant *Enterococcus faecium*.

The preferred clinically effective antibiotic for treatment of last resort of such resistant Gram-positive pathogens is vancomycin. Vancomycin is a glycopeptide and is associated with various toxicities, including nephrotoxicity. Furthermore, and most importantly, antibacterial resistance to vancomycin and other glycopeptides is also appearing. This resistance is increasing at a steady rate rendering these agents less and less effective in the treatment of Gram-positive pathogens. There is also now increasing resistance appearing towards agents such as β-lactams, quinolones and macrolides used for the treatment of upper respiratory tract infections, also caused by certain Gram negative strains including *H.influenzae* and *M.catarrhalis*.

Consequently, in order to overcome the threat of widespread multi-drug resistant organisms, there is an on-going need to develop new antibiotics, particularly those with either a novel mechanism of action and/or containing new pharmacophoric groups.

Deoxyribonucleic acid (DNA) gyrase is a member of the type II family of topoisomerases that control the topological state of DNA in cells (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Type II topoisomerases use the free energy from adenosine triphosphate (ATP) hydrolysis to alter the topology of DNA by introducing transient double-stranded breaks in the DNA, catalyzing strand passage through the break and resealing the DNA. DNA gyrase is an essential and conserved enzyme in bacteria and is unique among topoisomerases in its ability to introduce negative supercoils into DNA. The enzyme consists of two subunits, encoded by *gyrA* and *gyrB*, forming an A_2B_2 tetrameric complex. The A subunit of gyrase (GyrA) is involved in DNA breakage and resealing and contains a conserved tyrosine residue that forms the transient covalent link to DNA during strand passage. The B subunit (GyrB) catalyzes the hydrolysis of ATP and interacts with the A subunit to translate the free energy from hydrolysis to the conformational change in the enzyme that enables strand-passage and DNA resealing.

Another conserved and essential type II topoisomerase in bacteria, called topoisomerase IV, is primarily responsible for separating the linked closed circular bacterial chromosomes produced in replication. This enzyme is closely related to DNA gyrase and has a similar tetrameric structure formed from subunits homologous to Gyr A and to Gyr B. The overall sequence identity between gyrase and topoisomerase IV in different bacterial species is high. Therefore, compounds that target bacterial type II topoisomerases have the potential to inhibit two targets in cells, DNA gyrase and topoisomerase IV; as is the case for existing quinolone antibacterials (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

DNA gyrase is a well-validated target of antibacterials, including the quinolones and the coumarins. The quinolones (*e.g.* ciprofloxacin) are broad-spectrum antibacterials that inhibit the DNA breakage and reunion activity of the enzyme and trap the GyrA subunit covalently complexed with DNA (Drlica, K., and X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Members of this class of antibacterials also inhibit topoisomerase IV and as a result, the primary target of these compounds varies among species. Although the quinolones are successful antibacterials, resistance generated by mutations in the target (DNA gyrase and topoisomerase IV) is becoming an increasing problem in several organisms, including *S. aureus* and *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet

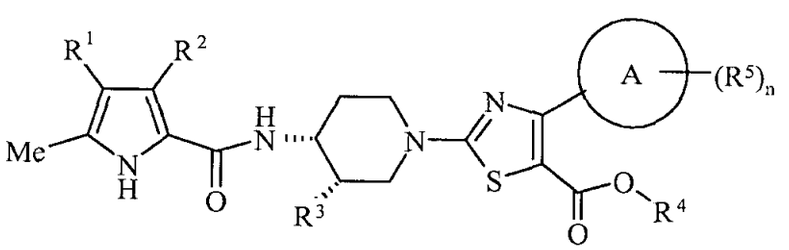
Infectious Diseases 2: 530-538). In addition, quinolones, as a chemical class, suffer from toxic side effects, including arthropathy that prevents their use in children (Lipsky, B. A. and Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Furthermore, the potential for cardiotoxicity, as predicted by prolongation of the QT_c interval, has been cited as a toxicity concern for quinolones.

There are several known natural product inhibitors of DNA gyrase that compete with ATP for binding the GyrB subunit (Maxwell, A. and Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). The coumarins are natural products isolated from *Streptomyces spp.*, examples of which are novobiocin, chlorobiocin and coumermycin A1. Although these compounds are potent inhibitors of DNA gyrase, their therapeutic utility is limited due to toxicity in eukaryotes and poor penetration in Gram-negative bacteria (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Another natural product class of compounds that targets the GyrB subunit is the cyclothialidines, which are isolated from *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. *Antibiot.* 47: 32-36). Despite potent activity against DNA gyrase, cyclothialidine is a poor antibacterial agent showing activity only against some eubacterial species (Nakada, N, 1993, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2656-2661).

Synthetic inhibitors that target the B subunit of DNA gyrase and topoisomeraseIV are known in the art. For example, coumarin-containing compounds are described in patent application number WO 99/35155, 5,6-bicyclic heteroaromatic compounds are described in patent application WO 02/060879, and pyrazole compounds are described in patent application WO 01/52845 (US 6,608,087). AstraZeneca has also published certain applications describing anti-bacterial compounds: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599 and WO2006/092608.

We have discovered a new class of compounds which are useful for inhibiting DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

According to the present invention there is provided a compound of formula **(I)**:



(I)

$\mathbf{R^1}$ is chloro or cyano;

$\mathbf{R^2}$ is hydrogen, chloro or cyano;

$\mathbf{R^3}$ is fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, propoxy, allyloxy and benzyloxy;

$\mathbf{R^4}$ is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6; and wherein if said heterocyclyl contains an –N= moiety that nitrogen may form a quaternary compound with a methyl group;

$\mathbf{R^5}$ is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, sulfo, formyl, ureido, hydroxyiminomethyl, *N*-hydroxyformamido, hydrazinocarbonyl, *N*-hydroxyethanimidoyl, amino(hydroxyimino)methyl, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkanoyloxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino, C_{1-4}alkanoylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl, *N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl, *N'*-(C_{1-4}alkyl)ureido, *N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$ureido, *N*-(C_{1-4}alkyl)-*N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl, C_{1-4}alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4}alkoxycarbonyl, C_{1-4}alkoxycarbonylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$sulphamoyl, C_{1-4}alkylsulphonylamino, C_{1-4}alkylsulphonylaminocarbonyl, *N'*-(C_{1-4}alkyl)hydrazinocarbonyl, *N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$hydrazinocarbonyl, carbocyclyl-R^7- or heterocyclyl-R^8-; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^9; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{10};

n is 0, 1, 2, or 3;

$\mathbf{R^9}$ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkanoyloxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino, C_{1-4}alkanoylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl, C_{1-4}alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4}alkoxycarbonyl, *N*-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$sulphamoyl, C_{1-4}alkylsulphonylamino, C_{1-4}alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R^{11}- or heterocyclyl-R^{12}-; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13}; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{14};

$\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{14}}$ are independently selected from C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkylsulphonyl, C_{1-4}alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein

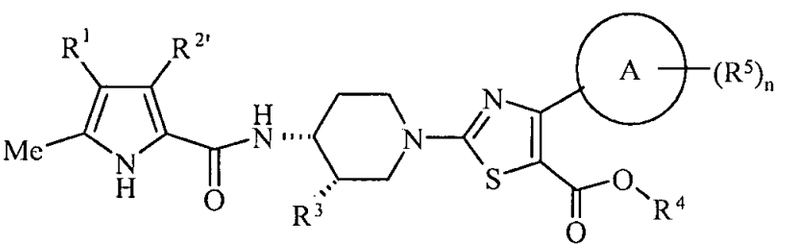
R^6, R^{10} and R^{14} may be independently optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^7, **R^8**, **R^{11}** and **R^{12}** are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{15})-, -C(O)-, -N(R^{16})C(O)-, -C(O)N(R^{17})-, -S(O)$_p$-, -SO_2N(R^{18})- or -N(R^{19})SO_2-; wherein R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} and R^{19} are independently selected from hydrogen or C_{1-4}alkyl and p is 0-2;

R^{13} and **R^{20}** are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, ethenyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, 2-trimethylsilylethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an alternative embodiment, the present invention there is provided a compound of formula **(Ia)**:



(Ia)

wherein:

R^1 is chloro or cyano;

$R^{2'}$ is hydrogen, chloro, cyano or methyl;

R^3 is fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, propoxy, allyloxy and benzyloxy;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6; and wherein if said heterocyclyl contains an –N= moiety that nitrogen may form a quaternary compound with a methyl group;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, sulfo, formyl, ureido, hydroxyiminomethyl, *N*-hydroxyformamido, hydrazinocarbonyl, *N*-hydroxyethanimidoyl, amino(hydroxyimino)methyl, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkanoyloxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino, C_{1-4}alkanoylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl, *N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl, *N'*-(C_{1-4}alkyl)ureido, *N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$ureido, *N*-(C_{1-4}alkyl)-*N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl, C_{1-4}alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4}alkoxycarbonyl, C_{1-4}alkoxycarbonylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$sulphamoyl, C_{1-4}alkylsulphonylamino, C_{1-4}alkylsulphonylaminocarbonyl, *N'*-(C_{1-4}alkyl)hydrazinocarbonyl, *N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$hydrazinocarbonyl, carbocyclyl-R^7- or heterocyclyl-R^8-; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^9; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{10};

n is 0, 1, 2, or 3;

R^9 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkanoyloxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino, C_{1-4}alkanoylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl, C_{1-4}alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4}alkoxycarbonyl, *N*-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$sulphamoyl, C_{1-4}alkylsulphonylamino, C_{1-4}alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R^{11}- or heterocyclyl-R^{12}-; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13}; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{14};

R^6, **R^{10}** and **R^{14}** are independently selected from C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkylsulphonyl, C_{1-4}alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^6, R^{10} and R^{14} may be independently optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^7, **R^8**, **R^{11}** and **R^{12}** are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{15})-, -C(O)-, -N(R^{16})C(O)-, -C(O)N(R^{17})-, -S(O)$_p$-, -SO$_2$N(R^{18})- or -N(R^{19})SO$_2$-; wherein R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} and R^{19} are independently selected from hydrogen or C_{1-4}alkyl and p is 0-2;

R^{13} and **R^{20}** are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, ethenyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, 2-trimethylsilylethoxy, acetyl, acetoxy,

methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this specification the term alkyl includes both straight and branched chain alkyl groups. For example, "C_{1-4}alkyl" includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. However references to individual alkyl groups such as propyl are specific for the straight chain version only. An analogous convention applies to other generic terms.

Where optional substituents are chosen from one or more groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). In one aspect of the invention a "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)-and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. In a further aspect of the invention a "heterocyclyl" is an unsaturated, carbon-linked, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen. Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. Further examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are imidazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyrazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyridyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl and thiazolyl.

A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 atoms; wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-. Particularly "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values for "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl. A particular example of "carbocyclyl" is phenyl.

An example of "C_{1-4}alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C_{1-4}alkoxycarbonyl" are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C_{1-4}alkoxycarbonylamino" are methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, *n*- and *t*-butoxycarbonylamino. Examples of "C_{1-4}alkoxy" are methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C_{1-4}alkanoylamino" are formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C_{1-4}alkyl$S(O)_a$ wherein a is 0 to 2" are methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C_{1-4}alkanoyl" are propionyl and acetyl. Examples of "*N*-(C_{1-4}alkyl)amino" are methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino" are di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C_{2-4}alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C_{2-4}alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "*N*-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl" are methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl" are dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl" are methoxyaminocarbonyl and isopropoxyaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C_{1-4}alkyl)-*N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl" are *N*-methyl-*N*-methoxyaminocarbonyl and *N*-methyl-*N*-ethoxyaminocarbonyl. Examples of "*N'*-(C_{1-4}alkyl)ureido" are *N'*-methylureido and *N'*-isopropylureido. Examples of "*N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$ureido" are *N'N'*-dimethylureido and *N'*-methyl-*N'*-isopropylureido. Examples of "*N'*-(C_{1-4}alkyl)hydrazinocarbonyl" are *N'*-methylhydrazinocarbonyl and *N'*-isopropylhydrazinocarbonyl. Examples of "*N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$hydrazinocarbonyl" are *N'N'*-dimethylhydrazinocarbonyl and *N'*-methyl-*N'*-isopropylhydrazinocarbonyl. Examples of "C_{1-4}alkylsulphonylamino" are methylsulphonylamino, isopropylsulphonylamino and *t*-butylsulphonylamino. Examples of "C_{1-4}alkylsulphonylaminocarbonyl" are methylsulphonylaminocarbonyl, isopropylsulphonylaminocarbonyl and

t-butylsulphonylaminocarbonyl. Examples of "C_{1-4}alkylsulphonyl" are methylsulphonyl, isopropylsulphonyl and *t*-butylsulphonyl.

A compound of formula **(I)** or **(Ia)** may form stable acid or basic salts, and in such cases administration of a compound as a salt may be appropriate, and pharmaceutically acceptable salts may be made by conventional methods such as those described following.

Suitable pharmaceutically-acceptable salts include acid addition salts such as methanesulfonate, tosylate, α-glycerophosphate. fumarate, hydrochloride, citrate, maleate, tartrate and hydrobromide. Also suitable are salts formed with phosphoric and sulfuric acid. In another aspect suitable salts are base salts such as an alkali metal salt for example sodium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, an organic amine salt for example triethylamine, morpholine, *N*-methylpiperidine, *N*-ethylpiperidine, procaine, dibenzylamine, *N,N*-dibenzylethylamine, tris-(2-hydroxyethyl)amine, *N*-methyl d-glucamine and amino acids such as lysine. There may be more than one cation or anion depending on the number of charged functions and the valency of the cations or anions. In one aspect of the invention the pharmaceutically-acceptable salt is the sodium salt.

However, to facilitate isolation of the salt during preparation, salts which are less soluble in the chosen solvent may be utilised whether pharmaceutically-acceptable or not.

Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula **(I)** or **(Ia)** or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which inhibits DNA gyrase and / or topoisomerase IV and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilised within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms and it is to be understood that the specification encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein. The same applies to compound names.

It will be appreciated by those skilled in the art that in addition to the two asymmetric carbons drawn in formula **(I)** or **(Ia)**, compounds of formula **(I)** or **(Ia)** may contain additional asymmetrically substituted carbon(s) and sulphur atom(s), and accordingly may exist in, and be isolated in, as far as those additional asymmetrically substituted carbon(s) and sulphur atom(s) are concerned, optically-active and racemic forms at those positions. It is to be understood that the present invention encompasses any racemic, optically-active, polymorphic

or stereoisomeric form, or mixtures thereof, at any additional asymmetrically substituted carbon(s) and sulphur atom(s), which possesses properties useful in the inhibition of DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

Optically-active forms may be prepared by procedures known in the art for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active starting materials, by chiral synthesis, by enzymatic resolution, by biotransformation, or by chromatographic separation using a chiral stationary phase.

Some compounds may exhibit polymorphism. It is to be understood that the present invention encompasses any polymorphic form, or mixtures thereof, which form possesses properties useful in the inhibition of DNA gyrase and / or topoisomerase IV

It is also to be understood that certain compounds of the formula **(I)** or **(Ia)** and salts thereof can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which inhibit DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

There follow particular and suitable values for certain substituents and groups referred to in this specification. These values may be used where appropriate with any of the definitions and embodiments disclosed hereinbefore, or hereinafter. For the avoidance of doubt each stated species represents a particular and independent aspect of this invention.

R^1 is chloro.

R^1 is cyano;

R^2 is hydrogen.

R^2 is chloro

R^2 is cyano.

R^2 is hydrogen or chloro.

$R^{2'}$ is hydrogen.

$R^{2'}$ is chloro

$R^{2'}$ is cyano.

$R^{2'}$ is hydrogen or chloro.

R^3 is fluoro.

R^3 is methyl.

R^3 is methoxy.

R^3 is ethoxy.

R^3 is propoxy.

R^3 is allyloxy.

R^3 is benzyloxy.

R^3 is fluoro or methoxy.

R^4 is hydrogen.

R^4 is C_{1-4}alkyl.

R^4 is hydrogen, methyl or ethyl.

R^4 is methyl or ethyl.

R^4 is methyl.

R^4 is ethyl.

Ring A is carbocyclyl.

Ring A is heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6; and wherein if said heterocyclyl contains an –N= moiety that nitrogen may form a quaternary compound with a methyl group; wherein:

R^6 is C_{1-4}alkyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20}; and

R^{20} is selected from methoxy or 2-trimethylsilylethoxy.

Ring A is heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6; and wherein if said heterocyclyl contains an –N= moiety that nitrogen may form a quaternary compound with a methyl group; wherein:

R^6 is C_{1-4}alkyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20}; and

R^{20} is selected from methoxy or ethoxy.

Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group; wherein

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20}; and

R^{20} is selected from methoxy or 2-trimethylsilylethoxy.

Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group; wherein

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20}; and

R^{20} is selected from methoxy or ethoxy.

Ring A is 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl, 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl, 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3-dimethylimidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 2-pyridyl, benzothiazol-2-yl, isoxazol-5-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, thiazol-2-yl or thiazol-4-yl.

Ring A is 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl.

Ring A is 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl.

Ring A is 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl.

Ring A is 1,2,4-oxadiazol-5-yl.

Ring A is 1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Ring A is 1,3-dimethylimidazol-2-yl.

Ring A is 1H-imidazol-2-yl.

Ring A is 1-methylimidazol-4-yl.

Ring A is 2H-pyrazol-3-yl.

Ring A is 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl.

Ring A is 2-pyridyl.

Ring A is benzothiazol-2-yl.

Ring A is isoxazol-5-yl.

Ring A is pyrazin-2-yl.

Ring A is pyrimidin-2-yl.

Ring A is pyrimidin-4-yl.

Ring A is thiazol-2-yl.

Ring A is thiazol-4-yl.

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino or *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino.

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, methyl, methoxy, methylamio or dimethylamino.

n is 0-2.

n is 0.

n is 1

n is 2.

Ring A, R^5 and n together form 1H-imidazol-2-yl, 2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl, 2-pyridyl, 2H-pyrazol-3-yl, pyrimidin-4-yl, isoxazol-5-yl, 1-methylimidazol-4-yl, pyrazin-2-yl, 2-aminothiazol-4-yl, 2-dimethylaminothiazol-4-yl, 2-methylaminothiazol-4-yl, 1,3-dimethylimidazol-2-yl, 1,4,5-trimethylimidazol-2-yl, 4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, benzothiazol-2-yl, 4-methoxypyrimidin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl, 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl, 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl, thiazol-2-yl, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl or 1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form R^5 and n together form 1H-imidazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl.

Ring A, R^5 and n together form 2-pyridyl.

Ring A, R^5 and n together form 2H-pyrazol-3-yl.

Ring A, R^5 and n together form pyrimidin-4-yl.

Ring A, R^5 and n together form isoxazol-5-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1-methylimidazol-4-yl.

Ring A, R^5 and n together form pyrazin-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 2-aminothiazol-4-yl.

Ring A, R^5 and n together form 2-dimethylaminothiazol-4-yl.

Ring A, R^5 and n together form 2-methylaminothiazol-4-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1,3-dimethylimidazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1,4,5-trimethylimidazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

Ring A, R^5 and n together form benzothiazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 4-methoxypyrimidin-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form pyrimidin-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1-methylimidazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form thiazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl.

Ring A, R^5 and n together form 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Ring A, R^5 and n together form 1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** (as depicted above) wherein:

R^1 is chloro or cyano;

R^2 is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group;

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^{20} is selected from methoxy or 2-trimethylsilylethoxy;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino or *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino; and

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** (as depicted above) wherein:

R^1 is chloro or cyano;

R^2 is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group;

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^{20} is selected from methoxy or ethoxy;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino or *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino; and

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** (as depicted above) wherein:

R^1 is chloro or cyano;

R^2 is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen, methyl or ethyl;

Ring A is 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl, 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl, 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3-dimethylimidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 2-pyridyl, benzothiazol-2-yl, isoxazol-5-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, thiazol-2-yl or thiazol-4-yl;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, methyl, methoxy, methylamio or dimethylamino;

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** (as depicted above) wherein:

R^1 and R^2 are chloro;

R^3 is methoxy;

R^4 is hydrogen;

Ring A is 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl or pyrimidin-2-yl;

n is 0;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(Ia)** (as depicted above) wherein:

R^1 is chloro or cyano;

$R^{2'}$ is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group;

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^{20} is selected from methoxy or 2-trimethylsilylethoxy;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino or *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino; and

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(Ia)** (as depicted above) wherein:

R^1 is chloro or cyano;

$R^{2'}$ is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group;

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^{20} is selected from methoxy or ethoxy;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino or *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino; and

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(Ia)** (as depicted above) wherein:

R^1 is chloro or cyano;

$R^{2'}$ is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen, methyl or ethyl;

Ring A is 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl, 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl, 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3-dimethylimidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 2-pyridyl, benzothiazol-2-yl, isoxazol-5-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, thiazol-2-yl or thiazol-4-yl;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, methyl, methoxy, methylamio or dimethylamino;

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(Ia)** (as depicted above) wherein:

R^1 and $R^{2'}$ are chloro;

R^3 is methoxy;

R^4 is hydrogen;

Ring A is 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl or pyrimidin-2-yl;

n is 0;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

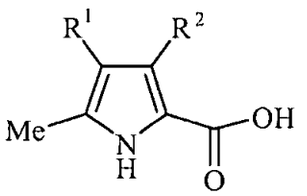
Particular compounds of the invention are the compounds of the Examples, each of which provides a further independent aspect of the invention. In further aspects, the present invention also comprises any two or more compounds of the Examples.

In one embodiment of the invention are provided compounds of formula **(I)** or **(Ia)**, in an alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of compounds of formula **(I)** or **(Ia)**.

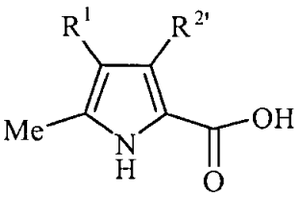
In a further aspect the present invention provides a process for preparing a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Thus, the present invention also provides that the compounds of the formula **(I)** or **(Ia)** and pharmaceutically-acceptable salts thereof, can be prepared by a process as follows (wherein the variables are as defined above unless otherwise stated):

Process a) reacting a compound of formula **(II)** or **(II')**:

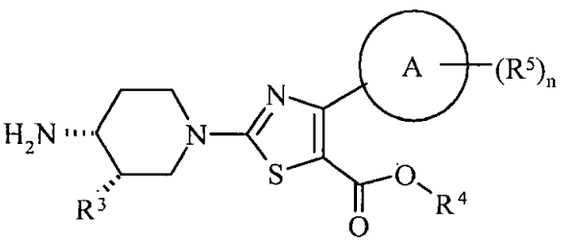


(II)



(II')

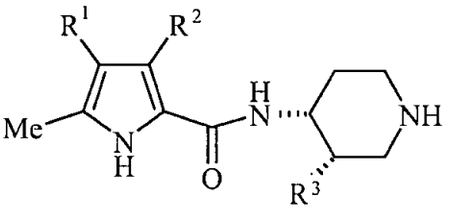
or an activated acid derivative thereof; with a compound of formula **(III)**:



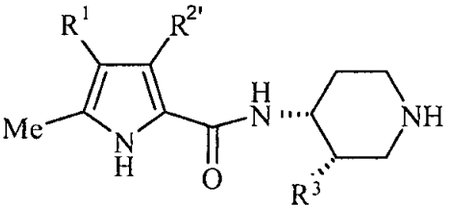
(III)

or

Process b) reacting a compound of formula **(IV)** or **(IV')**:

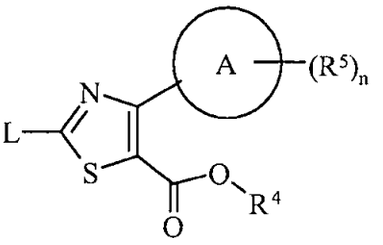


(IV)



(IV')

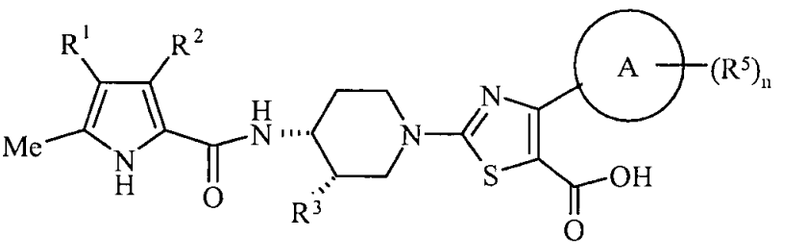
with a compound of formula **(V)**:



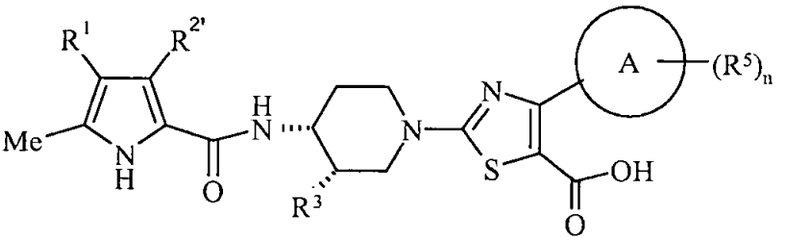
(V)

wherein L is a displaceable group; or

Process c) for compounds of formula **(I)** or **(Ia)** wherein R^4 is C_{1-4}alkyl; reacting a compound of formula **(I)** or **(Ia)** which is a compound of formula **(VI)** or **(VI')**:



(VI)



(VI')

with a compound of formula **(VII)**:

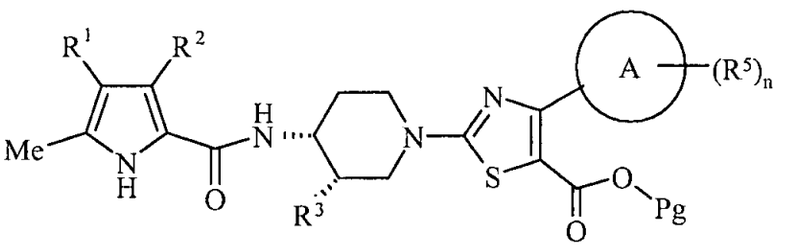
R^{4a}-OH

(VII)

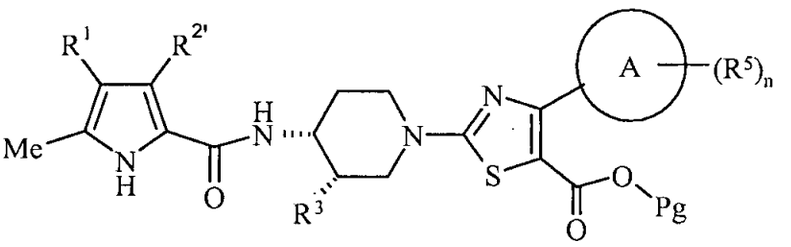
wherein R^{4a} is C_{1-4}alkyl;

or

Process d) for compounds of formula **(I)** or **(Ia)** wherein R^4 is hydrogen; deprotecting a compound of formula **(VIII)** or **(VIII')**:



(VIII)



(VIII')

wherein Pg is a carboxylic acid protecting group;

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula **(I)** or **(Ia)** into another compound of the formula **(I)** or **(Ia)**;

ii) removing any protecting groups;

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt; and/or

iv) chirally purifying the compound of formula **(I)** or **(Ia)**.

L is a displaceable group. Suitable values for L include halo, for example chloro and bromo, pentafluorophenoxy and 2,5-oxopyrrolidin-1-yloxy.

Pg is a carboxylic acid protecting group. Suitable values for Pg are defined herein below.

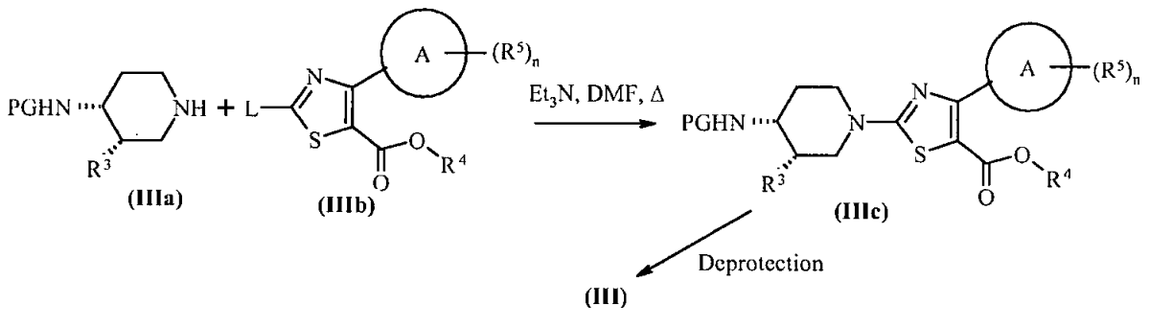
Specific reaction conditions for the above reaction are as follows.

Process a) Compounds of formula **(II)** or **(II')** and **(III)** may be coupled together in the presence of a suitable coupling reagent. Standard peptide coupling reagents known in the art

can be employed as suitable coupling reagents, or for example carbonyldiimidazole and dicyclohexyl-carbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran and dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

Suitable activated acid derivatives include acid halides, for example acid chlorides, and active esters, for example pentafluorophenyl esters. The reaction of these types of compounds with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

Compounds of formula **(III)** may be prepared according to *Scheme 1*:



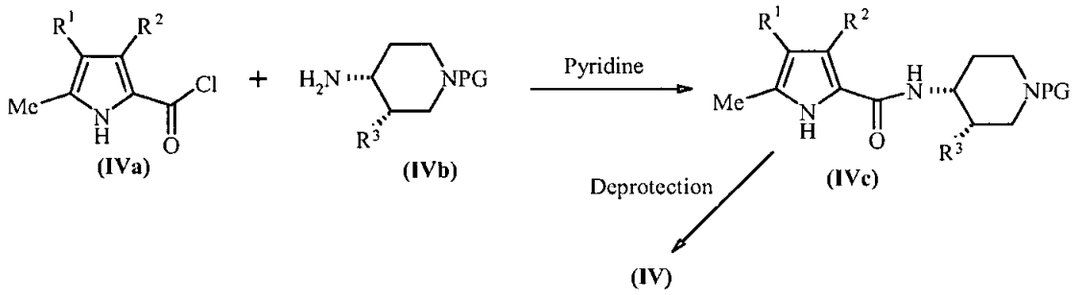
Scheme 1

wherein PG is a nitrogen protecting group such as those defined herein below; and L is a displaceable group such as those defined herein above.

Compounds of formula **(II)** or **(II')** are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process b) Compounds of formula **(IV)** or **(IV')** and **(V)** in a suitable solvent such as dimethylformamide or N-methylpyrrolindine and optionally in the presence of a base such as triethylamine or diisopropylamine are heated together at a temperature range between 50 to 100 °C.

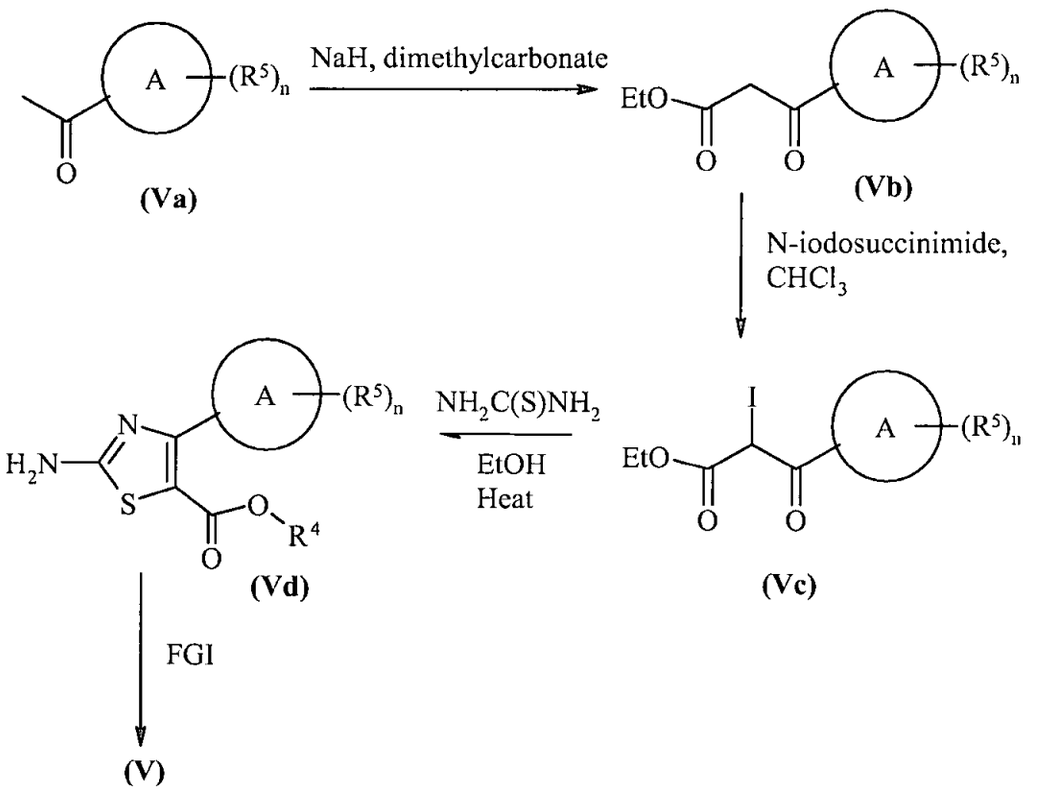
Compounds of formula **(IV)** may be prepared according to *Scheme 2*:



Scheme 2

wherein PG is a nitrogen protecting group such as those defined herein below. Compounds of formula **(IV')** can be prepared by an analogous procedure.

Compounds of formula **(V)** may be prepared according to *Scheme 3*:



Scheme 3

Wherein FGI is functional group interconversion of the NH_2 group to the required "L".

Process c) Compounds of formula **(VI)** or **(VI')** and **(VII)** in a suitable solvent such as methanol, ethanol, or tetrahydrofuran in the presence of a base such as sodium hydroxide, lithium hydroxide, or barium hydroxide are reacted at a temperature range of 25 to 100 °C.

Compounds of formula **(VI)** or **(VI')** may be prepared by a suitable modification of the reactions described herein to make a compound of formula **(I)** or **(Ia)** wherein R^4 is hydrogen.

Compounds of formula **(VII)** are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process d) Suitable deprotection conditions are described hereinbelow.

Compounds of formula **(VIII)** or **(VIII')** may be prepared by a suitable modification of the reactions described herein to make a compound of formula **(I)** or **(Ia)**.

The formation of a pharmaceutically-acceptable salt is within the skill of an ordinary organic chemist using standard techniques.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. The reagents used to introduce such ring substituents are either commercially available or are made by processes known in the art.

Introduction of substituents into a ring may convert one compound of the formula **(I)** or **(Ia)** into another compound of the formula **(I)** or **(Ia)**. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents, oxidation of substituents, esterification of substituents, amidation of substituents, formation of heteroaryl rings. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of alkoxides, diazotization reactions followed by introduction of thiol group, alcohol group, halogen group. Examples of modifications include; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

The skilled organic chemist will be able to use and adapt the information contained and referenced within the above references, and accompanying Examples therein and also the Examples herein, to obtain necessary starting materials, and products. If not commercially available, the necessary starting materials for the procedures such as those described above may be made by procedures which are selected from standard organic chemical techniques, techniques which are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques which are analogous to the above described procedure or the procedures described in the examples. It is noted that many of the starting materials for synthetic methods as described above are commercially available and/or widely reported in the scientific literature, or could be made from commercially available compounds using adaptations of processes reported in the scientific literature. The reader is further referred to Advanced Organic

Chemistry, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons 1992, for general guidance on reaction conditions and reagents.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in compounds. The instances where protection is necessary or desirable are known to those skilled in the art, as are suitable methods for such protection. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991).

Examples of a suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, a silyl group such as trimethylsilyl or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively a silyl group such as trimethylsilyl may be removed, for example, by fluoride or by aqueous acid; or an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for an amino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by

treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine or 2-hydroxyethylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or for example, an allyl group which may be removed, for example, by use of a palladium catalyst such as palladium acetate.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art, or they may be removed during a later reaction step or work-up.

Optically active forms of a compound of the invention may be obtained by carrying out one of the above procedures using an optically active starting material (formed, for example, by asymmetric induction of a suitable reaction step), or by resolution of a racemic form of the compound or intermediate using a standard procedure, or by chromatographic separation of diastereoisomers (when produced). Enzymatic techniques may also be useful for the preparation of optically active compounds and/or intermediates.

Similarly, when a pure regioisomer of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure regioisomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the regioisomers or intermediates using a standard procedure.

Enzyme Potency Testing Methods

E.coli GyrB ATPase Inhibition Activity: Compounds can be tested for inhibition of *E. coli* GyrB ATPase activity using an ammonium molybdate/malachite green-based phosphate detection assay (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Assays can be performed in multiwell plates in 30µl reactions containing: 50 mM Hepes buffer pH 7.5, 75 mM ammonium acetate, 8.0 mM magnesium chloride, 0.5 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 5% glycerol, 1 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 200 nM bovine serum albumin, 1.6 µg/ml sheared salmon sperm DNA, 400 pM *E. coli* GyrA, 400 pM *E. coli* GyrB, 250 µM ATP, and compound in dimethylsulfoxide. Reactions can be quenched with 30 µl of ammonium molybdate/malachite green detection reagent containing 1.2 mM malachite green hydrochloride, 8.5 mM ammonium molybdate tetrahydrate, and 1 M hydrochloric acid.

Plates can be read in an absorbance plate reader at 650 nm and percent inhibition values are calculated using dimethylsulfoxide (2%)-containing reactions as 0% inhibition and EDTA-containing (2.4 μM) reactions as 100% inhibition controls. An IC_{50} measurement of compound potency for each compound can be determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

E. coli Topoisomerase IV ATPase Inhibition Activity: Compounds can be tested for inhibition of *E. coli* topoisomerase IV ATPase activity as described above for *E. coli* GyrB except the 30μl reactions contained the following: 20 mM TRIS buffer pH 8, 50 mM ammonium acetate, 8 mM magnesium chloride, 5% glycerol, 5 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 0.005% Brij-35, 5 μg/ml sheared salmon sperm DNA, 500 pM *E. coli* ParC, 500 pM *E. coli* ParE, 160 μM ATP, and compound in dimethylsulfoxide. An IC_{50} measurement of compound potency for each compound can be determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

Compounds of the invention were tested in an assay substantially similar to the assay described above for measuring the inhibition of *E.coli* GyrB ATPase and *E. coli* Topoisomerase IV ATPase. In general, the compounds of the invention have IC_{50} values of <200μg/ml in one or both assays.

S. aureus GyrB ATPase Inhibition Activity: Compounds may be tested for inhibition of *S. aureus* GyrB ATPase activity using an ammonium molybdate/malachite green-based phosphate detection assay (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Assays can be performed in multiwell plates in 30μl reactions containing: 50 mM Hepes buffer pH 7.5, 75 mM ammonium acetate, 8.0 mM magnesium chloride, 0.5 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 5% glycerol, 1.0 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 200 nM bovine serum albumin, 1.0 μg/ml sheared salmon sperm DNA, 250 pM *E. coli* GyrA, 250 pM *S. aureus* GyrB, 250 μM ATP, and compound in dimethylsulfoxide. Reactions can be quenched with 30 μl of ammonium molybdate/malachite green detection reagent containing 1.2 mM malachite green hydrochloride, 8.5 mM ammonium molybdate tetrahydrate, and 1 M hydrochloric acid. Plates can be read in an absorbance plate reader at 650 nm and percent inhibition values can be calculated using dimethylsulfoxide (2%)-containing reactions as 0% inhibition and EDTA-containing (2.4 μM) reactions as 100% inhibition controls. An IC_{50}

measurement of compound potency for each compound can be determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

Compounds of the invention were tested in an assay substantially similar to the assay described above for measuring the inhibition of *S. aureus* GyrB ATPase. Percent inhibition of *S. aureus* GyrB ATPase at a compound concentration of 1 μM (unless otherwise noted) is disclosed in the following table:

Compound #	% Inhibition
1	99.2
2	101.0
3	98.6
4	97.7
5	99.4
6	99.9
7	97.1
8	105.9
9	102.1
10	101.3
11	92.0
12	104.9
13	100.7
14	98.3
15	100.7
16	100.5
17	97.7
18	100.6
19	101.9
20	98.6
21	99.1
22	101.0
23	100.4

24	65.9
25	98.3
26	97.4
27	99.9
28	87.1
29	101.0
30	101.8
31	99.3
32	99.9
33	101.3
34	99.6
35	96.6
36	99.6
37	101.0
38	97.3
39	100.7
40	100.7
41	103.7
42	99.9
43	102.0
44	99.6
45	100.3
46	101.5
47	100.6
48	100.2
49	112.5
50	97.0
51	No data available
52	101.1
53	100.4
54	97.8
55	97.9

56	93.9
57	No data available
58	99.5
59	100.0
60	103.6
61	94.7
62	99.9
63	99.8
64	96.2
65	98.3
66	100.6
67	75.2
68	97.0
69	100.1
70	99.5
71	101.1
72	101.2
73	99.9
74	100.5
75	93.1
76	99.2
77	100.4
78	100.8
79	100.7
80	99.7
81	100.5
82	102.9
83	102.0
84	102.7
85	102.1
86	99.9
87	71.0

88	No data available
89	No data available
90	100.7
91	96.5
92	100.3
93	99.3
94	106.2
95	No data available
96	90.2
97	91.5
98	84.4
99	101.9
100	111.7
101	93.1
102	81.4
103	85.7
104	86.4
105	103.3
106	100.9
107	No data available
108	86.6
109	101.0
110	No data available
111	104.9
112	81.1
113	92.9
114	82.9
115	87.5
116	101.1
117	108.5
118	92.1
119	79.4

120	103.5
121	103.2
122	102.9
123	103.5
124	103.7
125	103.4
126	No data available
127	No data available
128	No data available
129	No data available
130	No data available
131	No data available
132	No data available
133	No data available
134	No data available
135	No data available
136	No data available
137	No data available
138	No data available
139	No data available
140	No data available
141	116.0
142	No data available
143	98.8
144	113.9
145	112.6
146	115.9
147	No data available
148	99.9
149	103.3
150	101.6
151	114.8

152	No data available
153	98.6
154	112.0
155	109.6
156	No data available
157	No data available
158	No data available
159	31.0
160	4.5
161	14.0*
162	No data available
163	No data available
164	No data available
165	No data available
166	No data available
167	No data available
168	No data available
169	No data available
170	No data available
171	No data available
172	No data available
173	No data available

*Note: Compound was tested at a concentration of 5 μM.

Bacterial Susceptibility Testing Methods

Compounds may be tested for antimicrobial activity by susceptibility testing in liquid media. Compounds may be dissolved in dimethylsulfoxide and tested in 10 doubling dilutions in the susceptibility assays. The organisms used in the assay may be grown overnight on suitable agar media and then suspended in a liquid medium appropriate for the growth of the organism. The suspension can be a 0.5 McFarland and a further 1 in 10 dilution can be made into the same liquid medium to prepare the final organism suspension in 100 μL. Plates can be incubated under appropriate conditions at 37 °C for 24 hrs prior to reading. The Minimum

Inhibitory Concentration (MIC) may be determined as the lowest drug concentration able to reduce growth by 80% or more.

In an assay comparable to the above, Example 11 had an MIC of 0.06 μg/ml against *Streptococcus pneumoniae*.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of the formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have found that compounds of the present invention inhibit bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention the compounds of the invention inhibit bacterial DNA gyrase and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention, the compounds of the invention inhibit topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention the compounds of the invention inhibit both DNA gyrase and topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects.

It is expected that the compounds of the present invention will be useful in treating bacterial infections. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a gynecological infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a respiratory tract infection (RTI). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a sexually transmitted disease. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a urinary tract infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute otitis media . In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute sinusitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by drug resistant bacteria. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to catheter-related sepsis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to chancroid. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to chlamydia. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to community-acquired pneumoniae (CAP). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to complicated skin and skin structure infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to uncomplicated skin and skin structure infection. In one aspect of the invention "infection" or

"bacterial infection" refers to endocarditis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to febrile neutropenia. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to gonococcal cervicitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to gonococcal urethritis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to hospital-acquired pneumonia (HAP). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to osteomyelitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to sepsis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to syphilis.

In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter baumanii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter haemolyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter junii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter johnsonii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter lwoffi*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides bivius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides fragilis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Burkholderia cepacia*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Campylobacter jejuni*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia urealyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydophila pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Clostridium difficili*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter aerogenes*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter cloacae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus faecalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus faecium*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Escherichia coli*. In one aspect of the invention an "infection"

or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Gardnerella vaginalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Haemophilus parainfluenzae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Haemophilus influenzae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Helicobacter pylori*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Legionella pneumophila*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Moraxella catarrhalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Morganella morganii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Mycoplasma pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus magnus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus micros*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus anaerobius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus prevotii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus tetradius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus vaginalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Proteus mirabilis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Quinolone-Resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Quinolone-Resistant *Staphylococcus epidermis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella typhi*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella paratyphi*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella enteritidis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella typhimurium*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Serratia marcescens*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Staphylococcus epidermidis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Streptoccocus agalactiae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Streptococcus agalactiae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Streptococcus pyogenes*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus epidermis*.

In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Acinetobacter spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Bacteroides spp.. In one aspect of the

invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Burkholderia spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Campylobacter spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Chlamydia spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Chlamydophila spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Clostridium spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Enterobacter spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Enterococcus spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Escherichia spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Gardnerella spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Haemophilus spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Helicobacter spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Klebsiella spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Legionella spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Moraxella spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Morganella spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Mycoplasma spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Neisseria spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Peptostreptococcus spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Proteus spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Pseudomonas spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Salmonella spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Serratia spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Staphylococcus spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Streptoccocus spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Stenotrophomonas spp.. In

one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Ureaplasma spp.. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by aerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by obligate anaerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by facultative anaerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-positive bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-negative bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-variable bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by atypical respiratory pathogens.

According to a further feature of the present invention there is provided a method for producing an antibacterial effect in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further feature of the invention there is provided a method for inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula **(I)** or **(Ia)** or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a method of treating a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula **(I)** or **(Ia)** or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a method of treating a bacterial infection selected from a gynecological infection, a respiratory tract infection (RTI), a sexually transmitted disease, a urinary tract infection, acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB), acute otitis media , acute sinusitis, an infection caused by drug resistant bacteria, catheter-related sepsis, chancroid, chlamydia, community-acquired pneumoniae (CAP), complicated skin and skin structure infection, uncomplicated skin and skin structure infection, endocarditis, febrile neutropenia, gonococcal cervicitis, gonococcal urethritis, hospital-acquired pneumonia (HAP), osteomyelitis, sepsis and /or syphilis in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to

said animal an effective amount of a compound of formula **(I)** or **(Ia)** or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

A further feature of the present invention is a compound of formula **(I)** or **(Ia)** and pharmaceutically acceptable salts thereof for use as a medicament. Suitably the medicament is an antibacterial agent.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection selected from a gynecological infection, a respiratory tract infection (RTI), a sexually transmitted disease, a urinary tract infection, acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB), acute otitis media , acute sinusitis, an infection caused by drug resistant bacteria, catheter-related sepsis, chancroid, chlamydia, community-acquired pneumoniae (CAP), complicated skin and skin structure infection, uncomplicated skin and skin structure infection, endocarditis, febrile neutropenia, gonococcal cervicitis, gonococcal urethritis, hospital-acquired pneumonia (HAP), osteomyelitis, sepsis and / or syphilis in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in inhibition of

bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a bacterial infection selected from a gynecological infection, a respiratory tract infection (RTI), a sexually transmitted disease, a urinary tract infection, acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB), acute otitis media , acute sinusitis, an infection caused by drug resistant bacteria, catheter-related sepsis, chancroid, chlamydia, community-acquired pneumoniae (CAP), complicated skin and skin structure infection, uncomplicated skin and skin structure infection, endocarditis, febrile neutropenia, gonococcal cervicitis, gonococcal urethritis, hospital-acquired pneumonia (HAP), osteomyelitis, sepsis and / or syphilis in a warm-blooded animal such as a human being.

In order to use a compound of the formula **(I)** or **(Ia)** or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, for the therapeutic (including prophylactic) treatment of mammals including humans, in particular in treating infection, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula **(I)** or **(Ia)** or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula **(I)** or **(Ia)** as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in producing an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal, such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula **(I)** or **(Ia)** as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal, such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula **(I)** or **(Ia)** as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula **(I)** or **(Ia)** as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in the treatment of a gynecological infection, a respiratory tract infection (RTI), a sexually transmitted disease, a urinary tract infection, acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB), acute otitis media , acute sinusitis, an infection caused by drug resistant bacteria, catheter-related sepsis, chancroid, chlamydia, community-acquired pneumoniae (CAP), complicated skin and skin structure infection, uncomplicated skin and skin structure infection, endocarditis, febrile neutropenia, gonococcal cervicitis, gonococcal urethritis, hospital-acquired pneumonia (HAP), osteomyelitis, sepsis and/or syphilis in a warm-blooded animal, such as a human being.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as

ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting

agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from

about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. In one aspect of the invention a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

In addition to its use in therapeutic medicine, compounds of formula **(I)** or **(Ia)** and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of in-vitro and in-vi*vo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of DNA gyrase and / or topoisomerase IV in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In the above other, pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and particular embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Combinations

The compounds of the invention described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the beneficial effect of the combination. Suitable classes and substances may be selected from one or more of the following:

i) other antibacterial agents for example macrolides e.g. erythromycin, azithromycin or clarithromycin; quinolones e.g. ciprofloxacin or levofloxacin; ß-lactams e.g. penicillins e.g. amoxicillin or piperacillin; cephalosporins e.g. ceftriaxone or ceftazidime; carbapenems, e.g. meropenem or imipenem etc; aminoglycosides e.g. gentamicin or tobramycin; or oxazolidinones; and/or

ii) anti-infective agents for example, an antifungal triazole e.g. or amphotericin; and/or
iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or
iv) efflux pump inhibitors.

Therefore, in a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula **(I)** or **(Ia)**, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a chemotherapeutic agent selected from:
i) one or more additional antibacterial agents; and/or
ii) one or more anti-infective agents; and/or
iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or
iv) one or more efflux pump inhibitors.

Examples

The invention is now illustrated but not limited by the following Examples in which unless otherwise stated :-

(i) evaporations were carried out by rotary evaporation in-vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;

(ii) operations were generally carried out at ambient temperature, that is typically in the range 18-26 °C and without exclusion of air unless otherwise stated, or unless the skilled person would otherwise work under an inert atmosphere;

(iii) column chromatography (by the flash procedure) was used to purify compounds and was performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) unless otherwise stated;

(iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;

(v) the structure of the end-products of the invention were generally confirmed by NMR and mass spectral techniques; proton magnetic resonance spectra is quoted and was generally determined in DMSO-d_6 unless otherwise stated using a Bruker DRX-300 spectrometer operating at a field strength of 300 MHz. Chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethysilane as an internal standard (δ scale) and peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; AB or dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; dm, doublet of multiplets; t, triplet, m, multiplet; br, broad;

(vi) fast-atom bombardment (FAB) mass spectral data were generally obtained using a Platform spectrometer (supplied by Micromass) run in electrospray and, where appropriate,

either positive ion data or negative ion data were collected or using Agilent 1100series LC/MSD equipped with Sedex 75ELSD, run in atmospheric pressure chemical ionisation mode and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected; mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ES); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported;

(vii) each intermediate was generally purified to the standard required for the subsequent stage and was characterised in sufficient detail to confirm that the assigned structure was correct; purity was assessed by high pressure liquid chromatography, thin layer chromatography, or NMR and identity was determined by infra-red spectroscopy (IR), mass spectroscopy or NMR spectroscopy as appropriate;

(vii) the following abbreviations may be used:

DMF is *N,N*-dimethylformamide;

SM is starting material;

DMSO is dimethylsulfoxide;

$CDCl_3$ is deuterated chloroform;

MS is mass spectroscopy;

EtOAc is ethyl acetate;

THF is tetrahydrofuran;

MeOH is methanol;

TFA is trifluoroacetic acid;

EtOH is ethanol;

DCM is dichloromethane;

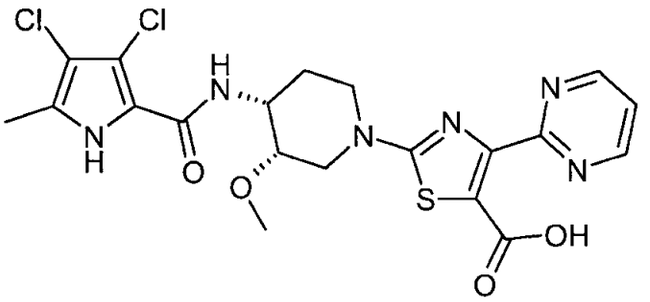
HATU is N-[(dimethylamino)-1H,2,3-triazolo[4,5-b-]pyridin-1-ylmethylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide;

DIEA is diisopropyl ethyl amine; and

(viii) temperatures are quoted as °C.

Example 1

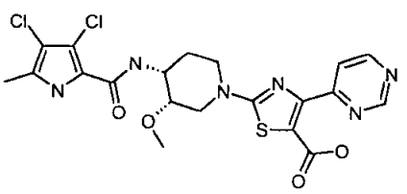
2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

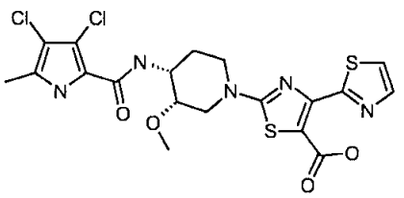
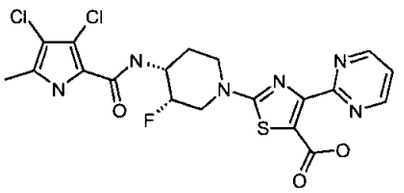
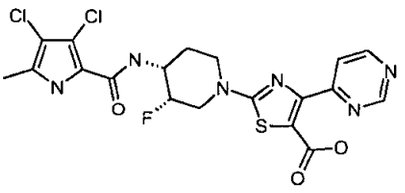


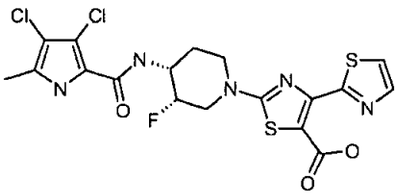
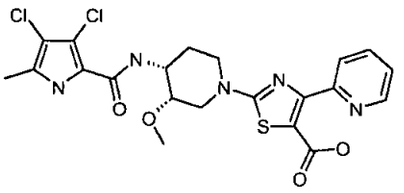
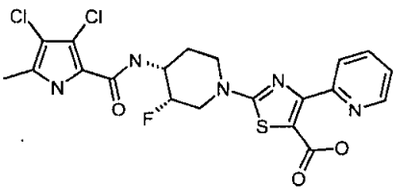
To a suspension of ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate (Example 43; 0.04 g, 0.074 mmol) in MeOH was added lithium hydroxide (0.11 ml, 0.22 mmol, 2N). The reaction was heated in the microwave for 30 mins at 100 °C. The crude reaction was diluted with water and acidified with 1N HCl. The resulting precipitate was filtered, washed with water, and dried (0.021 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 511 for $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4S$; NMR: 1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.15 (s, 1H).

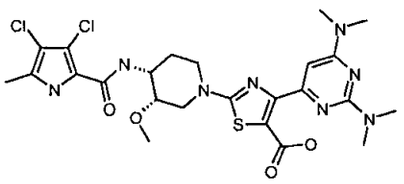
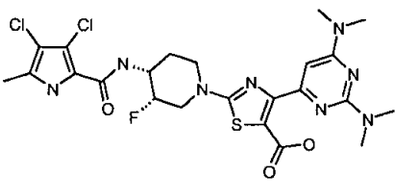
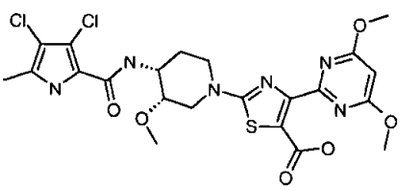
Examples 2-42

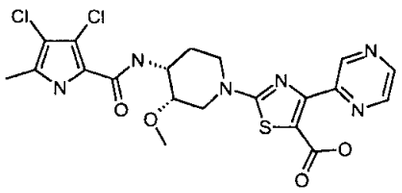
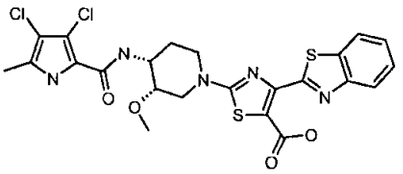
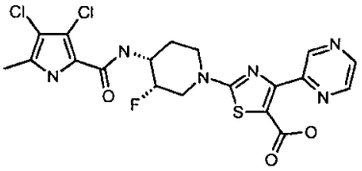
The following Examples were prepared by the procedure described in Example 1 from the starting materials (SM) indicated.

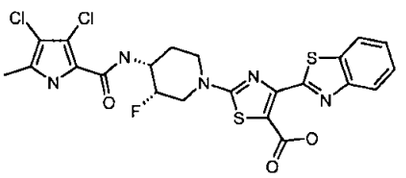
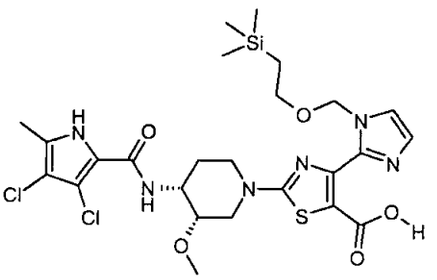
Ex	Compound	Data	SM
2	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 511 for $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.72 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.10 (s, 1H)	Example 81

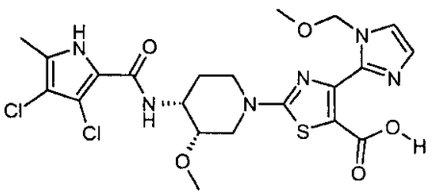
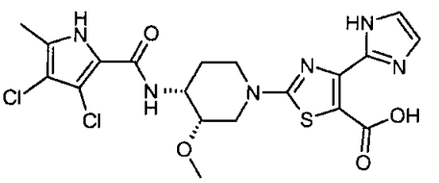
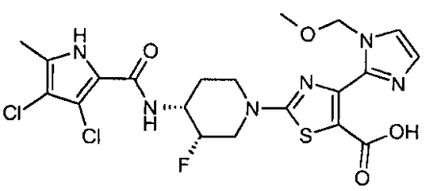
Ex	Compound	Data	SM
3	2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 516 for $C_{19}H_{19}Cl_2N_5O_4S_2$ NMR: 1.72 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 12.21 (s, 1H)	Example 44
4	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 for $C_{19}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.39 (m, 3H), 4.91 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 9.00 (d, 2H), 12.11 (s, 1H), 15.08 (s, 1H)	Example 45
5	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 for $C_{19}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.83 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.05 (s, 1H)	Example 46

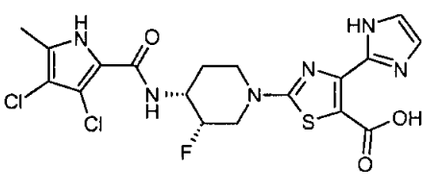
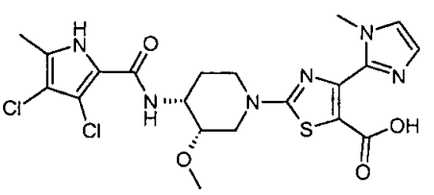
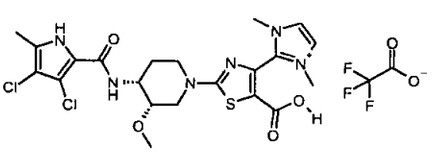
Ex	Compound	Data	SM
6	2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 504 for $C_{18}H_{16}Cl_2FN_5O_3S_2$ NMR: 1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.92 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 12.13 (s, 1H)	Example 47
7	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 510 for $C_{21}H_{21}Cl_2N_5O_4S$ NMR: 1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.40 (s, 5H), 3.59 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.17 (s, 1H)	Example 48
8	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 498 for $C_{20}H_{18}Cl_2FN_5O_3S$ NMR: 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.93 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)	Example 49

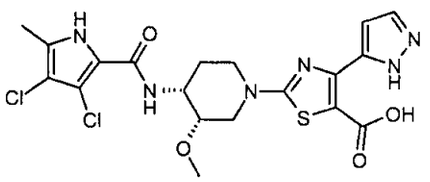
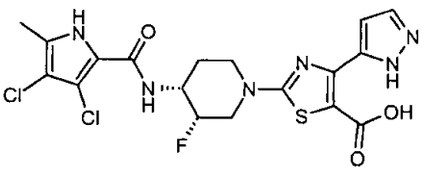
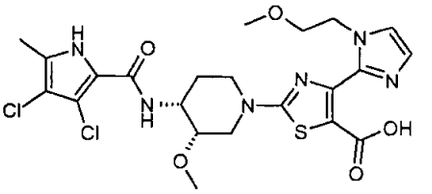
Ex	Compound	Data	SM
9	4-[2,6-Bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 597 for $C_{24}H_{30}Cl_2N_8O_4S$ NMR: 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.09 (s, 12H), 3.28 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.09 (s, 1H)	Example 50
10	4-[2,6-Bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 585 for $C_{23}H_{27}Cl_2FN_8O_3S$ NMR: 1.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.35 (s, 12H), 3.51 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 12.12 (s, 1H)	Example 51
11	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 571 for $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_6S$ NMR: 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.49 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.22 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.10 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)	Example 52

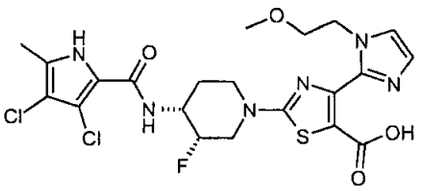
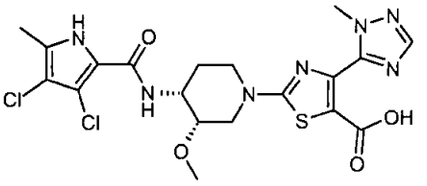
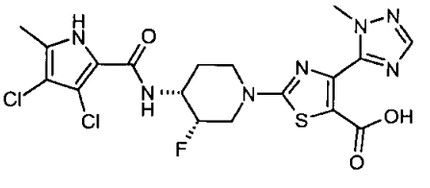
Ex	Compound	Data	SM
12	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 511 for $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 15.29 (s, 1H)	Example 53
13	4-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 566 for $C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_4S_2$ NMR: 1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 12.16 (s, 1H),	Example 54
14	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 for $C_{19}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.92 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.12 (s, 1H)	Example 55

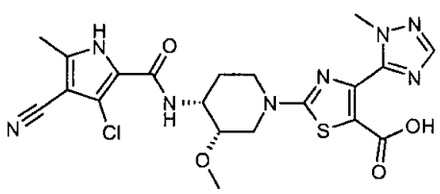
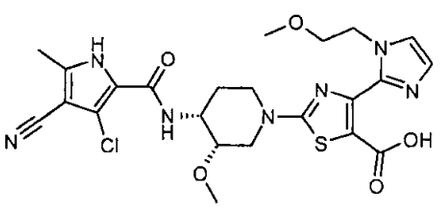
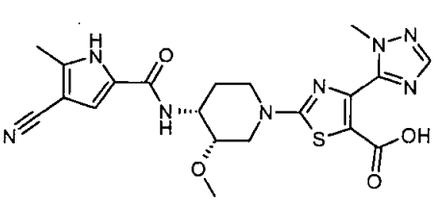
Ex	Compound	Data	SM
15	4-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 554 for $C_{22}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$ NMR: 1.86 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 15.99 (s, 1H)	Example 56
16	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 630 for $C_{25}H_{34}Cl_2N_6O_5SSi$ NMR: -0.13 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 6.04 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).	Example 57

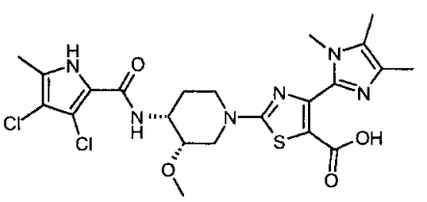
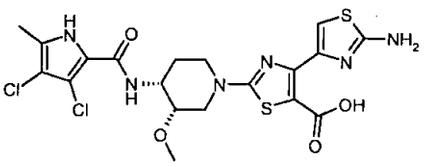
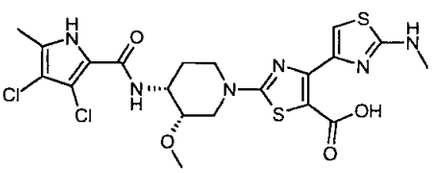
Ex	Compound	Data	SM
17	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 543 for $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ NMR: 1.83 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Example 58
18	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 for $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.64 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.41 (s, 2H), 12.25 (s, 1H).	Example 86
19	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 531 for $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_4S$ NMR: 1.73 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 12.13 (s, 1H).	Example 59

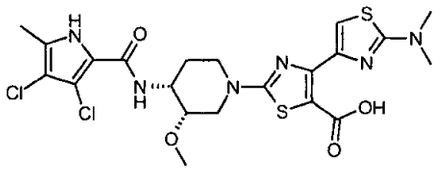
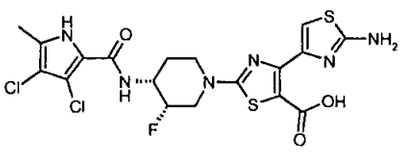
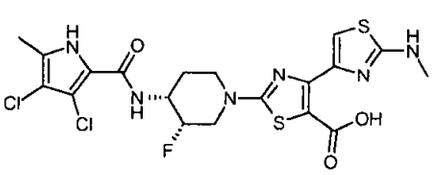
Ex	Compound	Data	SM
20	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 487 for $C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.15-3.82 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 4.23-4.44 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.45 (s, 2H), 12.11 (s, 1H).	Example 87
21	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 513 for $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Example 88
22	2-[5-Carboxy-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,3-dimethyl-1H-imidazol-3-ium trifluoroacetate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 for $C_{21}H_{25}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 4.01 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 12.24 (s, 1H).	Example 89

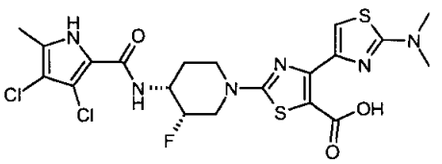
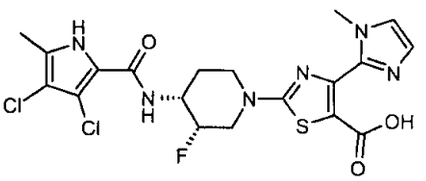
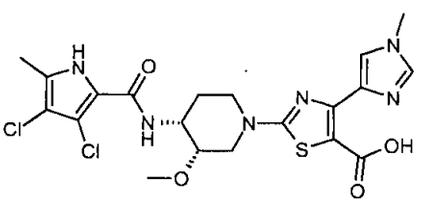
Ex	Compound	Data	SM
23	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 for $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 13.75 (s, 1H).	Example 62
24	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 487 for $C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 13.83 (s, 1H).	Example 63
25	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 557 for $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$ NMR: 1.84 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Example 64

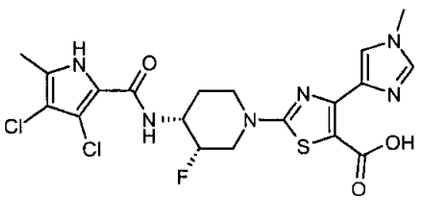
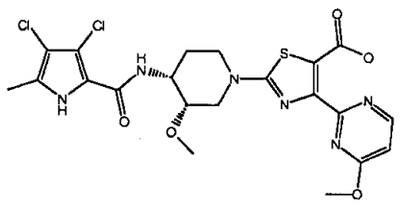
Ex	Compound	Data	SM
26	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 545 for $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_4S$ NMR: 1.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).	Example 65
27	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 514 for $C_{19}H_{21}Cl_2N_7O_4S$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.21 (s, 1H). 15.45, (s, 1H).	Example 66
28	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 502 for $C_{18}H_{18}Cl_2FN_7O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H), 4.11 (m, 4H), 4.32-4.51 (m, 2H), 5.00 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	Example 67

Ex	Compound	Data	SM
29	2-((3S,4R)-4-{[(3-Chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 505 for $C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 15.42 (s, 1H).	Example 80
30	2-((3S,4R)-4-{[(3-Chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 549 for $C_{23}H_{26}ClN_7O_5S$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 12.70 (s, 1H).	Example 69
31	2-((3S,4R)-4-{[(4-Cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 471 for $C_{20}H_{22}N_8O_4S$ NMR: 1.57 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 15.43 (s, 1H).	Example 68

Ex	Compound	Data	SM
32	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 541 for $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.24 (s, 9H), 3.34 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).	Example 70
33	2'-Amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 529 for $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S_2$ NMR: 1.78 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 12.15 (s, 1H).	Example 71
34	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 543 for $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S_2$ NMR: 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.22-3.44 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).	Example 72

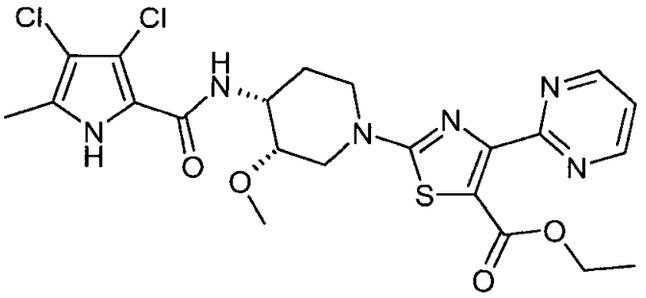
Ex	Compound	Data	SM
35	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 560 for $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S_2$ NMR: 1.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 3.28-3.43 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 12.21 (s, 1H).	Example 73
36	2'-Amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 519 for $C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S_2$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.64 (m, 2H).	Example 74
37	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 533 for $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S_2$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.92 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 7.25-7.46 (m, 2H).	Example 75

Ex	Compound	Data	SM
38	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 547 for $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S_2$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Example 76
39	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 501 for $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 4.42 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Example 79
40	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 513 for $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.18-4.41 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).	Example 77

Ex	Compound	Data	SM
41	2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 502 for $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.25-4.41 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.79(s, 1H), 8.20 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	Example 78
42	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 542 for $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_5S$ NMR: 1.78 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.17 (br, 1H).	Example 82

Example 43

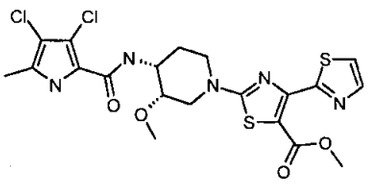
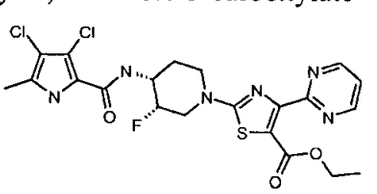
Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate

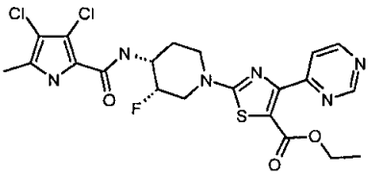
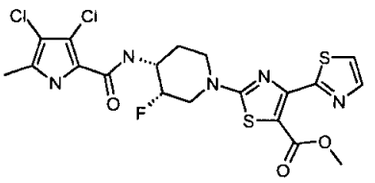
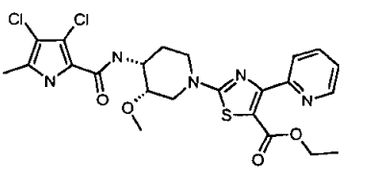


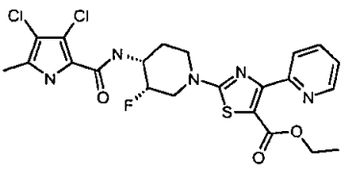
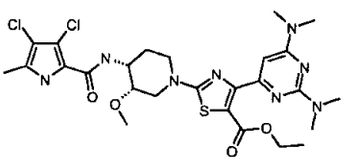
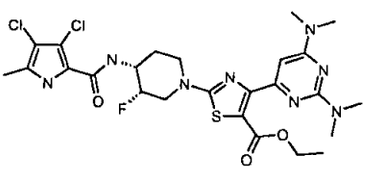
A suspension of 3,4-dichloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride (WO2006087543, 0.08 g, 0.23 mmol), ethyl 2-chloro-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 1; 0.057 g, 0.21 mmol), and solid sodium bicarbonate (0.056 g, 0.69 mmol) in DMF (3 ml) was heated in the microwave for 30 mins at 100 °C. LCMS indicates conversion of starting material to product. The crude reaction mixture was added dropwise to a pH 4 citric acid buffer. The resulting solid was filtered, washed with water and dried (0.057 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 539 for $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$; NMR: 0.092 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.31 (m, 5H), 3.50 (s, 1H), 3.91 (q, 2H), 4.19 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 12.10 (s, 1H)

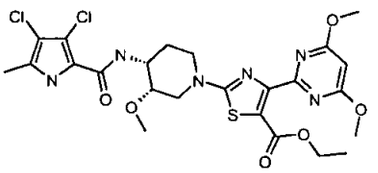
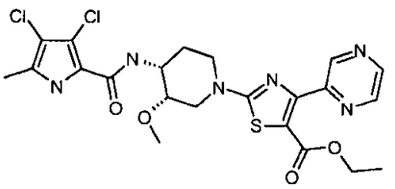
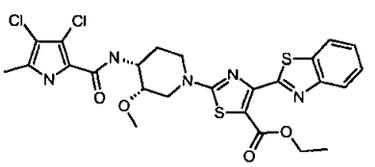
Examples 44-85

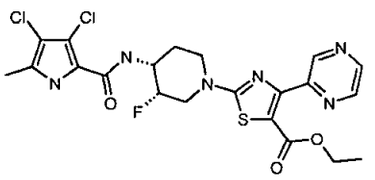
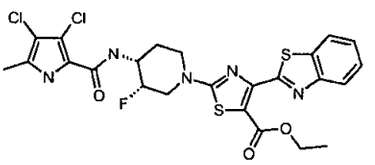
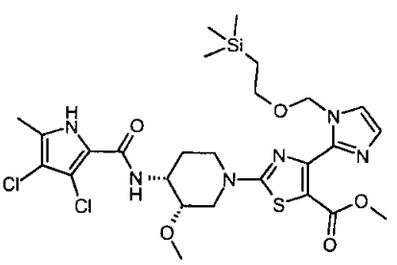
The following Examples were prepared by the procedure described in Example 43 from the starting materials (SM) indicated.

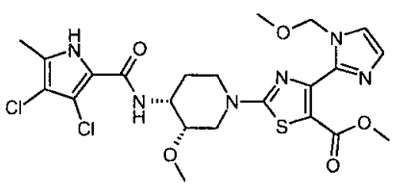
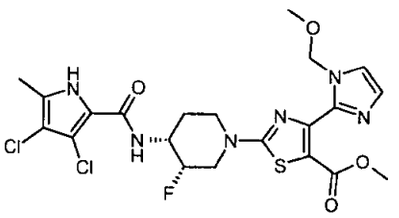
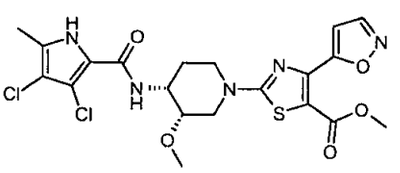
Ex	Compound	Data	SM
44	Methyl 2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 530 for $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_4S_2$ NMR: 1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 3
45	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 for $C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 0.98 (t, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.86 (d, 2H), 12.10 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride (WO2006087543) and Intermediate 1

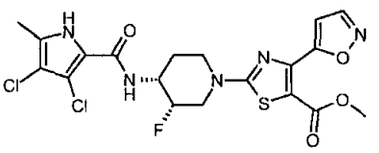
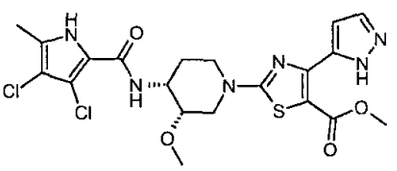
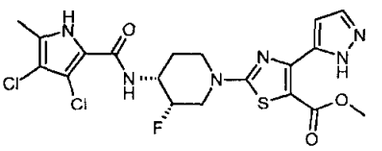
Ex	Compound	Data	SM
46	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 for $C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.03 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.83 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.04 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 2
47	Methyl 2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 518 for $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 12.04 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 3
48	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 538 for $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_4S$ NMR: 1.06 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.56 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 4.26 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 12.17 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 13

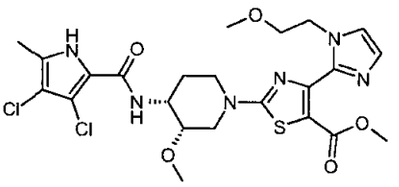
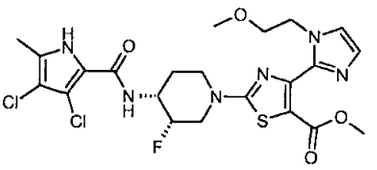
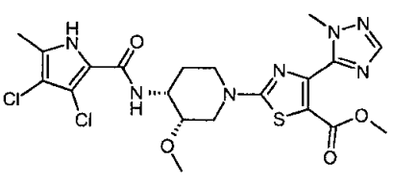
Ex	Compound	Data	SM
49	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 526 for $C_{22}H_{22}Cl_2FN_5O_3S$ NMR: 1.07 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 12.11 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 13
50	Ethyl 4-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 625 for $C_{26}H_{34}Cl_2N_8O_4S$ NMR: 1.13 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.08 (s, 12H), 3.32 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 12.16 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 4
51	Ethyl 4-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 613 for $C_{25}H_{31}Cl_2FN_8O_3S$ NMR: 1.07 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.00 (s, 12H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.83 (d. 1H), 6.03 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 12.05 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 4

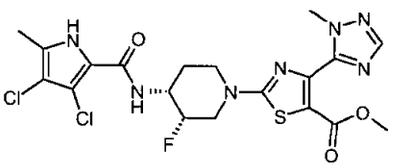
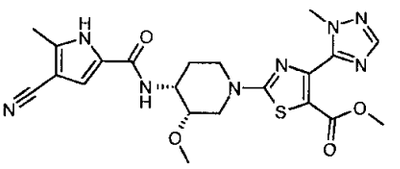
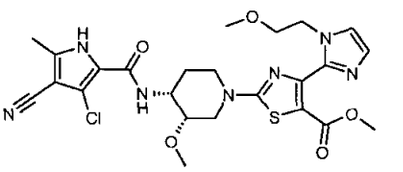
Ex	Compound	Data	SM
52	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 599 for $C_{24}H_{28}Cl_2N_6O_6S$ NMR: 0.96 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.79 (m, 6H), 3.95 (q, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.10 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 5
53	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 539 for $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.08 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.11 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 12.16 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 6
54	Ethyl 4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 594 for $C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_4S_2$ NMR: 1.17 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (s, 5H), 4.17 (q, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 7

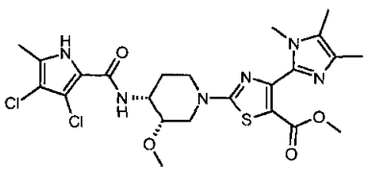
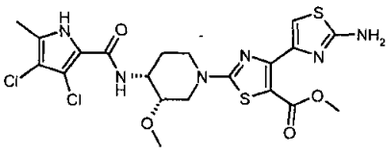
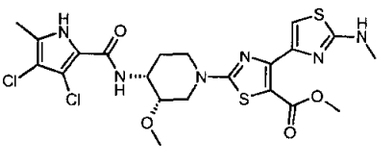
Ex	Compound	Data	SM
55	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 for $C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.17 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (s, 5H), 4.17 (q, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 6
56	Ethyl 4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 582 for $C_{24}H_{22}Cl_2FN_5O_3S_2$ NMR: 1.12 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 12.04 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 7
57	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 643 for $C_{26}H_{36}Cl_2N_6O_5SSi$	Intermediate 14 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride

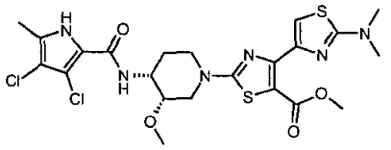
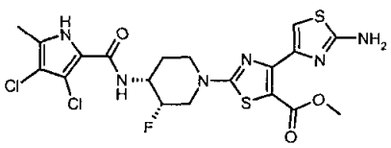
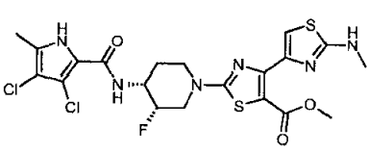
Ex	Compound	Data	SM
58	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 557 for $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.39 (s, 2H), 12.22 (s, 1H).	Intermediate 15 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
59	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 545 for $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_4S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42 (s, 2H), 12.18 (s, 1H).	Intermediate 15 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
60	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-isoxazol-5-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 514 for $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_5S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).	Intermediate 59 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride

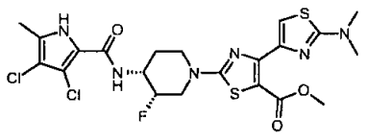
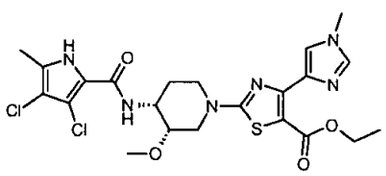
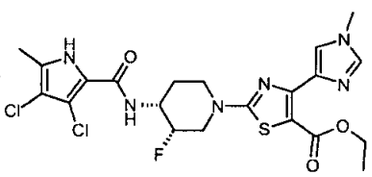
Ex	Compound	Data	SM
61	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-isoxazol-5-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 503 for $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_4S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermediate 59 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
62	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 513 for $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 13.34 (s, 1H).	Intermediate 60 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
63	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 501 for $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 12.19 (s, 1H).	Intermediate 60 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride

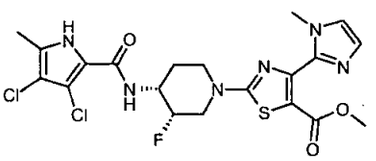
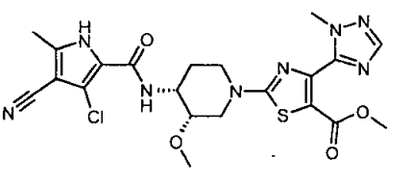
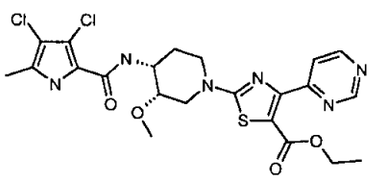
Ex	Compound	Data	SM
64	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 571 for $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_5S$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Intermediate 8 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
65	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 559 for $C_{22}H_{25}Cl_2FN_6O_4S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.52 (t, 2H), 3.48-3.86 (m, 5H), 4.02 (m, 3H), 4.22-4.52 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.28(m, 2H), 12.18 (s, 1H).	Intermediate 8 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
66	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 528 for $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_4S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.23 (s, 1H).	Intermediate 9 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride

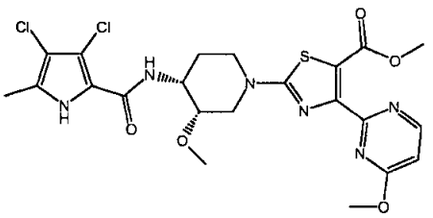
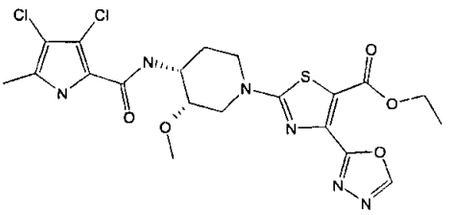
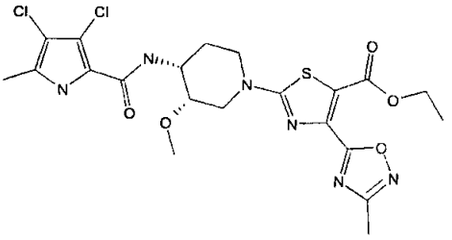
Ex	Compound	Data	SM
67	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 516 for $C_{19}H_{20}Cl_2FN_7O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 4.02 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermediate 9 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
68	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 485 for $C_{21}H_{24}N_8O_4S$ NMR: 1.64 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.18-4.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).	Intermediate 65 and Intermediate 9
69	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3-chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 562 for $C_{24}H_{28}ClN_7O_5S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 12.71 (s, 1H).	Intermediate 8 and Intermediate 64

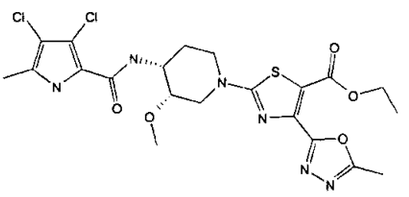
Ex	Compound	Data	SM
70	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 555 for $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.75 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).	Intermediate 11 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
71	Methyl 2'-amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 545 for $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S_2$ NMR: 1.75 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 12.24 (s, 1H).	Intermediate 55 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
72	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 559 for $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S_2$ NMR: 1.74 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.75 (d, 3H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 12.27 (s, 1H).	Intermediate 56 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride

Ex	Compound	Data	SM
73	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 573 for $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S_2$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 3.27-3.45 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 12.24 (s, 1H).	Intermediate 57 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
74	Methyl 2'-amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 533 for $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S_2$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.46 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 12.10 (s, 1H).	Intermediate 55 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
75	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 547 for $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S_2$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.81 (d, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 12.19 (s, 1H).	Intermediate 56 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride

Ex	Compound	Data	SM
76	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 561 for $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S_2$ NMR: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 12.10 (s, 1H).	Intermediate 57 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
77	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 541 for $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.22 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).	Intermediate 12 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
78	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 529 for $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.23 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	Intermediate 12 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride

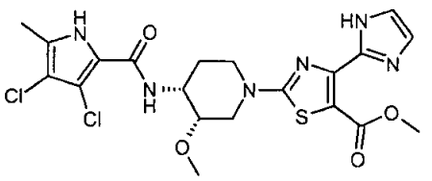
Ex	Compound	Data	SM
79	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 515 for $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 12.18 (s, 1H).	Intermediate 10 and 3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride
80	Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3-chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 519 for $C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$ NMR: 1.81 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).	Intermediate 64 and Intermediate 9
81	Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 539 for $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$ NMR: 1.02 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 4.22 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.10 (s, 1H)	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 2

Ex	Compound	Data	SM
82	Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 556 for $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_5S$	3,4-dichloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 70
83	Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 529 for $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_5S$	3,4-dichloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 75
84	Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 544 for $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ NMR ($CDCl_3$): 1.28 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.27 (br, 1H).	3,4-dichloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 78

Ex	Compound	Data	SM
85	Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 544 for $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ NMR ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 9.25 (br, 1H)	3,4-dichloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 79

Example 86

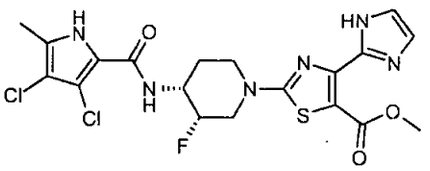
Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate



A solution of methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate (Example 58; 173 mg 0.31 mmol) in 3 ml 8:1 acetic acid-water was heated at 120 °C for 2 hours in a microwave reactor. Solvent was removed and the residue was partitioned between $NaHCO_3$ (aq) and EtOAc. The EtOAc was separated and washed with brine. Drying ($MgSO_4$) and removal of solvent gave a solid that was chromatographed on silica gel (100% EtOAc followed by gradient elution to 20% MeOH in EtOAc). Product (78 mg) was isolated as a solid. MS (ES) $(M+H)^+$: 513 for $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$; NMR: 1.83 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 12.20 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

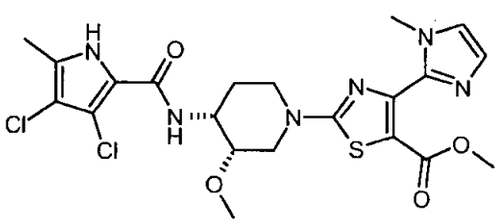
Example 87

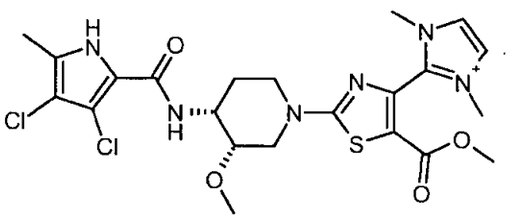
The following Example was synthesized by an analogous method to Example 86 from the starting material (SM) given in the table below.

Ex	Compound	Data	SM
87	Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 501 for $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ NMR: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.46-3.73 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.26-4.53 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).	Example 59

Example 88 and **Example 89**

Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate and 2-[2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-5-(methoxycarbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-ium iodide



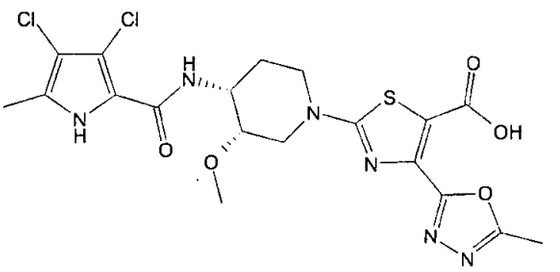


A solution of 280 mg (0.55 mmol) of methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Example 86), 46 mg (0.55 mmol) $NaHCO_3$ and 35 µl (0.56 mmol) methyl iodide in 3 ml CH_3CN was heated at 80 °C for 30 min in a microwave reactor. The mixture was diluted with water, which was saturated with NaCl before being extracted with 4 times with DCM. The extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated, and the residue was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 15% MeOH in DCM) to afford 2 components. The second eluting component (75 mg), corresponds to the second titled compound, MS (ES) $(M+H)^+$: 541 for $C_{22}H_{27}Cl_2N_6O_4S$; NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 12.20 (s, 1H). The first eluting component was

chromatographed again (100% EtOAc followed by gradient elution to 20% MeOH in EtOAc) to afford 2 components with the first eluting component (70 mg) corresponding to starting material [MS (ES) $(M+H)^+$: 513 for $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_5S$] and the second eluting component (103 mg) corresponding to the first titled compound, MS (ES) $(M+H)^+$: 527 for $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S$; NMR: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

Example 90

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

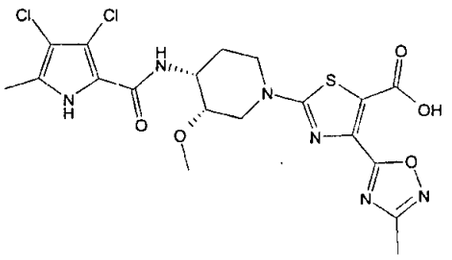


Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Example 85; 140 mg, 0.26 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane/2 M NaOH (9 ml:3 ml), the mixture was stirred at room temperature for 3hrs, LC-MS showed the completion of the reaction. The reaction mixture was washed with ether (10 ml), the aqueous layer was collected and acidified to pH=3 with 2 M HCl solution. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with H_2O, dried under high vacuum. The desired product was obtained as white solid (127 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 516 for $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_5S$; NMR: 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.29 (br, 1H).

Example 91

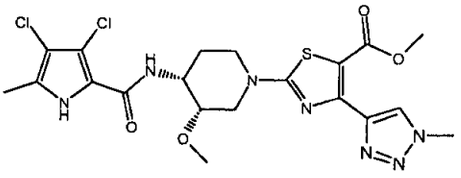
The following compound was synthesized according to the procedure described for Example 90.

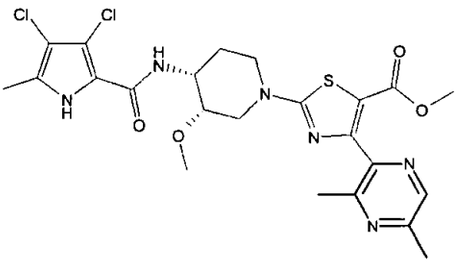
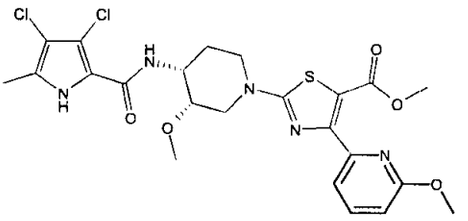
Ex	Compound	Data	SM

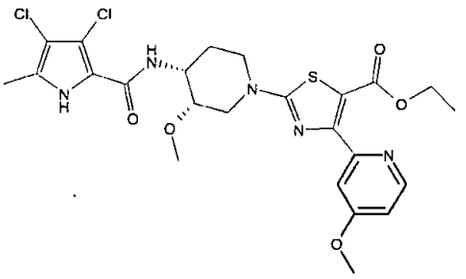
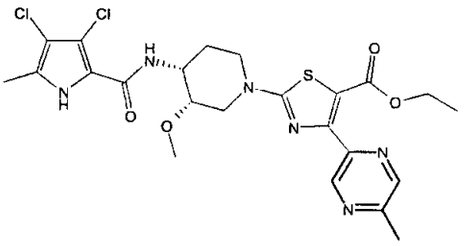
Ex	Compound	Data	SM
91	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES) $(M+H)^+$: 516 for $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_5S$ NMR: 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.35 (br, 1H).	Example 84

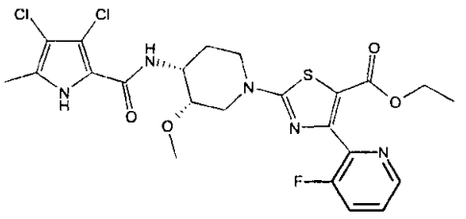
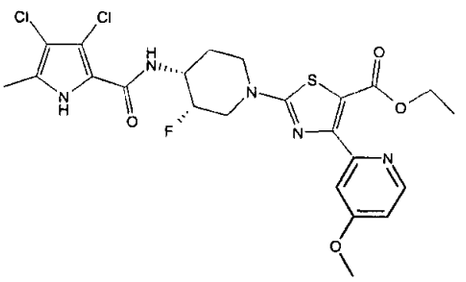
Examples 92-108

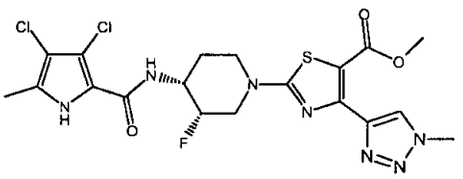
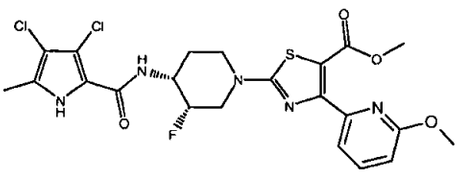
The following compounds were synthesized according to the procedure described for Example 43.

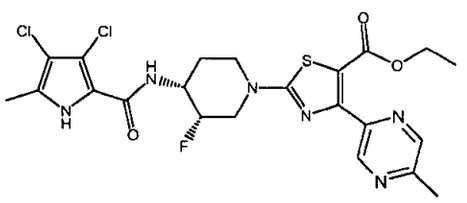
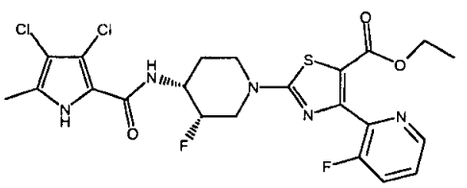
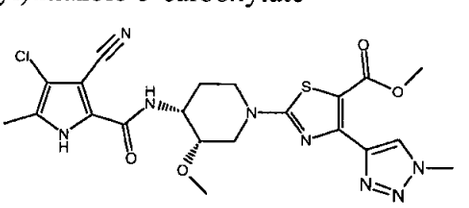
Ex	Compound	Data	SM
92	methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 529 (MH^+) for $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.72 (s, 3H); 4.03(m, 1H); 4.12 (s, 3H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 81

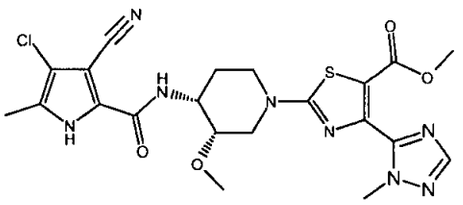
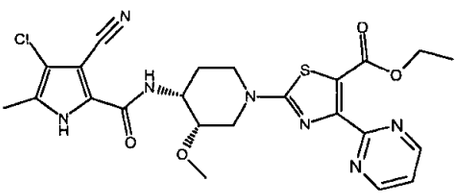
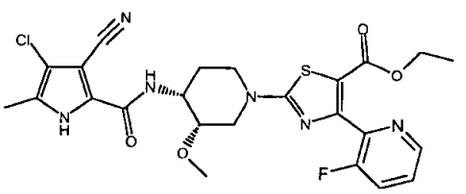
Ex	Compound	Data	SM
93	methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 554 (MH^+) for $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.58(s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 82
94	methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 555 (MH^+) for $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.30 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.63 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.94 (m, 1H); 4.29 (m, 2H); 6.83 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.75 (t, 1H); 12.16 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 83

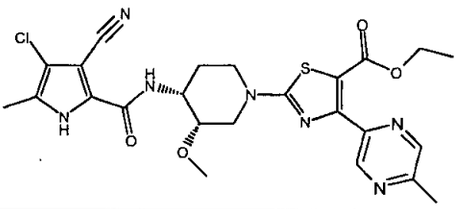
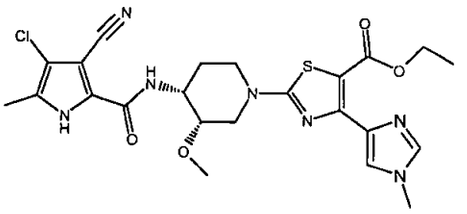
Ex	Compound	Data	SM
95	ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 569 (MH^+) for $C_{24}H_{27}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-NMR: 1.27 (t, 3H); 1.97 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 3.20~3.40 (m, 4H); 3.54 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.01(s, 3H); 4.25 (q, 2H); 4.31 (m, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.35 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 84
96	ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 554 (MH^+) for $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.10 (t, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.39 (m, 3H); 3.56 (m, 1H); 4.06 (q, 2H); 4.29 (m, 2H); 7.15 (d, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 12.14 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 85

Ex	Compound	Data	SM
97	ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 557 (MH^+) for $C_{23}H_{24}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.19 (t, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.46 (s, 3H); 3.52 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.17 (q, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.53 (m, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.61 (t, 1H); 8.58 (d, 1H); 9.30 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 86
98	Ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 557 (MH^+) for $C_{23}H_{24}FCl_2N_5O_4S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.77 (m, 2H); 2.08 (m, 3H); 2.27 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 4.14 (s, 3H); 4.33 (q, 2H); 4.66 (m, 1H); 4.87 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.78 (d, 1H); 9.0 (d, 1H); 9.42 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 84

Ex	Compound	Data	SM
99	methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 517 (MH^+) for $C_{19}H_{20}Cl_2FN_7O_3S$ ^{1}H-NMR: 1.87 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 4.11 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 12.10 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 81
100	methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 543 (MH^+) for $C_{22}H_{22}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.03 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.76 (t, 1H); 12.11 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 83

Ex	Compound	Data	SM
101	methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 542 (MH^+) for $C_{22}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$ ^{1}H-NMR: 1.10 (t, 3H); 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 3.52~4.04 (dd, 1H); 4.08 (q, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 12.09 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 85
102	ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 545 (MH^+) for $C_{22}H_{21}Cl_2F_2N_5O_3S$ ^{1}H-NMR CDCl3: 1.18 (t, 3H); 2.09 (m, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.31 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.17 (q, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.53 (m, 1H); 4.83~4.99 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.51 (t, 1H); 8.54 (d, 1H); 10.01 (s, 1H).	3,4-dichloro-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride and Intermediate 86
103	methyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 520 (MH^+) for $C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.03(m, 1H); 4.12 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 7.77 (d, 1H); 8.69 (s, 1H); 12.68 (s, 1H).	Intermediate 119 and Intermediate 81

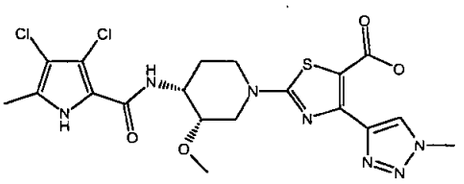
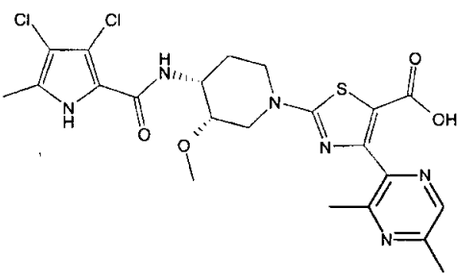
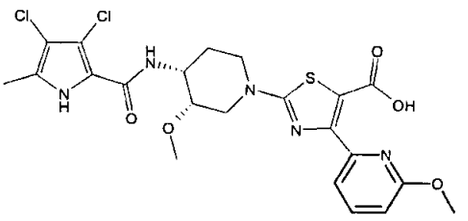
Ex	Compound	Data	SM
104	methyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 520 (MH^+) for $C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.75 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.37 (m, 2H); 3.58(m, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.96 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 12.67 (s, 1H).	Intermediate 119 and Intermediate 9
105	ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 531 (MH^+) for $C_{23}H_{24}ClN_7O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.08 (t, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.10 (q, 2H); 4.28 (m, 2H); 7.76 (d, 1H); 8.71 (m, 1H); 8.67 (m, 1H); 8.84 (m, 1H); 12.68 (s, 1H).	Intermediate 119 and Intermediate 1
106	ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 548 (MH^+) for $C_{24}H_{24}ClFN_6O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.03 (t, 3H); 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.56 (m, 1H); 4.02 (m, 3H); 4.26 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.80 (m, 2H); 8.46 (d, 1H); 12.68 (s, 1H).	Intermediate 119 and Intermediate 86

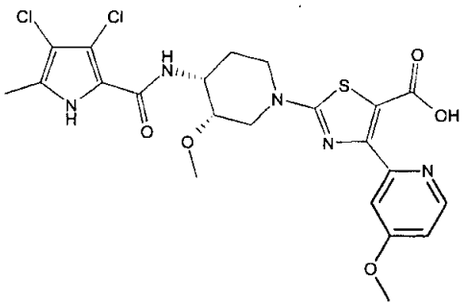
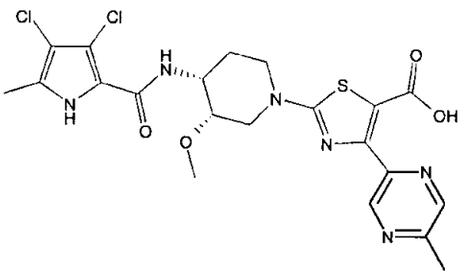
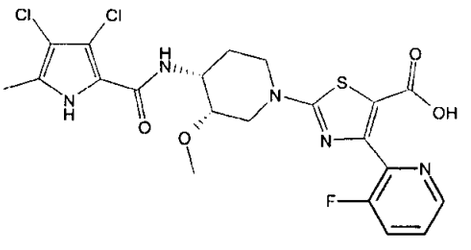
Ex	Compound	Data	SM
107	ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 545 (MH^+) for $C_{24}H_{26}ClN_7O_4S$	Intermediate 119 and Intermediate 85
108	ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 533 (MH^+) for $C_{23}H_{26}ClN_7O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.28 (t, 3H); 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.17 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.61 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.29 (m, 3H); 7.77 (d, 1H); 8.55 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 12.72 (br, 1H).	Intermediate 119 and Intermediate 12

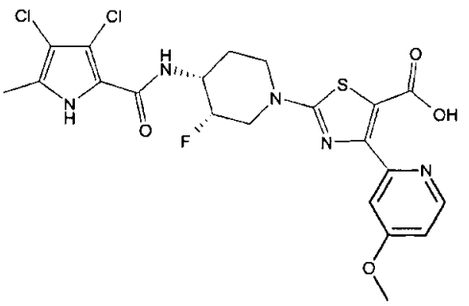
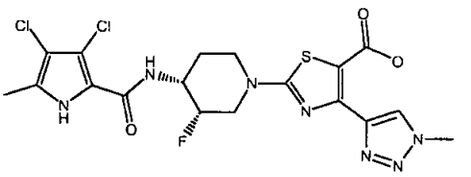
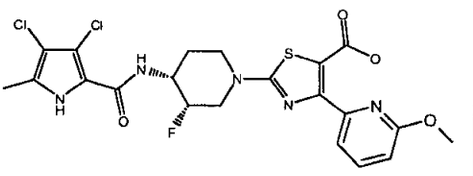
Examples 109-125

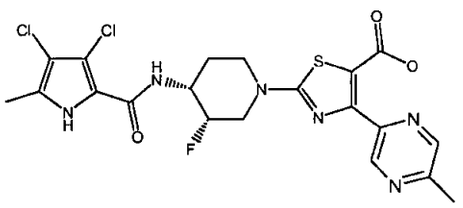
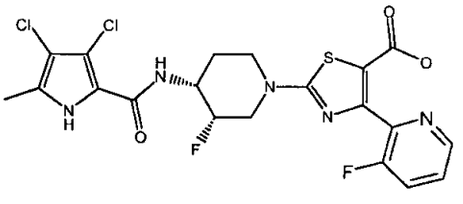
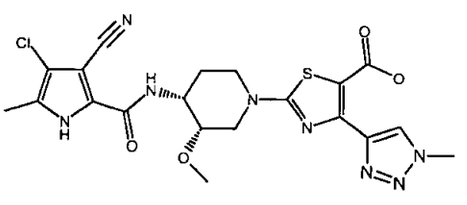
The following compounds were synthesized according to the procedure described for Example 1.

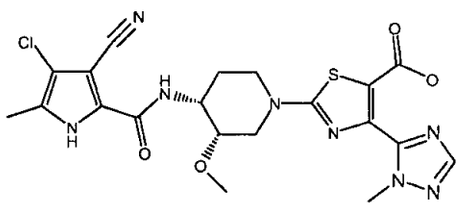
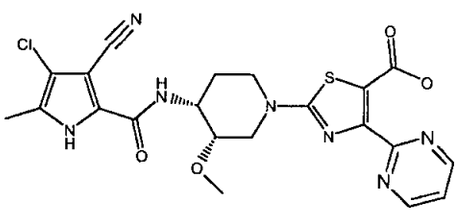
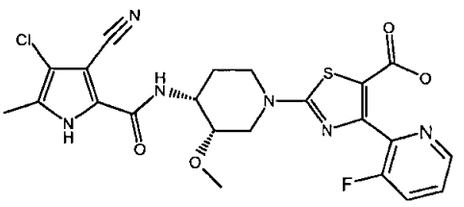
Ex	Compound	Data	SM

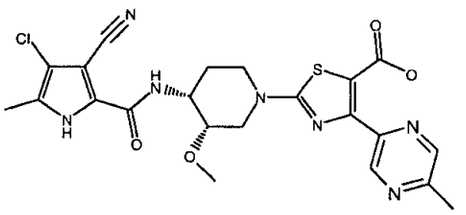
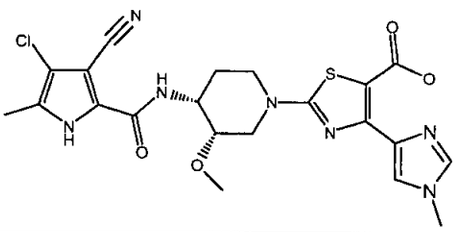
Ex	Compound	Data	SM
109	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 515 (MH^+) for $C_{19}H_{21}Cl_2N_7O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.15 (s, 3H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H);8.70 (s, 1H); 12.17 (s, 1H); 14.15 (s, br, 1H).	Example 92
110	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 540 (MH^+) for $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.58(s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	Example 93
111	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 541 (MH^+) for $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.30 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.27 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.10 (t, 1H); 12.16 (s, 1H).	Example 94

Ex	Compound	Data	SM
112	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 541 (MH^+) for $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-NMR: 1.79 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.32 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 3.99(s, 3H); 4.28 (m, 2H); 4.50 (m, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.89 (s, 1H); 8.62 (d, 1H); 12.16 (s, 1H).	Example 95
113	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 526 (MH^+) for $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.59 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.46 (m, 1H); 7.16 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 12.14 (s, 1H); 15.75 (s, 1H).	Example 96
114	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 529 (MH^+) for $C_{21}H_{20}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.56 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.79 (t, 1H); 8.46 (d, 1H); 12.16 (s, 1H); 12.82 (br, 1H).	Example 97

Ex	Compound	Data	SM
115	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 529 (MH^+) for $C_{21}H_{20}FCl_2N_5O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.56 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.46 (s, 1H); 12.16 (s, 1H); 12.82 (br, 1H).	Example 98
116	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 503 (MH^+) for $C_{18}H_{18}Cl_2FN_7O_3S$ ^{1}H-NNMR: 1.88 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.65(m, 1H); 4.13 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.29 (d, 1H);8.70 (s, 1H); 12.10 (s, 1H).	Example 99
117	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 529 (MH^+) for $C_{21}H_{20}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.39 (m, 2H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.14 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.92~5.08 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.98 (d, 1H);8.10 (t, 1H); 12.12 (s, 1H).	Example 100

Ex	Compound	Data	SM
118	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 514 (MH^+) for $C_{20}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ ^{1}H-NMR: 1.89 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 3.41 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.11 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.92~5.08 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.25 (s, 1H);12.10 (s, 1H); 15.64 (s, 1H).	Example 101
119	2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 517 (MH^+) for $C_{20}H_{17}Cl_2F_2N_5O_3S$ ^{1}H-NMR: 1.87 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.29 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.32 (m, 2H); 4.89~5.05 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.76 (t, 1H); 8.46 (d, 1H); 12.13 (s, 1H); 12.88 (br, 1H).	Example 102
120	2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 505 (MH^+) for $C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.74 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.15 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 13.03 (s, 1H); 14.20 (br, 1H).	Example 103

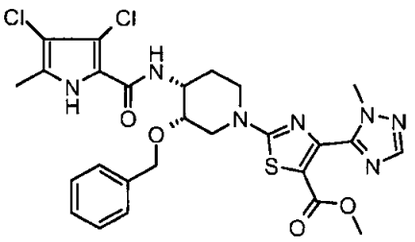
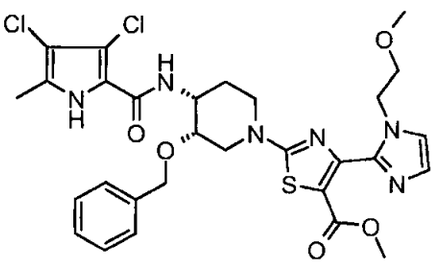
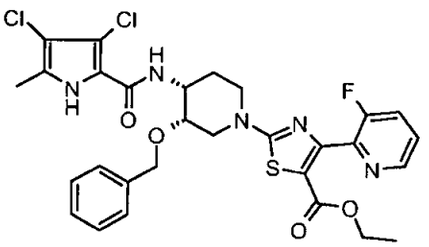
Ex	Compound	Data	SM
121	2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 506 (MH^+) for $C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$ ^{1}H-NMR DMSO-D6 (DMSO-d_6) δ: 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.08 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 8.05 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 13.16 (s, 1H); 15.47 (br, 1H).	Example 104
122	2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 503 (MH^+) for $C_{21}H_{20}ClN_7O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.76 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.60(m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.35 (s, 1H); 12.30 (s, 1H); 15.28 (br, 1H).	Example 105
123	2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 520 (MH^+) for $C_{22}H_{20}FClN_6O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.54 (m, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.46 (d, 1H); 12.76 (br, 1H).	Example 106

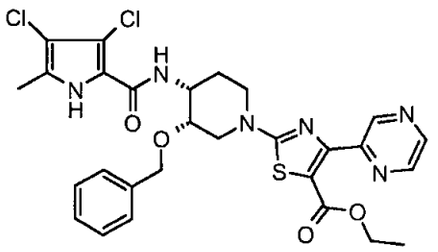
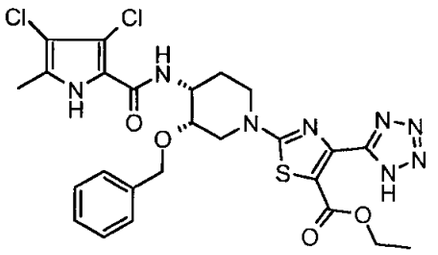
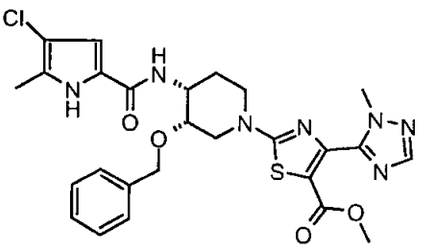
Ex	Compound	Data	SM
124	2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 517 (MH^+) for $C_{22}H_{22}ClN_7O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.50(m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.62 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 12.84 (s, 1H); 15.77 (br, 1H).	Example 107
125	2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid 	MS (ES): 505 (MH^+) for $C_{21}H_{22}ClN_7O_4S$ ^{1}H-NMR: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.98 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.82 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 12.76 (br, 1H).	Example 108

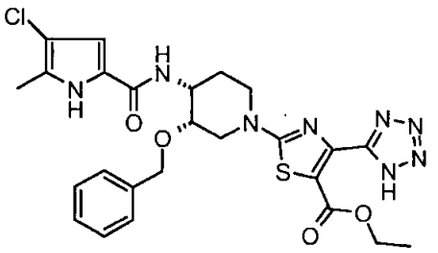
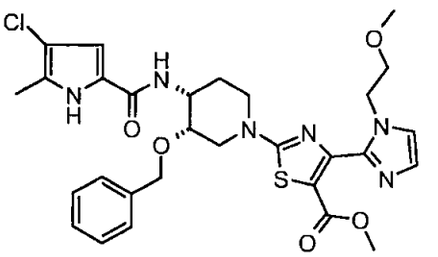
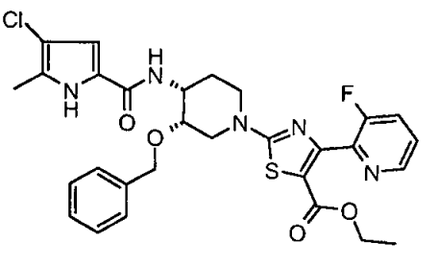
Examples 126-140

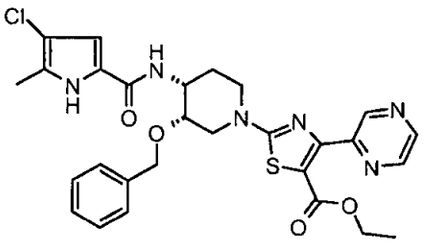
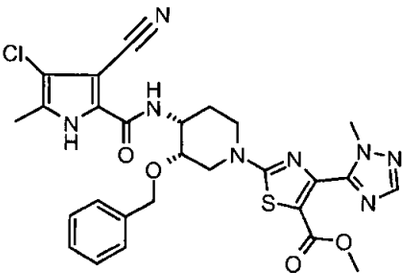
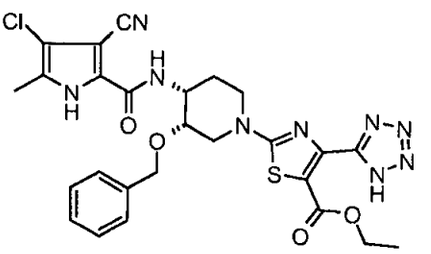
The following compounds were synthesized according to the procedure described for Example 43.

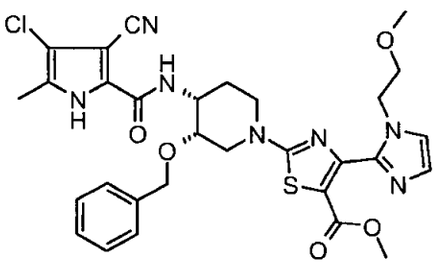
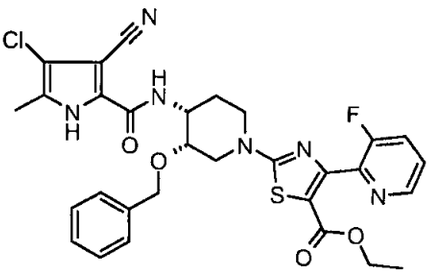
Ex	Compound	Data	SM

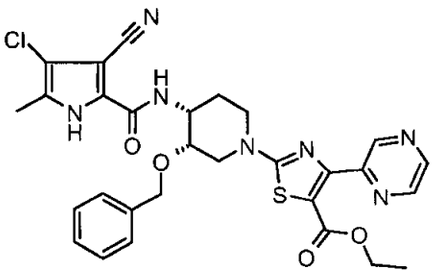
Ex	Compound	Data	SM
126	Methyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 604. (M+H). ^{1}H NMR: 1.84 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (m, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.38 (br s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (br s, 5H), 8.02 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermediate 103 and Intermediate 9
127	Methyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (s, 5H), 12.09 (s, 2H).	Intermediate 103 and Intermediate 8
128	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 632 (M+H); ^{1}H NMR: 1.15 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.64 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermediate 103 and Intermediate 86

Ex	Compound	Data	SM
129	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 615 (M+H); ^{1}H NMR: 1.15 (t, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (s, 5H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.16 (s, 1H).	Intermediate 103 and Intermediate 6
130	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 12.09 (s, 1H).	Intermediate 103 and Intermediate 112
131	Methyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.68 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.72 (m, 6H), 3.21 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.21 (d, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.62 (s, 2H).	Intermediate 104 and Intermediate 9

Ex	Compound	Data	SM
132	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H). MS (ES): 571 (M+H).	Intermediate 104 and Intermediate 112
133	Methyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).	Intermediate 104 and Intermediate 8
134	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR:1.05 (t, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.51 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.61 (s, 1H).	Intermediate 104 and Intermediate 86

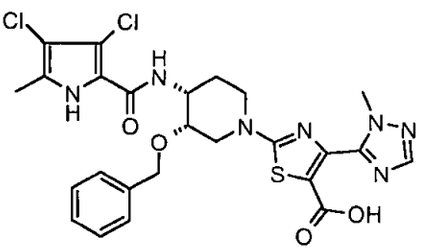
Ex	Compound	Data	SM
135	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.14 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.80 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.35 (m, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.24 (d, 5H), 7.76 (d, 1H), 8.75 (t, 3H), 11.60 (s, 1H).	Intermediate 104 and Intermediate 6
136	Methyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.85 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.28 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).	Intermediate 105 and Intermediate 9
137	Ethyl2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	Intermediate 105 and Intermediate 112

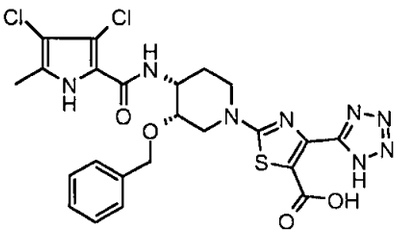
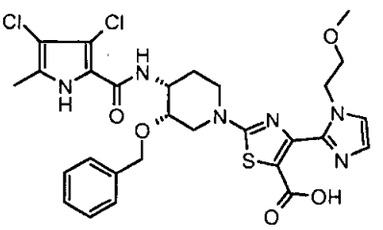
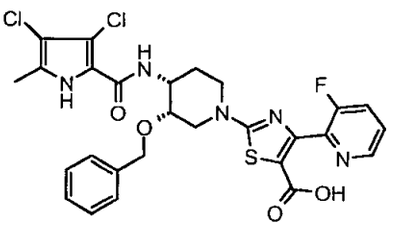
Ex	Compound	Data	SM
138	Methyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.63 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	Intermediate 105 and Intermediate 8
139	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.05 (t, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).	Intermediate 105 and Intermediate 86

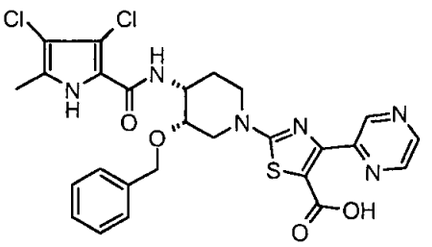
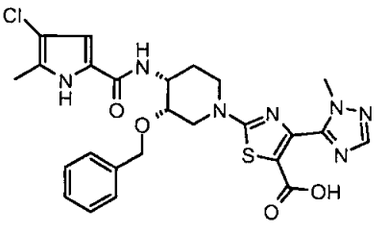
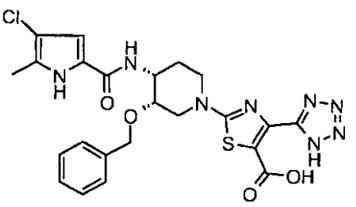
Ex	Compound	Data	SM
140	Ethyl 2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.09 (t, 3H), 1.79 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.84 (br s, 1H), 4.05 (q, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.79 (m, 3H), 12.61 (s, 1H).	Intermediate 105 and Intermediate 6

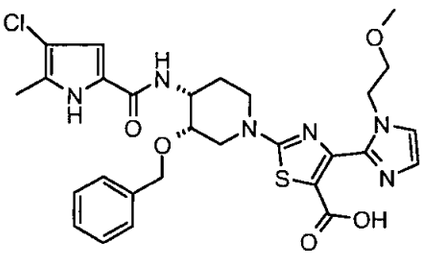
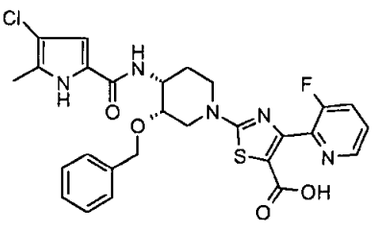
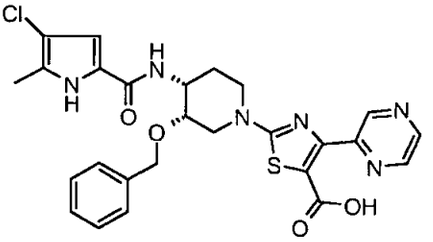
Examples 141-155

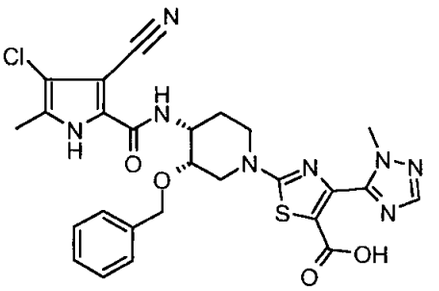
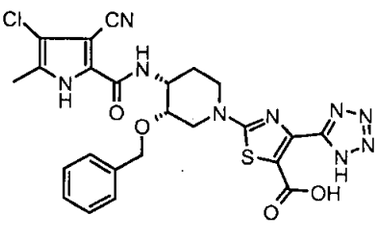
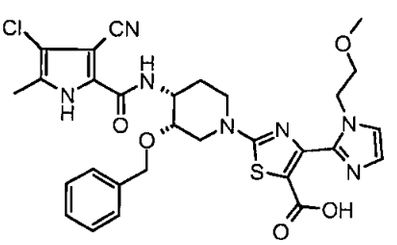
The following compounds were synthesized according to the procedure described for Example 1.

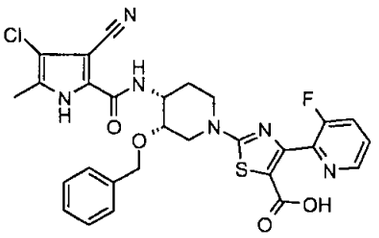
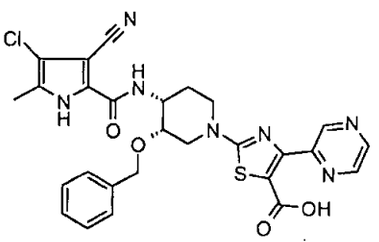
Ex	Compound	Data	SM
141	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.79 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.38 (br s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.96 (br s, 1H).	Example 126

Ex	Compound	Data	SM
142	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: δ 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 12.09 (s, 1H).	Example 130
143	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (s, 5H), 12.09 (s, 2H).	Example 127
144	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.81 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.59 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H).	Example 128

Ex	Compound	Data	SM
145	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.82 (m, 2H), 2.18 s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.23 (s, 5H), 7.13 (m, 1H), 8.83 (d, 2H), 9.24 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).	Example 129
146	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.72 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.31 (br s, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.14 (d, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 15.81 (s, 1H).	Example 131
147	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	Example 132

Ex	Compound	Data	SM
148	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).	Example 133
149	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.67 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.79 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 12.82 (m, 1H).	Example 134
150	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.72 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.21 (d, 5H), 7.72 (d, 1H), 8.81 (d, 2H), 9.41 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 15.39 (s, 1H).	Example 135

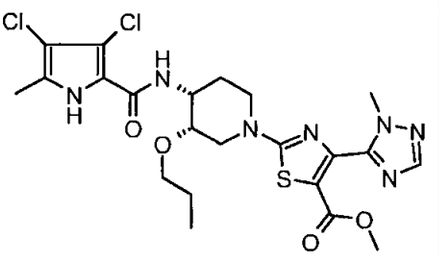
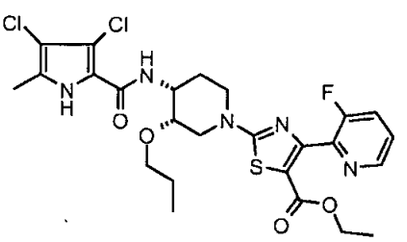
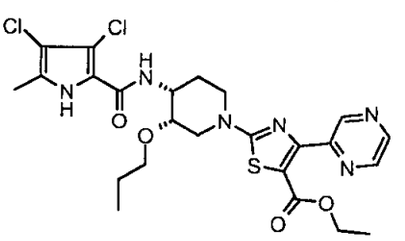
Ex	Compound	Data	SM
151	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.95 (s, 1H).	Example 136
152	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	Example 137
153	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.82 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.63 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	Example 138

Ex	Compound	Data	SM
154	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 7.18 (d, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 12.73 (s, 1H).	Example 139
155	2-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR: 1.84 (d, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 7.15 (s, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.87 (d, 2H), 9.25 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).	Example 140

Examples 156-158

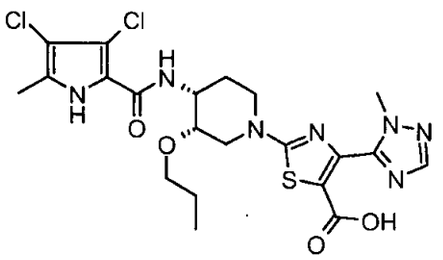
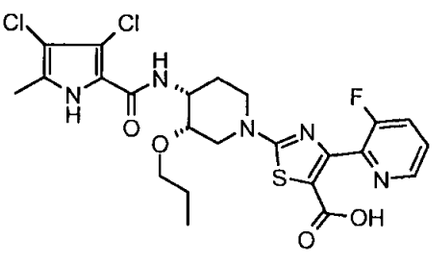
The following compounds were synthesized according to the procedure described for Example 43.

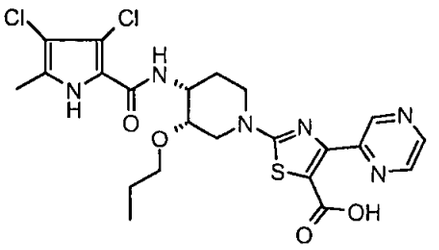
Ex	Compound	Data	SM

Ex	Compound	Data	SM
156	Methyl 2-[(3S,4R)-4-{[(3,4-dichlorc methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]am 3-propoxypiperidin-1-yl]-4-(1-meth 1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.81 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.79 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).	Intermediate 115 and Intermediate 9
157	Ethyl 2-[(3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-propoxypiperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.80 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.64 (br s, 1H), 4.05 (q, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Intermediate 115 and Intermediate 86
158	Ethyl 2-[(3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-propoxypiperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.80 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.39 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (br s, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Intermediate 115 and Intermediate 6

Examples 159-161

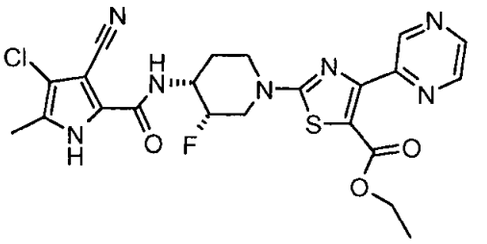
The following compounds were synthesized according to the procedure described for Example 1.

Ex	Compound	Data	SM
159	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-propoxypiperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.81 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.79 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).	Example 156
160	2-[(3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-propoxypiperidin-1-yl]-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.64 (br s, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Example 157

Ex	Compound	Data	SM
161	2-[(3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-propoxypiperidin-1-yl]-4-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.39 (m, 5H), 4.25 (br s, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Example 158

Example 162

2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrazin-2-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester



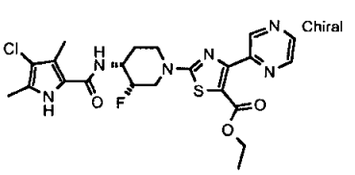
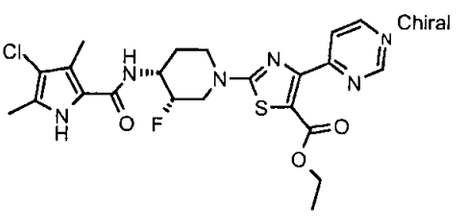
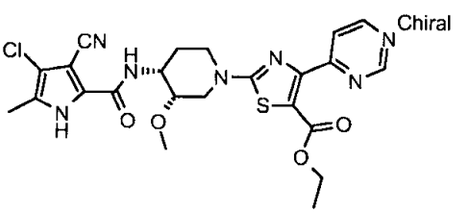
Chiral

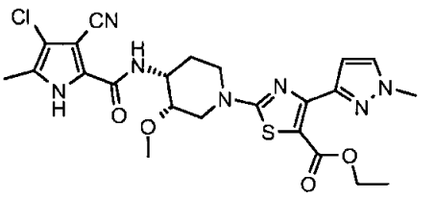
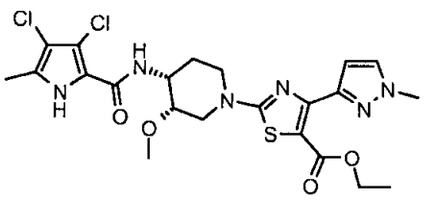
In a 10 mL round-bottomed flask, were taken 4-chloro-3-cyano-N- ((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl)-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide hydrochloride (WO 2006/087543, 107 mg, 0.33 mmol) and ethyl 2-chloro-4-(pyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylate (Intermediate 116, 90 mg, 0.33 mmol) in 2 mL of DMF and stirred at RT. To this diisopropylethylamine (0.174 mL, 1 mmol) was added, and the resulting reaction mixture was stirred at 60 °C for 4 hrs. The reaction mixture was monitored by LCMS and LCMS profile showed completion of reaction after 4 hr. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* and ice cool water was added. The mixture was sonicated and the solid precipitate was filtered and dried under high vacuum to afford the title compound as solid (175 mg).

MS (ES^+): 518 for $C_{22}H_{25}ClN_7O_3S$

Examples 163-167

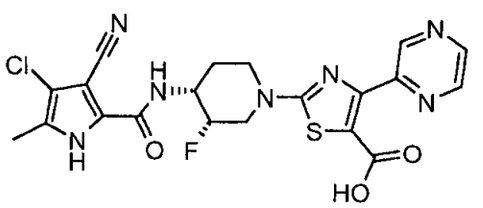
The following compounds were prepared in a manner analogous to Example 162 from starting materials listed and corresponding chloro thiazoles. The resulting crude material was taken for next step without further purification.

Ex	Compound	m/z (ES$^+$)	SM
163	2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3, 5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrazin-2-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester 	507	Intermediate 6 and Intermediate 117
164	2-{(3S, 4R)-4-[(4-chloro-3, 5-dimethyl-1H-pyrrole-2carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrimidin-4-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester 	507	Intermediate 2 and Intermediate 117
165	2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino] -3-methoxy-piperidin-1-yl}-4-pyrimidin-4-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester 	531	Intermediate 2 and Intermediate 119

166	2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl) amino] -3-methoxy-piperidin-1-yl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester 	533	Intermediate 60 and Intermediate 119
167	2-{(3S, 4R)-4-[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-methoxy-piperidin-1-yl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester 	542	Intermediate 60 and 3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid ((3S, 4R)-3-methoxy-piperidin-4-yl)-amide (WO 2006087543)

Example 168

2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrazin-2-yl-thiazole-5-carboxylic acid



A solution of lithium hydroxide monohydrate (131 mg, 5.48 mmol) in water (1 mL) was added to a stirred solution of Ethyl 2-((3S, 4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(pyrazin-2-yl) thiazole-5-carboxylate (Example 162, 142 mg, 0.27 mmol) in THF (8 mL) and MeOH (2 mL) and the resultant solution was stirred

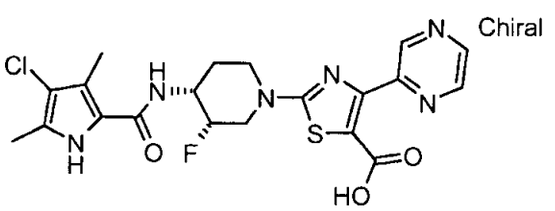
at 60° C overnight. The reaction mixture was concentrated and dissolved in water (5 mL). The solution was acidified with 6N hydrochloric acid, and the precipitate that formed was collected, washed with water and dried under high vacuum (82 mg, 61.1%).

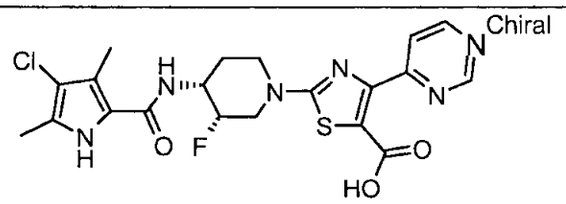
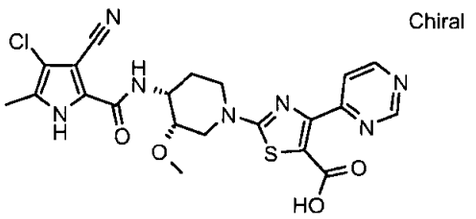
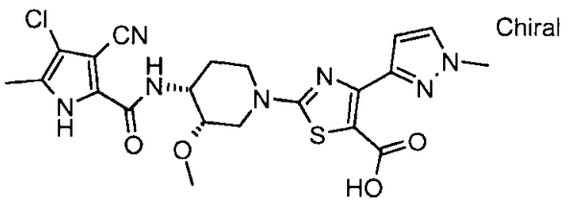
MS (ES^+): 490 for $C_{20}H_{17}ClN_7O_3S$

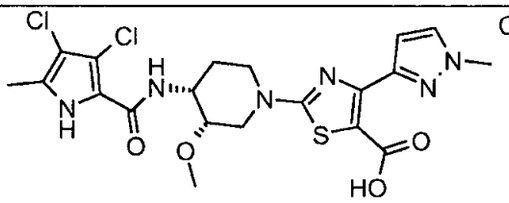
H^1NMR [DMSO-d^6] δ : 1.85-1.95(m, 2H); 2.20(s,3H); 3.50-3.60 (m,2H); 4.15 (d, 1H); 4.25-4.43 (m, 2H); 4.90-5.10 (d, 1H); 8.30(d,1H); 8.90(d,2H) ;9.30(s,1H) ; 13.0(bs,1H); 15.15(bs,1H);

Examples 169-173

The following compounds were synthesized by an analogous method to Example 168 from the starting material (SM) given in the table below.

Ex	Compound	M/Z	^{1}HNMR (300MHz) (δ)	SM
169	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl]-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	479	H^1NMR [DMSO-d^6] δ : 1.80-1.95(m, 2H); 2.17(s,3H); 2.21(s,3H); 3.35-3.42 (m,1H); 3.50-3.70 (m,2H);4.15 (d, 1H); 4.25-4.47 (m, 2H); 4.90-5.05 (d, 1H); 7.45(d,1H); 8.85(d,2H) ;9.30(s,1H) ; 11.35(bs,1H); 15.10(bs,1H);	Example 163
170	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl]-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid	479	H^1NMR [DMSO-d^6] δ : 1.79-1.91(m, 2H); 2.15(d,6H); 3.35-3.42 (m,1H); 3.50-3.70 (m,2H);4.15 (d,	Example 164

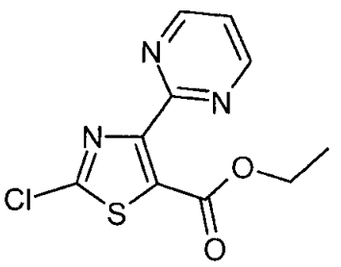
			1H); 4.25-4.47 (m, 2H); 4.85-5.05 (d, 1H); 7.40(d,1H); 8.25(d,2H) ; 9.10(d,2H) ;9.40(s,1H) ; 11.30(bs,1H);	
171	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl]-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	502	H^1NMR [DMSO-d^6] δ : 1.75-1.90(m, 2H); 2.20(s, 3H); 3.25 (s,3H); 3.40-3.50 (m, 2H);3.60 (s, 1H); 4. 05 (bs, 1H); 4. 25-4.47 (m, 2H); 7.75(d, 1H); 8.30(d, 2H); 9.15(d, 1H); 9.35(s, 1H) 12.65(bs, 1H);	Example 165
172	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid 	504	H^1NMR [DMSO-d^6] δ : 1.75-1.90(m, 2H); 2.20(s, 3H); 3.35 -3.50 (m, 5H);3.60 (s, 1H); 3.90-4.0 (m, 4H); 4. 25-4.45 (m, 2H); 6.85(s, 1H); 7.82(d, 1H); 7.95(s, 1H); 12.75(bs, 1H);	Example 166
173	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid	513	H^1NMR [DMSO-d^6] δ : 1.75-1.85(m, 2H); 2.20(s, 3H); 3.25(s, 3H); 3.30 - 3.40 (m, 2H);3.60	Example 167

	 Chiral		(s, 1H); 3.95-4.0 (m, 4H); 4. 25-4.45 (m, 2H); 6.80(s, 1H); 7.15(d, 1H); 7.95(s, 1H); 12.10(bs, 1H); 15.0(bs, 1H);	

Preparation of Starting Materials

Intermediate 1

Ethyl 2-chloro-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate

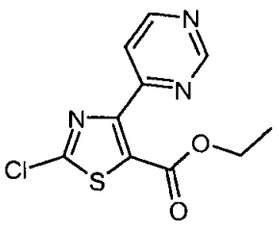
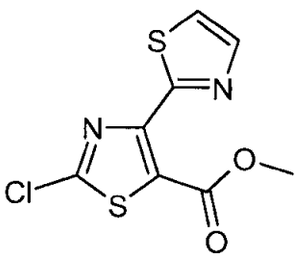
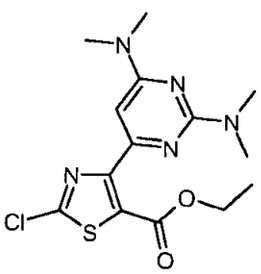


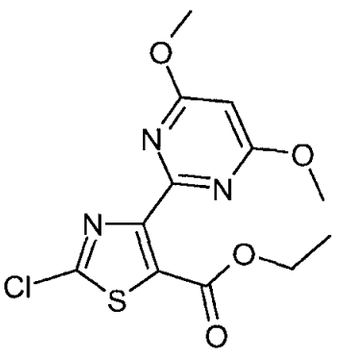
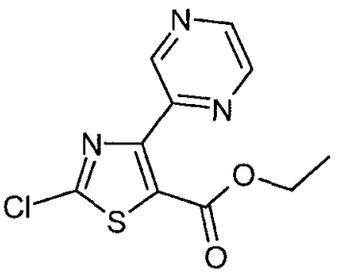
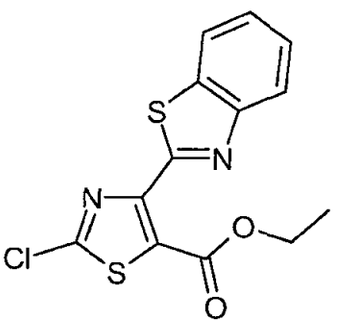
Ethyl 2-amino-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 23; 0.55 g, 2.2 mmol) was suspended in glacial acetic acid (20 ml) and concentrated HCl (30 ml). The solution was cooled to 0 °C and to this a solution of sodium nitrite in water (15 ml) was added dropwise. After stirring at 0 °C for 10 mins, the reaction was slowly warmed to room temperature and stirred for 1 hour. Once complete by LCMS, a solution of urea (0.25 g) in water (10 ml) was added dropwise. After stirring at room temperature for 30 mins, solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned with sat. $NaHCO_3$ (aq) and EtOAc. Extraction with EtOAc (x3), drying with $MgSO_4$ and concentrating yielded an orange oil which was used without purification (0.20 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 270 for $C_{10}H_8ClN_3O_2S$

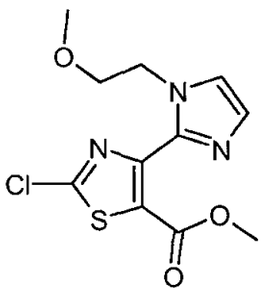
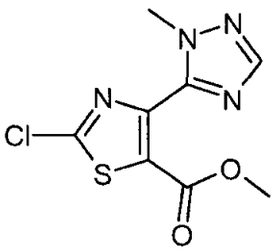
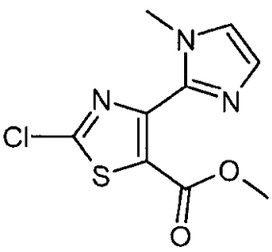
Intermediates 2-12

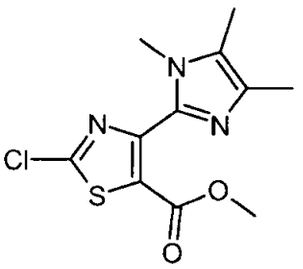
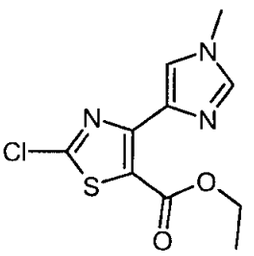
The following Intermediates were prepared by the procedure described in Intermediate 1 from the starting materials (SM) indicated.

Int	Compound	Data	SM

Int	Compound	Data	SM
2	Ethyl 2-chloro-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 271 for $C_{10}H_8ClN_3O_2S$ NMR: 1.19 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.98 (d, 2H), 9.29 (s, 1H)	Intermediate 24
3	Methyl 2'-chloro-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 261 for $C_8H_5ClN_2O_2S_2$ NMR: 3.84 (s, 3H), 8.02 (m, 2H)	Intermediate 25
4	Ethyl 4-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 356 for $C_{14}H_{18}ClN_5O_2S$ NMR: 1.21 (t, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.25 (q 2H), 6.45 (s, 1H)	Intermediate 26

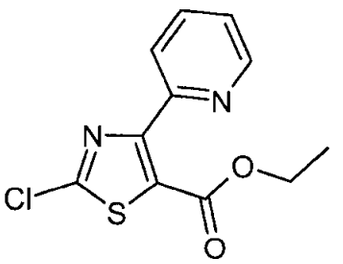
Int	Compound	Data	SM
5	Ethyl 2-chloro-4-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 330 for $C_{12}H_{12}ClN_3O_4S$ NMR: 1.14 (t, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.21 (q, 2H), 6.37 (s, 1H)	Intermediate 27
6	Ethyl 2-chloro-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 270 for $C_{10}H_8ClN_3O_2S$ NMR: 1.16 (t, 3H), 4.22 (q, 2H), 8.76 (m, 2H), 9.03 (s, 1H)	Intermediate 28
7	Ethyl 4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 325 for $C_{13}H_9ClN_2O_2S_2$ NMR: 1.27 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.22 (d, 1H),	Intermediate 29

Int	Compound	Data	SM
8	Methyl 2-chloro-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 302 for $C_{11}H_{12}ClN_3O_3S$ NMR: 3.34 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.24 (s, 2H).	Intermediate 19
9	Methyl 2-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 259 for $C_8H_7ClN_4O_2S$ NMR: 3.92 (s, 6H), 8.04 (s, 1H).	Intermediate 20
10	Methyl 2-chloro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 258 for $C_9H_8ClN_3O_2S$ NMR: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).	Intermediate 16

Int	Compound	Data	SM
11	Methyl 2-chloro-4-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 286 for $C_{11}H_{12}ClN_3O_2S$ NMR: 2.03 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.90 (s, 2H).	Intermediate 21
12	Ethyl 2-chloro-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 272 for $C_{10}H_{10}ClN_3O_2S$ NMR: 1.42 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).	Intermediate 22

Intermediate 13

Ethyl 2-chloro-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate

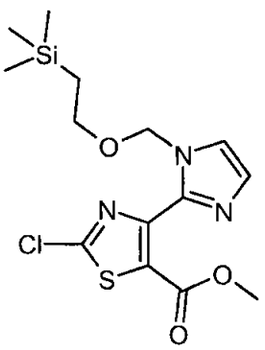


To a solution of ethyl 2-oxo-4-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.42 g, 1.7 mmol) in neat phosphorus oxychloride (5 ml) was added pyridine and the reaction was heated to reflux. After 3hrs, LCMS indicates complete conversion. The reaction mixture was concentrated to remove phosphorus oxychloride. The residue was diluted with water and extracted three times with EtOAc, dried with $MgSO_4$ and concentrated to a brown oil (0.35 g).

MS (ES) $(M+H)^+$: 269 for $C_{11}H_9ClN_2O_2S$; NMR: 1.16 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.96 (t 1H), 8.65 (d, 1H)

Intermediate 14

Methyl 2-chloro-4-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate

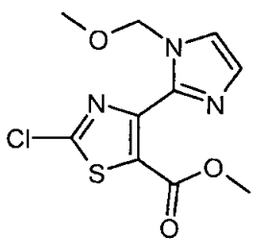


t-Butylnitrite (0.81 ml, 6.25 mmol) was added dropwise to a mixture of 1.5 g (4.2 mmol) methyl 2-amino-4-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 17) and 900 mg $CuCl_2$ in 30 ml CH_3CN at room temperature. After stirring 1 hour, the mixture was quenched with $NaHSO_3$ (aq) and diluted with water before being extracted twice with EtOAc. The EtOAc extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford an oil that was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 90% EtOAc in DCM) to give 800 mg of a solid: MS (ES) $(M+H)^+$: 374 for $C_{14}H_{20}N_3O_3SSi$; NMR: -0.13 (s, 9H), 0.75 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.04 (s, 2H).

Intermediate 15

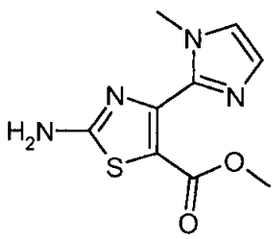
The following Intermediate was synthesized by an analogous method to Intermediate 14 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM

Int	Compound	Data	SM
15	Methyl 2-chloro-4-[1-(methoxymethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 269 for $C_{10}H_{10}ClN_3O_3S$ NMR: 3.22 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.32 (s, 2H).	Intermediate 18

Intermediate 16

Methyl 2-amino-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate

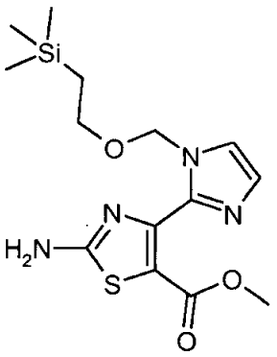
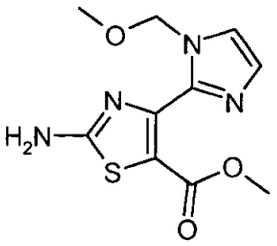
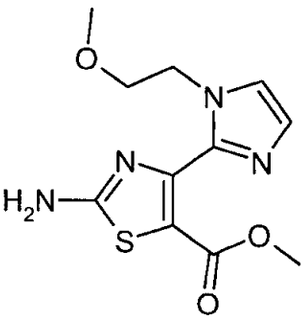


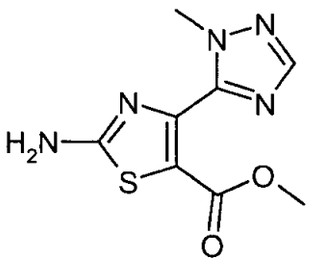
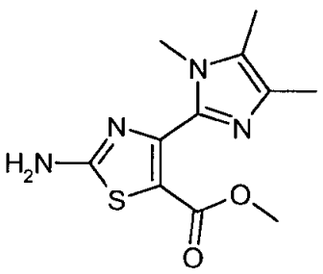
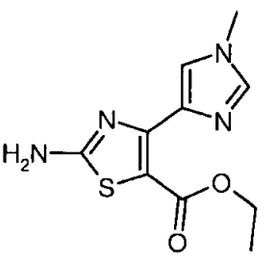
N-Iodosuccinimide (9.3 g, 41 mmol) was added to a mixture of 7.52 g (41 mmol) methyl 3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoate (Intermediate 48) and 7.5 g Amberlyst-15 resin in 400 ml EtOAc followed by stirring for 1 hour at room temperature. The resin was filtered off and rinsed with EtOAc. Solvent was removed from the filtrate and the residue was taken up in diethyl ether. Insoluble material was filtered off and rinsed with additional ether. Solvent was removed from the filtrate and the residue was dissolved in 200 ml MeOH before added 4.7 g (62 mmol) thiourea. The mixture was heated at reflux for 1 hour. Solvent was removed and the residue was taken up in aqueous Na_2CO_3. Insoluble material was collected by filtration and rinsed well with water. The solids were dried *in vacuo* affording 4.51 g of product: MS (ES) $(M+H)^+$: 239 for $C_9H_{10}N_4O_2S$; NMR: 3.48 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.98 (s, 2H).

Intermediates 17-22

The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 16 from the starting materials (SM) given in the table below.

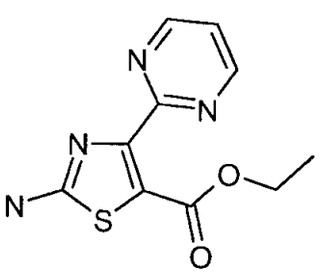
Int	Compound	Data	SM

Int	Compound	Data	SM
17	Methyl 2-amino-4-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 355 for $C_{14}H_{22}N_4O_3SSi$ NMR: -0.14 (s, 9H), 0.67 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (s, 2H).	Intermediate 45
18	Methyl 2-amino-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 269 for $C_{10}H_{12}N_4O_3S$ NMR: 3.23 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.44 (s, 2H).	Intermediate 46
19	Methyl 2-amino-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 283 for $C_{11}H_{14}N_4O_3S$ NMR: 3.22 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.41 (s, 2H).	Intermediate 47

Int	Compound	Data	SM
20	Methyl 2-amino-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 240 for $C_8H_9N_5O_2S$ NMR: 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 2H).	Intermediate 44
21	Methyl 2-amino-4-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 267 for $C_9H_{10}N_4O_2S$ NMR: 2.01 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.89 (s, 2H).	Intermediate 49
22	Ethyl 2-amino-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 253 for $C_{10}H_{12}N_4O_2S$ NMR: 1.15 (t, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).	Intermediate 43

Intermediate 23

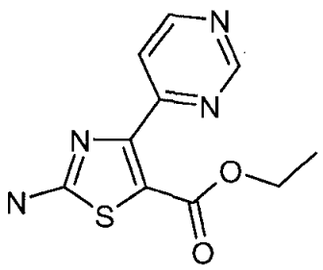
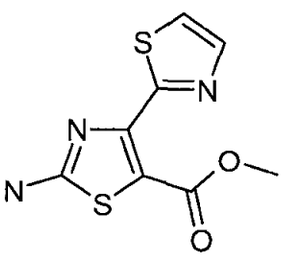
Ethyl 2-amino-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate

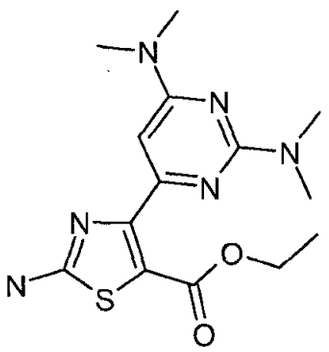
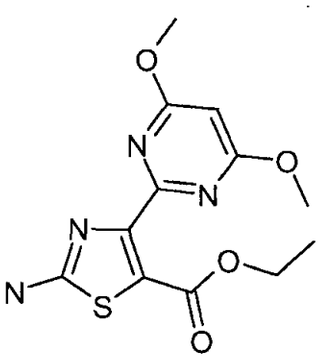
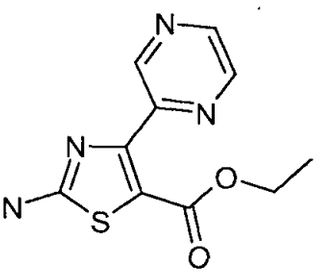


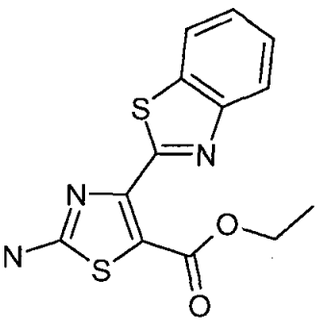
A suspension of ethyl 2-iodo-3-oxo-3-pyrimidin-2-ylpropanoate (Intermediate 30; 1.73 g, 5.4 mmol) and thiourea (0.62 g, 8.1 mmol) in EtOH was heated at reflux for 1 hour. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated. The residue was suspended in water and basified with saturated aqueous Na_2CO_3. The resulting precipitate was filtered off and the filtrate was extracted with EtOAc (x3). The organic extracts were dried with $MgSO_4$ and concentrated to an orange oil (0.55 g, 41%). MS (ES) $(M+H)^+$: 251 for $C_{10}H_{10}N_4O_2S$; NMR: 0.97 (t, 3H), 3.95 (q, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.05 (d, 1H)

Intermediates 24-29

The following Intermediates were prepared by the procedure described in Intermediate 23 from the starting materials (SM) indicated.

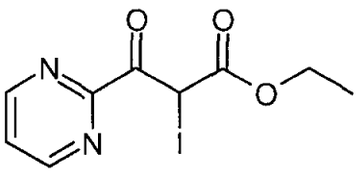
Int	Compound	Data	SM
24	Ethyl 2-amino-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 251 for $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ NMR: 1.08 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.86 (d, 1H), 9.21 (s, 1H)	Intermediate 31
25	Methyl 2'-amino-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 242 for $C_8H_7N_3O_2S_2$ NMR: 3.67 (s, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.92 (s, 2H)	Intermediate 32

Int	Compound	Data	SM
26	Ethyl 2-amino-4-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 337 for $C_{14}H_{20}N_6O_2S$ NMR: 1.22 (t, 3H), 3.19 (s, 12H), 4.21 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 8.21 (s, 2H)	Intermediate 33
27	Ethyl 2-amino-4-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 311 for $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ NMR: 1.02 (t, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.03 (q, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.94 (s, 2H)	Intermediate 34
28	Ethyl 2-amino-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 251 for $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ NMR: 1.07 (t, 3H), 4.04 (q, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.81 (s, 1H)	Intermediate 35

Int	Compound	Data	SM
29	Ethyl 2-amino-4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 306 for $C_{13}H_{11}N_3O_2S_2$ NMR: 1.16 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.06 (m, 3H), 8.12 (d, 1H)	Intermediate 36

Intermediate 30

Ethyl 2-iodo-3-oxo-3-pyrimidin-2-ylpropanoate

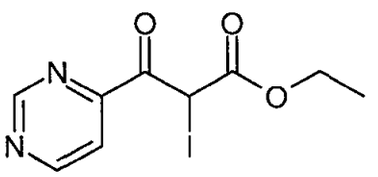
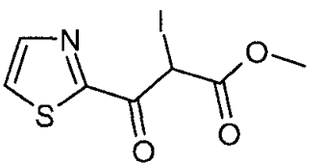
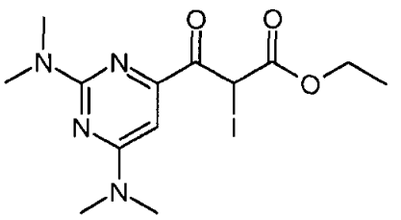
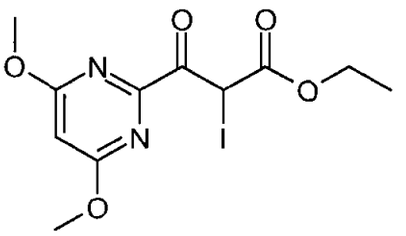
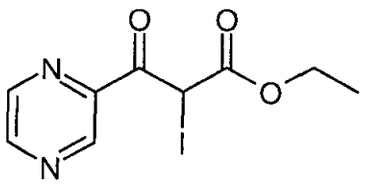


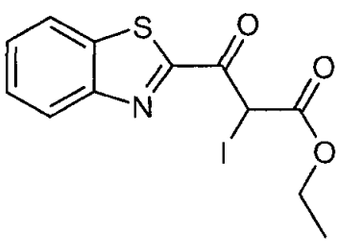
To a suspension of ethyl 3-oxo-3-pyrimidin-2-ylpropanoate (Intermediate 37; 1.19 g, 6.1 mmol) in EtOAc was added *N*-iodosuccinamide (1.38 g, 6.1 mmol) and Amberlyst-15 resin (1.19 g). After stirring at room temperature for 30 mins, LCMS shows a mixture of desired product and bis-iodinated product. (Note: workup reaction as soon as it is finished. Excessive reaction times results in decomposition). The reaction mixture was filtered to remove the Amberlyst-15 resin. The filtrate was concentrated to an orange oil which was then suspended in diethyl ether. The resulting precipitate was filtered and washed with ether. The filtrate was concentrated to an orange oil (1.73 g, 89%). MS (ES) $(M+H)^+$: 321 for $C_9H_9IN_2O_3$

Intermediates 31-36

The following Intermediates were prepared by the procedure described in Intermediate 30 from the starting materials (SM) indicated.

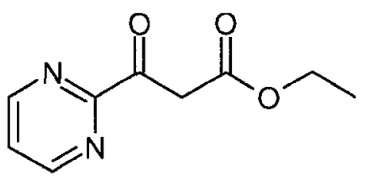
Int	Compound	Data	SM

Int	Compound	Data	SM
31	Ethyl 2-iodo-3-oxo-3-pyrimidin-4-ylpropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 321 for $C_9H_9IN_2O_3$ NMR: 1.11 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 6.41 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	Intermediate 38
32	Methyl 2-iodo-3-oxo-3-(1,3-thiazol-2-yl)propanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 312 for $C_7H_6INO_3S$	Intermediate 50
33	Ethyl 3-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-iodo-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 407 for $C_{13}H_{19}IN_4O_3$ NMR: 1.19 (t, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 4.09 (q, 2H), 6.41 (s, 1H)	Intermediate 39
34	Ethyl 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-iodo-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 381 for $C_{11}H_{13}IN_2O_5$	Intermediate 40
35	Ethyl 2-iodo-3-oxo-3-pyrazin-2-ylpropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 321 for $C_9H_9IN_2O_3$	Intermediate 41

Int	Compound	Data	SM
36	Ethyl 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-iodo-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 376 for $C_{12}H_{10}INO_3S$	Intermediate 42

Intermediate 37

Ethyl 3-oxo-3-pyrimidin-2-ylpropanoate

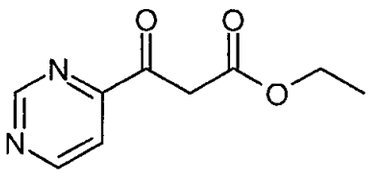
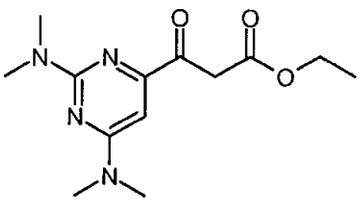
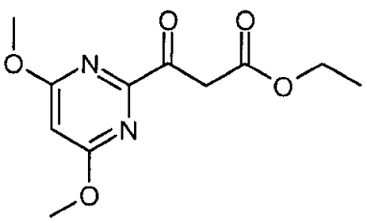
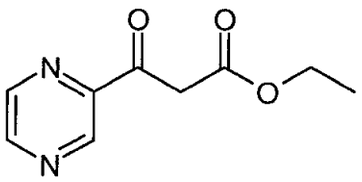


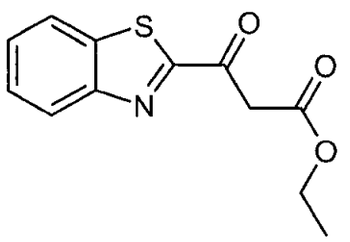
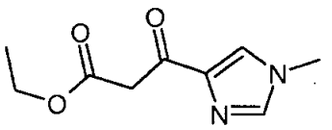
To a solution of pyrimidine-2-carboxylic acid (0.99 g, 7.98 mmol) in anhydrous THF (20 ml) was added carbonyl diimidazole (1.55 g, 9.57 mmol) and the suspension was heated at reflux for 2 hours. The mixture was then cooled to room temperature and used without workup or purification. In a separate flask, mono-ethyl malonate (0.94 ml, 7.98 mmol) was suspended in anhydrous THF (20 ml) and cooled to 0 °C. Methyl magnesium bromide (5.32 ml, 15.96 mmol, 3.0 M in diethyl ether) was added dropwise. After stirring at 0 °C for 20 mins, the crude imidazolide solution prepared earlier was added slowly. The reaction was then heated at reflux overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with water and acidified with concentrated HCl to pH 5. The solution was extracted with EtOAc (x3), dried with $MgSO_4$ and concentrated to a yellow oil (1.19 g, 77%). NMR showed a 2:1 mixture of the keto:enol forms. MS (ES) $(M+H)^+$: 195 for $C_9H_{10}N_2O_3$; NMR: 1.13-1.29 (t, 3H), 4.05-4.28 (q, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.62-7.76 (t, 1H), 8.95-9.06 (d, 2H), 11.79 (s, 4H)

Intermediates 38-43

The following Intermediates were prepared by the procedure described in Intermediate 37 from the starting materials (SM) indicated.

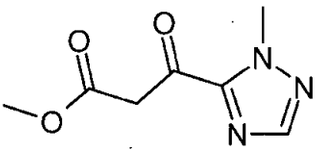
Int	Compound	Data	SM

Int	Compound	Data	SM
38	Ethyl 3-oxo-3-pyrimidin-4-ylpropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$:195 for $C_9H_{10}N_2O_3$ NMR: 1.14 (t, 3H, 2/3) 1.28 (t, 3H, 1/3) 4.17 (q, 2H, 2/3) 4.19 (s, 2H), 4.25 (q, 2H, 1/3) 6.34 (s, 1H, 1/3) 7.91 (d, 1H 1/3) 7.95 (d, 1H, 2/3) 9.04 (d, 1H, 1/3) 9.15 (d, 1H, 2/3) 9.30 (s, 1H, 1/3) 9.43 (s, 1H, 2/3) 12.03 (s, 1H, 2/3)	pyrimidine-4-carboxylic acid
39	Ethyl 3-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 281 for $C_{13}H_{20}N_4O_3$ NMR: 1.19 (t, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.08 (s, 6H), 3.92 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 6.35 (s, 1H)	2,6-bis(dimethylamino)pyrimidine-4-carboxylic acid
40	Ethyl 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 255 for C11$H_{14}N_2O_5$	4,6-dimethoxypyrimidine-2-carboxylic acid
41	Ethyl 3-oxo-3-pyrazin-2-ylpropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 195 for $C_9H_{10}N_2O_3$ NMR: 1.15 (t, 3H), 4.11 (q, 2H), 4.18 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)	pyrazine-2-carboxylic acid

Int	Compound	Data	SM
42	Ethyl 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 250 for $C_{12}H_{11}NO_3S$ NMR: 1.17 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.27 (m, 2H)	1,3-benzothiazole-2-carboxylic acid
43	Ethyl 3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-3-oxopropanoate 	NMR: 1.25 (t, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).	1-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid

Intermediate 44

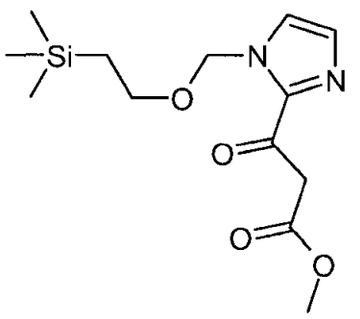
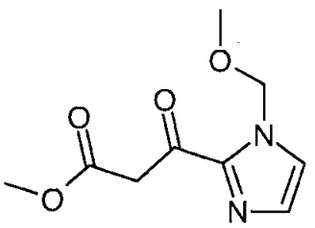
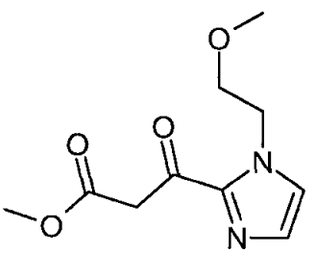
Methyl 3-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-3-oxopropanoate

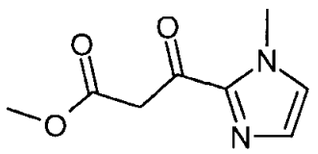
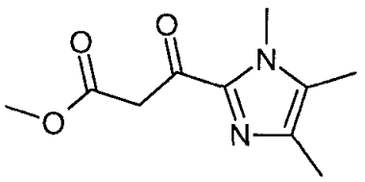
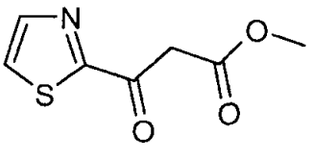


NaH (7.84 g, 196 mmol of a 60% dispersion in oil) was added portionwise to a solution of 6.18 g (34.5 mmol) of 1-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)ethanone (Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* (1993), 41(7), 1226-31) in 100 ml dimethylcarbonate. The mixture was heated to 90 °C for 2 hour forming a thick slurry. After cooling to room temperature, the mixture was slowly transferred to 1N HCl over ice. The pH of the mixture was brought to about 7 with $NaHCO_3$ before being saturated with NaCl and extracted 4 times with EtOAc. The EtOAc was dried ($MgSO_4$) and concentrated to give an oil that was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 50% EtOAc in DCM). Product (5.3 g) was obtained as an oil. NMR: 3.78 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 7.94 (s, 1H).

Intermediates 45-50

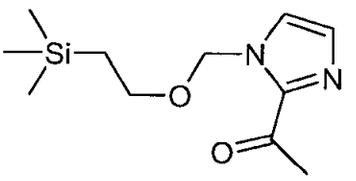
The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 44 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM
45	Methyl 3-oxo-3-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazol-2-yl)propanoate 	MS (ES) $(M-H)^-$: 297 for $C_{13}H_{22}NO_2Si$ NMR: -0.14 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).	Intermediate 51
46	Methyl 3-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 213 for $C_9H_{12}N_2O_4$ NMR: 3.41 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).	Intermediate 52
47	Methyl 3-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 227 for $C_{10}H_{14}N_2O_4$ NMR: 3.18 (s, 3H), 3.61 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).	Intermediate 53

Int	Compound	Data	SM
48	Methyl 3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 183 for $C_8H_{10}N_2O_3$.	1-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)ethanone (Abarca-Gonzalez, B.; Jones, R. A.; Medio-Simon, M.; Quilez-Pardo, J.; Sepulveda-Arques, J.; Zaballos-Garcia, E. Synth. Comm. (1990), 20(3), 321-31).
49	Methyl 3-oxo-3-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)propanoate 	NMR: 2.21 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.10 (s, 2H).	Intermediate 54
50	Methyl 3-oxo-3-(1,3-thiazol-2-yl)propanoate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 186 for $C_7H_7NO_3S$ NMR: 3.65 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.29 (d, 1H)	1-(1,3-thiazol-2-yl)ethanone

Intermediate 51

1-(1-{[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1*H*-imidazol-5-yl)ethanone

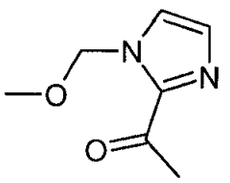
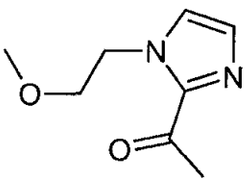
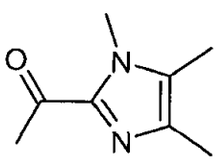


A solution of 30 ml (75 mmol) of 2.5 M *n*-butyllithium in hexanes was added slowly to a solution of 8.48 g (61.3 mmol) 1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1*H*-imidazole (Lipshutz, B. H.; Huff, B.; Hagen, W. *Tetrahedron Lett.* (1988), 29(28), 3411-14) in 200 ml THF cooled in a dry ice-acetone bath. After stirring 1 hour, 8 ml (75 mmol) of *N*-methoxy-*N*-

methylacetamide was added quickly, and the solution was allowed to warm to room temperature over 30 min. After quenching with aqueous NH_4Cl, the mixture was diluted with water and extracted twice with EtOAc, which was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give an oil that was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 50% EtOAc in DCM). Product (8.5 g) was obtained as a mobile oil. NMR: -0.13 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

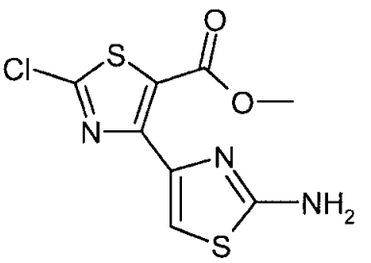
Intermediates 52-54

The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 51 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM
52	1-[1-(Methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]ethanone 	NMR: 2.72 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).	1-(methoxymethyl)-1H-imidazole (Manoharn, T. S.; Brown, R. S. J. Org. Chem. (1989), 54(6), 1439-42).
53	1-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]ethanone 	MS (ES) $(M+H)^+$: 169 for $C_8H_{12}CN_2O_2$ NMR: 2.69 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).	1-(2-Methoxyethyl)-1H-imidazole (WO 2003055876 A1)
54	1-(1,4,5-Trimethyl-1H-imidazol-2-yl)ethanone 	NMR: 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.71 (m, 2H).	1,4,5-trimethyl-1H-imidazole (US 6177575 B1)

Intermediate 55

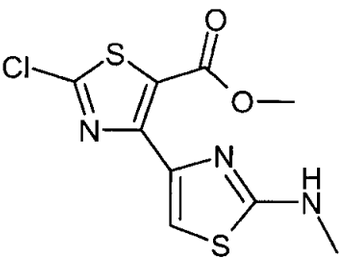
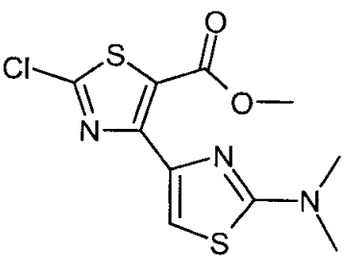
Methyl 2'-amino-2-chloro-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate



A solution of 770 mg (3.6 mmol) of methyl 2-chloro-4-(chloroacetyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 61) and 270 mg (3.6 mmol) thiourea in 2 ml MeOH was heated at reflux for 90 min. Solvent was removed, and the residue was taken up in water and treated with aqueous Na_2CO_3 precipitating solids that were collected, washed with water and dried *in vacuo* to give 670 mg of product: MS (ES) $(M+H)^+$: 276 for $C_8H_6ClN_3O_2S_2$; NMR ($CDCl_3$): 3.91 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.28 (s, 1H).

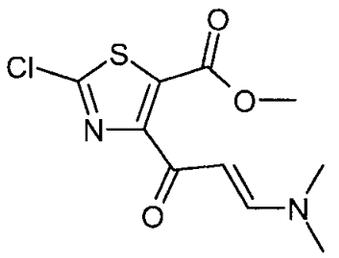
Intermediates 56-57

The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 55 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM
56	Methyl 2-chloro-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 290 for $C_9H_8CN_3O_2S_2$ NMR ($CDCl_3$): 3.01 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 7.71 (s, 1H).	Intermediate 61 and methylthiourea
57	Methyl 2-chloro-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) $(M+H)^+$: 304 for $C_{10}H_{10}CN_3O_2S_2$ NMR ($CDCl_3$): 3.11 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 7.43 (s, 1H).	Intermediate 61 and *N,N*-dimethylthiourea

Intermediate 58

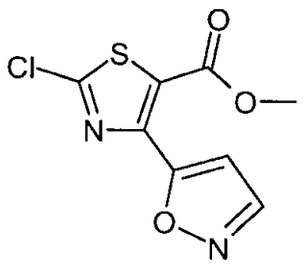
Methyl 2-chloro-4-[(2*E*)-3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate



A solution of 1 g (4.55 mmol) methyl 4-acetyl-2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylate (WO 2006087543 A1) and 0.61 ml (4.6 mmol) dimethylformamide dimethylacetal in 4 ml toluene was heated at 100 °C for 3 hours in a microwave reactor. Solvent was removed and the residue was diluted with water, which was then saturated with NaCl. The solution was extracted 3 times with EtOAc, which was dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 50% EtOAc in DCM) to give 480 mg of product as a viscous oil. NMR ($CDCl_3$): 2.88 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.61 (d, 1H), 7.82 (s, 1H).

Intermediate 59

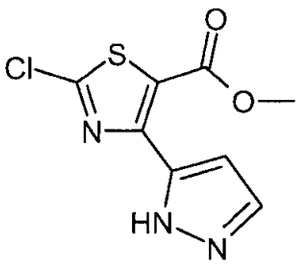
Methyl 2-chloro-4-isoxazol-5-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate



A solution of 1.18 mg (4.3 mmol) methyl 2-chloro-4-[(2*E*)-3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 58) and 285 mg (4.1 mmol) hydroxylamine hydrochloride in 4 ml AcOH was heated at 120 °C for 90 min. Solvent was removed and the residue was partitioned between aqueous $NaHCO_3$ and EtOAc. The EtOAc was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (1:1 hexanes/DCM followed by gradient elution to 100% DCM) to give 450 mg of product as solid: MS (ES) $(M+H)^+$: 245 for $C_8H_5ClN_2O_3S$; NMR: 3.91 (s, 3H), 7.17(s, 1H), 8.26 (s, 1H).

Intermediate 60

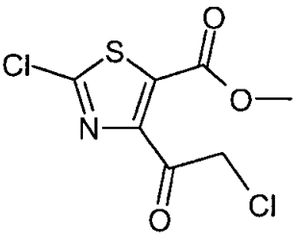
Methyl 2-chloro-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate



A solution of 700 mg (2.6 mmol) methyl 2-chloro-4-[(2*E*)-3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 58) and 193 mg (2.8 mmol) hydrazine hydrochloride in 4 ml AcOH was heated at 120 °C for 1 hour. Solvent was removed and the residue was partitioned between aqueous $NaHCO_3$ and EtOAc. The EtOAc was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 100% EtOAc) to give 200 mg of product as a white solid. NMR: 4.00 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 13.04 (s, 1H).

Intermediate 61

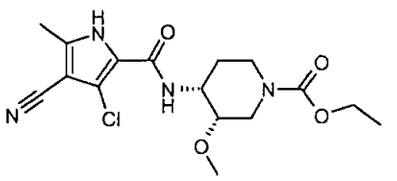
Methyl 2-chloro-4-(chloroacetyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate



A solution of 2.0 g (9.1 mmol) of methyl 4-acetyl-2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylate (WO 2006087543 A1) and 6.3 g (18.2 mmol) trimethylbenzylammonium dichloroiodide in 50 ml 1,2-dichloroethane and 20 ml MeOH was heated at reflux for 3 hours. Solvent was removed, and the residue was taken up in EtOAc and washed with aqueous $NaHSO_3$, water and brine. Drying ($MgSO_4$) and removal of solvent gave 2.3 g of an oil: MS (ES) $(M+H)^+$: 222 for $C_7H_5Cl_2NO_3S$; NMR ($CDCl_3$): 3.91 (s, 3H), 4.72 (s, 2H).

Intermediate 62

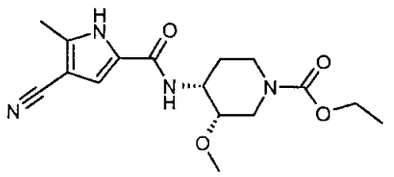
Ethyl (3*S*,4*R*)-4-{[(3-chloro-4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidine-1-carboxylate



A solution of 503 mg (2.7 mmol) 3-chloro-4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid (Intermediate 68), ethyl (3*S*,4*R*)-4-amino-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (551 mg, 2.7 mmol) (WO 2006087543 A1), hydroxybenzotriazole (0.358 mg, 2.7 mmol) and *N*-methylmorpholine (0.58 ml, 3 mmol) in DCM (100 ml) was stirred at room temperature before adding 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.588 mg, 3 mmol). After stirring at room temperature for 4 hours, the crude reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous sodium carbonate, water, 1N HCl, water, and brine. The organic portion was then dried with $MgSO_4$ and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 100% EtOAc) affording a solid that was triturated with MeOH to give 515 mg of product as a solid: MS (ES) $(M+H)^+$: 367 for $C_{16}H_{21}ClN_4O_4$; NMR: 1.23 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.67-3.04 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.76-4.33 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 12.73 (s, 1H).

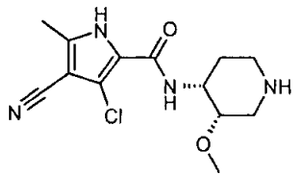
Intermediate 63

The following Intermediate were synthesized by an analogous method to Intermediate 62 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM
63	Ethyl (3*S*,4*R*)-4-{[(4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidine-1-carboxylate 	MS (ES) $(M-H)^-$: 333 for $C_{16}H_{22}N_4O_4$ NMR: 1.22 (t, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.77-3.14 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 4H), 3.79-4.33 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 12.21 (s, 1H).	Intermediate 69 and ethyl (3*S*,4*R*)-4-amino-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (WO 2006087543 A1)

Intermediate 64

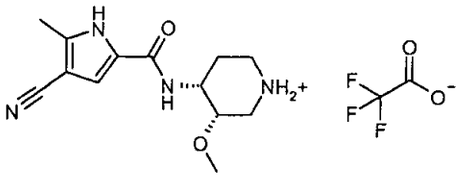
3-Chloro-4-cyano-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



A solution of ethyl (3*S*,4*R*)-4-{[(3-chloro-4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (Intermediate 62; 578 mg, 1.57 mmol) and 0.83 ml (15.6 mmol) 50% NaOH in 7 ml MeOH was heated at 120 °C for 2 hours in a microwave reactor. The mixture was diluted with water and saturated with NaCl before being extracted 5 times with THF. The THF extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to give material that was triturated with MeOH to give 215 mg of a white solid: MS (ES) $(M+H)^+$: 297 for $C_{13}H_{17}ClN_4O_4$; NMR: 1.62 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (dm, 2H), 2.91 (dm, 1H), 3.14 (dm, 1H), 3.37 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.71 (s, 1H).

Intermediate 65

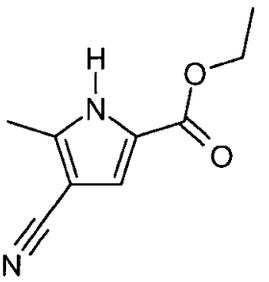
(3*S*,4*R*)-4-{[(4-Cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidinium trifluoroacetate



A solution of ethyl (3*S*,4*R*)-4-{[(4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (Intermediate 63; 340 mg, 1.0 mmol) and 0.54 ml (10 mmol) 50% NaOH in 5 ml MeOH was heated at 120 °C for 2 hours in a microwave reactor. The mixture was diluted with water and saturated with NaCl before being extracted 5 times with THF. The THF extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to give material that was purified by reverse phase HPLC (10-20% gradient acetonitrile in water with 0.1% TFA) to give 200 mg of product as the TFA salt: MS (ES) $(M-H)^-$: 261 for $C_{16}H_{22}N_4O_4$; NMR: 1.71 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.02-3.34 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 12.21 (s, 1H).

Intermediate 66

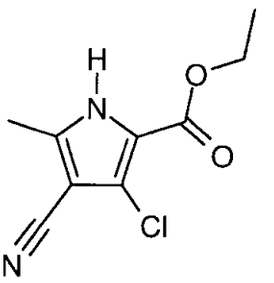
Ethyl 4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate



A solution of 3.13 g (20 mmol) ethyl 5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (Curran, T.P.; Keaney, M.T. *J. Org. Chem.* (1996), 61(25), 9068-9069) and 4 ml DMF in 60 ml acetonitrile was cooled in an ice water bath. Chlorosulfonyl isocyanate (2 ml, 23 mmol) was added, and the mixture was stirred overnight with warming to room temperature. Additional chlorosulfonyl isocyanate (0.4 ml, 4.6 mmol) was added, and the mixture was stirred 3 hours. Saturated aqueous Na_2CO_3 (40 ml) was added and solvent was removed. The residue was taken up in water and extracted 2 times with 1:1 EtOAc-diethyl ether with each extract being washed twice more with water and once with brine. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), and solvent was removed to give 3.5 g of a white solid: MS (ES) $(M+H)^+$: 179 for $C_9H_{10}N_2O_2$; NMR: 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.17 (q, 1H), 7.16 (s, 1H), 12.59 (s, 1H).

Intermediate 67

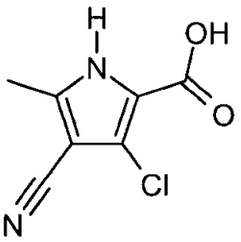
Ethyl 3-chloro-4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate



A solution of 1.72 g (11.5 mmol) of ethyl 4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (Intermediate 66) and 1.53 g (11.5 mmol) *N*-chlorosuccinimide in 20 ml DMF was heated to 70 °C in a microwave reactor for 1 hour. Solvent was removed and the residue was diluted with water and extracted twice with diethyl ether, each extract being washed 2 times more with water and once with brine. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), and solvent was removed. The residue was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 100% EtOAc) to afford 790 mg of product as a solid: MS (ES) $(M-H)^-$: 211 for $C_9H_9ClN_2O_2$; NMR: 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.32 (q, 1H), 12.85 (s, 1H).

Intermediate 68

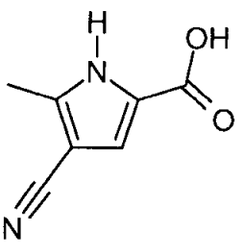
3-Chloro-4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid



A solution of 760 mg (3.6 mmol) of ethyl 3-chloro-4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (Intermediate 67) and 3.6 ml (7.2 mmol) of 2N LiOH in 15 ml MeOH was heated at 100 °C for 3 hours in a microwave reactor. Additional 2N LiOH (1.0 ml) was added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour. The mixture was diluted with water and acidified with 1N HCl before being extracted 2 times with EtOAc. The EtOAc extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 610 mg of a solid: MS (ES) $(M-H)^-$: 183 for $C_7H_5ClN_2O_2$; NMR: 2.31 (s, 3H), 12.72 (s, 1H), 13.31 (s, 1H).

Intermediate 69

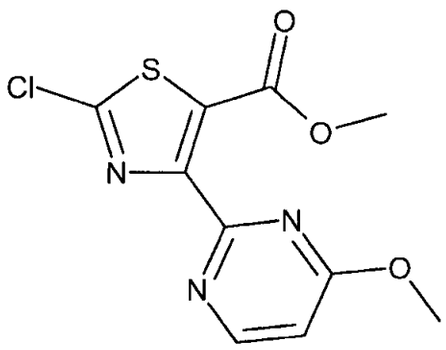
4-Cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid



A solution of 390 mg (2.6 mmol) of ethyl 4-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (Intermediate 66) and 2.6 ml (7.2 mmol) of 2N LiOH in 15 ml MeOH was heated at 100 °C for 3 hours in a microwave reactor. Additional 2N LiOH (0.5 ml) was added, and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour. The mixture was diluted with water and acidified with 1N HCl before being extracted 2 times with EtOAc. The EtOAc extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 317 mg of a solid: MS (ES) $(M+H)^+$: 151 for $C_7H_6N_2O_2$; NMR: 2.31 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

Intermediate 70

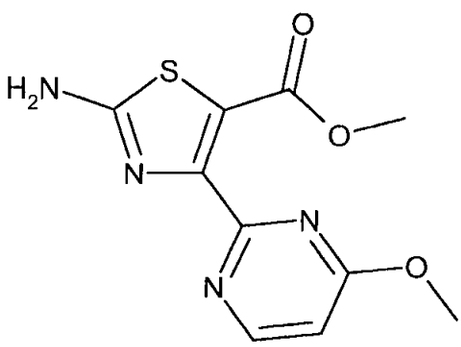
Methyl 2-chloro-4-(4-methoxypyrimidin-2-yl)thiazole-5-carboxylate



Methyl 2-amino-4-(4-methoxypyrimidin-2-yl)thiazole-5-carboxylate (Intermediate 71; 100 mg, 0.38 mmol) was suspended in 4 ml of glacial acetic acid and 6 ml of hydrochloric acid, The solution was cooled down to 0 °C and sodium nitrite (78 mg, 1.13 mmol) in 3 ml of H_2O was added dropwise. After stirring at 0 °C for 10 min, it was warmed up to room temperature and stirred for 30 min until LC-MS showed no starting material remaining. A solution of urea (50 mg) in 2 ml of H_2O was added dropwise, stirred for 20 min. Volume of the solution was then reduced under reduced pressure to ~7 ml, Na_2CO_3 saturated aqueous solution was added slowly while stirring to neutralize the solution. The resulting liquid was extracted with EtOAc (10 mlx3), The combined EtOAc layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to an oil. This was then purified by column chromatography eluted with Hexanes/EtOAc to give the desired product as an oil (75 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 286 for $C_{10}H_8N_3O_3S$; NMR ($CDCl_3$): 3.81 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H).

Intermediate 71

Methyl 2-amino-4-(4-methoxypyrimidin-2-yl)thiazole-5-carboxylate

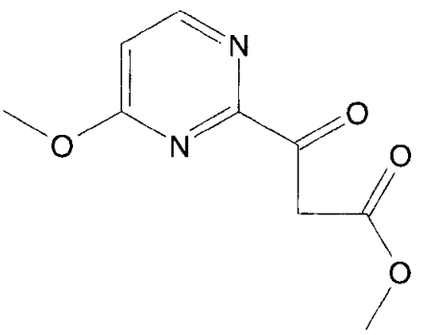


Methyl 3-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-3-oxopropanoate (Intermediate 72; 250 mg, 1.19 mmol) was dissolved in EtOAc (10 ml), Amberlyst 15 ion-exchange resin (230 mg) and n-iodo succinimide (282 mg, 1.19 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at

room temperature for 1 hr. The mixture was filtered and the filter cake was rinsed with MeOH, the combined filtrate was concentrated to dryness. Either was added and the resulting precipitate was filtered off, the filtrate was concentrated to an oil and dried under high vacuum. To this crude thiourea (136 mg, 1.78 mmol) and MeOH (10.00 ml) was added and the mixture was refluxed for 1.5hr, cooled down to rt and yellowish precipitate was filtered and washed with MeOH, the filter cake was washed with saturated Na_2CO_3 aqueous solution and kept as the desired product (off-white solid), the filtrate was then concentrated to dryness and was suspended into saturated Na_2CO_3 solution (10 ml), the resulting precipitate was collected by filtration. LC-MS showed both solids were the desired product. (97 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 267 for $C_{10}H_{10}N_4O_3S$; NMR ($CDCl_3$): 3.55 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.95 (br, 2H), 8.62 (d, 1H).

Intermediate 72

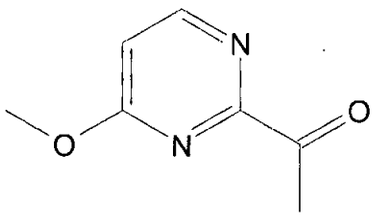
Methyl 3-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-3-oxopropanoate



1-(4-Methoxypyrimidin-2-yl)ethanone (Intermediate 73; 462 mg, 3.04 mmol) was dissolved in dimethyl carbonate (20 ml, 237.35 mmol) and the reaction mixture was cooled down to 0 °C, sodium hydride (291 mg, 12.15 mmol) was added and the mixture was stirred at 0°c for 10 min, raised the temperature to100 °C, refluxed for 1 hr. The mixture was cooled down to RT and was poured slowed into the ice cold 1N HCl solution (20 ml), stirred for 5 min, pH was brought back to ~7 and extracted with EtOAc. Organic layer was washed with brine and dried over $MgSO_4$, concentrated to oil. Chromatography gave a mixture of 2 compounds. Purified by column eluted with DCM/EtOAc (100~30%) gave the desired product as an oil (250 mg), it was carried over to the next step without further purification. MS (ES) $(M+H)^+$: 211 for $C_9H_{10}N_2O_4S$.

Intermediate 73

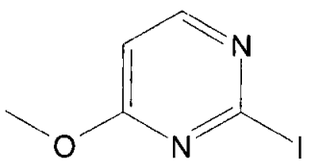
1-(4-Methoxypyrimidin-2-yl)ethanone



2-Iodo-4-methyoxypyrimidine (Intermediate 74; 1.62 g, 6.84 mmol) was dissolved in dry THF (20 ml), cooled down to –10 °C, i-PrMgCl (2 M in ether, 3.42 ml, 6.84 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. *N*-Methoxy-*N*-methyl acetamide (776 mg, 7.52 mmol) was added; the mixture was slowly warmed up to room temperature over night. Water (10 ml) was added and the reaction mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by column chromatography (Hex/EtOAc, gradient) to give the desired product as a yellowish solid (470 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 153 for $C_7H_8N_2O_2$; NMR ($CDCl_3$): 2.77 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 8.62 (d, 2H).

Intermediate 74

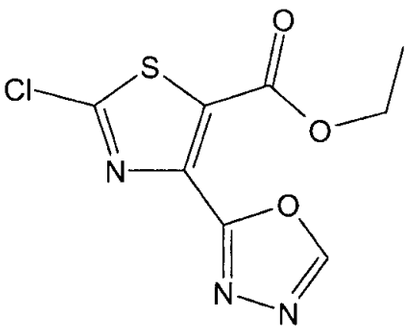
2-Iodo-4-methoxypyrimidine



2-Chloro-4-methoxypyrimidine (1.05 g, 7.26 mmol) was dissolved in DCM (20 ml), cooled down to –5 °C, hydrogen iodide (55%, 36 mmol) was added drop wise, the mixture was stirred at 0 °C for 4 hours then slowly warmed up to room temperature over night. The reaction mixture was cooled down to 0 °C and K_2CO_3 was added to neutralize the solution to pH=7, followed by the addition of 30% sodium meta bisulfite. This mixture was extracted with DCM (20 ml x 3). Organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, concentrated to give a white solid as the desired product (1.62 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 237 for $C_5H_5IN_2O$; NMR ($CDCl_3$): 4.00 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

Intermediate 75

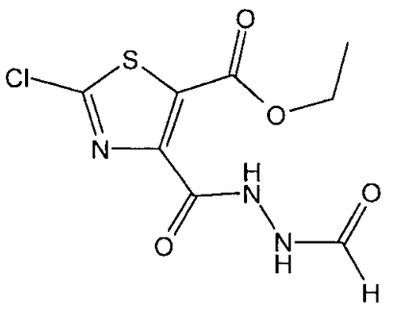
Ethyl 2-chloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiazole-5-carboxylate



Ethyl 2-chloro-4-(2-formylhydrazinecarbonyl)thiazole-5-carboxylate (Intermediate 76; 220 mg, 0.79 mmol), phosphorus triphenyl (416 mg, 1.58 mmol), carbon tetrachloride (0.154 ml, 1.58 mmol) and DIEA (0.415 ml, 2.38 mmol) were mixed in anhydrous acetonitrile (10 ml), stirred at room temperature over night, LC-MS indicated the SM was disappeared and the desired product mass and a side product. Solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography (DCM/EtOAc) afforded the desired product (78 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 260 for $C_8H_6ClN_3O_3S$; NMR ($CDCl_3$): 1.36 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 8.59 (s, 1H).

Intermediate76

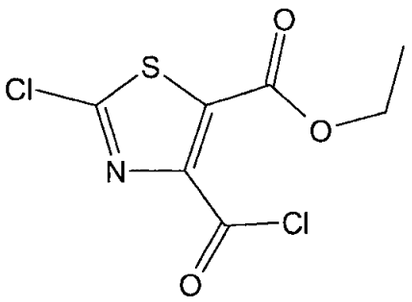
Ethyl 2-chloro-4-(2-formylhydrazinecarbonyl)thiazole-5-carboxylate



Ethyl 2-chloro-4-(chlorocarbonyl)thiazole-5-carboxylate (Intermediate 77; 300 mg, 1.18 mmol)and 2,6-lutidine (0.206 ml, 1.77 mmol) were mixed in 5 ml of dry DCM, cooled down to 0 °C, formohydrazide (73.8 mg, 1.20 mmol) was added, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 min and gradually warmed up to room temperature overnight. Solvent was removed and the residual was purified by column eluted with DCM/MeOH gradient. Product was obtained as yellowish solid. (230 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 278 for $C_8H_8ClN_3O_4S$; NMR ($CDCl_3$): 1.38 (t, 3H), 4.44 (q, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.41 (br, 1H), 11.68 (br, 1H).

Intermediate 77

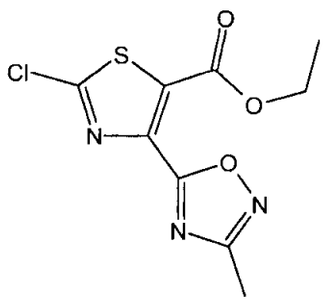
Ethyl 2-chloro-4-(chlorocarbonyl)thiazole-5-carboxylate



2-Chloro-5-(ethoxycarbonyl)thiazole-4-carboxylic acid (2 g, 8.49 mmol) was dissolved in dry DCM (15 ml), oxalyl dichloride (1.131 g, 8.91 mmol) was added and the mixture was cooled to 0 °C, 2 drops of DMF was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until the bubbling stopped. Solvent was removed and the residual was dried under high vacuum over night afforded the desired product as a crystal (2.15 g). NMR ($CDCl_3$): 1.35 (t, 3H), 4.37 (q, 2H).

Intermediate 78

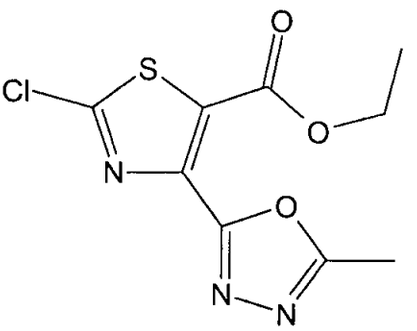
Ethyl 2-chloro-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiazole-5-carboxylate



Ethyl 2-chloro-4-(chlorocarbonyl)thiazole-5-carboxylate (Intermediate 77; 300 mg, 1.18 mmol) and 2,6-lutidine (0.206 ml, 1.77 mmol) were mixed in 5 ml of dry DCM, cooled down to 0 °C, (Z)-N'-hydroxyacetimidamide (WO200032565, 91 mg, 1.18 mmol) was added, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 min, DMF (2 ml) was added to assist the solvation of the SM and the reaction mixture was gradually warmed up to room temperature overnight. DCM was removed and the remaining solution was heated to 55 °C and stirred for 4 days. LC-MS showed the reaction was completed. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 ml), washed with water (10 mlx3), the organic phase was washed with brine and dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by column chromatography (Hex/EtOAc) to give the desired product (yellowish crystal, 140 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 274 for $C_9H_8ClN_3O_3S$; NMR ($CDCl_3$): 1.36 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.40 (q, 2H).

Intermediate 79

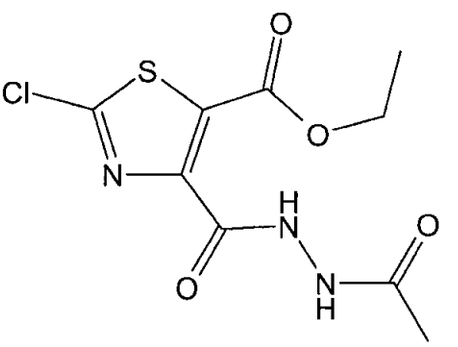
Ethyl 2-chloro-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiazole-5-carboxylate



Ethyl 4-(2-acetylhydrazinecarbonyl)-2-chlorothiazole-5-carboxylate (Intermediate 80; 264 mg, 0.91 mmol), phosphorus triphenyl (475 mg, 1.81 mmol), carbon tetrachloride (0.176 ml, 1.81 mmol) and diisopropyl ethylamine (0.484 ml, 2.72 mmol) were mixed in anhydrous acetonitrile (10 ml). The mixture was stirred at room temperature over night. solvent was then evaporated. The residue was purified by column chromatography (DCM/EtOAc) to give the desired product as a solid (211 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 274 for $C_9H_8ClN_3O_3S$; NMR ($CDCl_3$): 1.37 (t, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.40 (q, 2H).

Intermediate 80

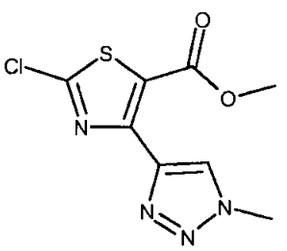
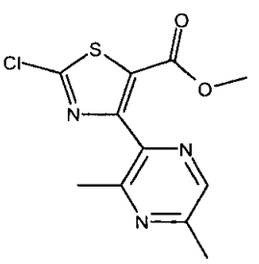
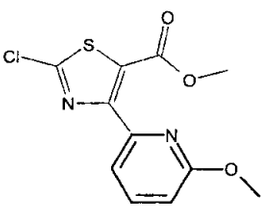
Ethyl 4-(2-acetylhydrazinecarbonyl)-2-chlorothiazole-5-carboxylate

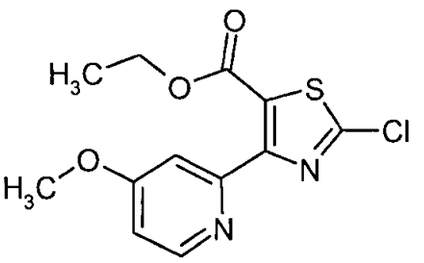
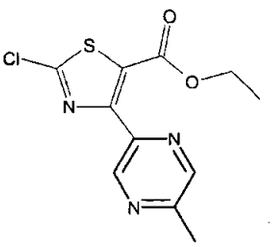
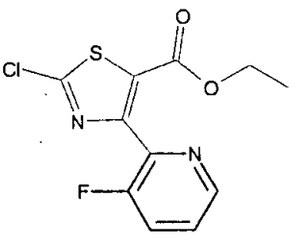


Ethyl 2-chloro-4-(chlorocarbonyl)thiazole-5-carboxylate (Intermediate 77; 300 mg, 1.18 mmol) and 2,6-lutidine (0.206 ml, 1.77 mmol) were mixed in 5 ml of dry DCM, cooled down to 0 °C, acetohydrazide (97 mg, 1.18 mmol) was added, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 min and gradually warmed up to room temperature overnight. Solvent was removed and the residual was purified by column eluted with DCM/MeOH gradient. Product was obtained as yellowish solid. (264 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 274 for $C_9H_{10}ClN_3O_4S$; NMR ($CDCl_3$): 1.39 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 8.55 (d, 1H), 11.66 (d, 1H).

Intermediate 81-86

The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 1 from the starting materials (SM) given in the table below.

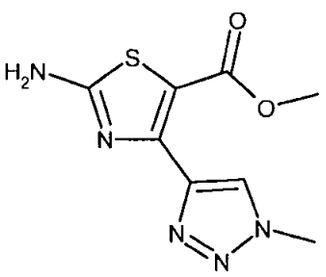
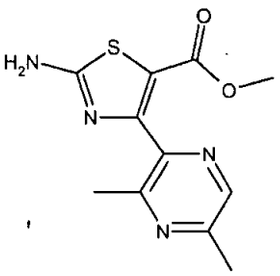
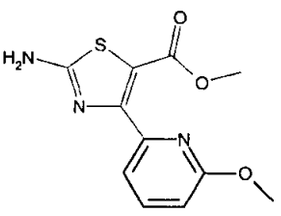
Int	Compound	Data	SM
81	methyl 2-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 259 (MH^+) for $C_8H_7ClN_4O_2S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.9(s, 3H); 4.18 (s, 3H); 8.71(s, 1H).	Intermediate 87
82	methyl 2-chloro-4-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 284 (MH^+) for $C_{11}H_{10}ClN_3O_2S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.43 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 8.42 (s, 1H).	Intermediate 88
83	methyl 2-chloro-4-(6-methoxypyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 285 (MH^+) for $C_{11}H_9ClN_2O_3S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.85 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 6.85 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.73 (t, 1H).	Intermediate 89

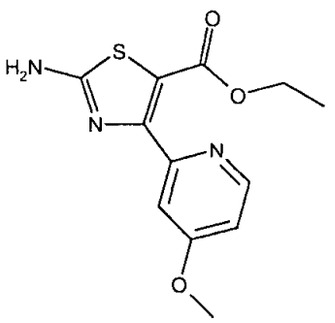
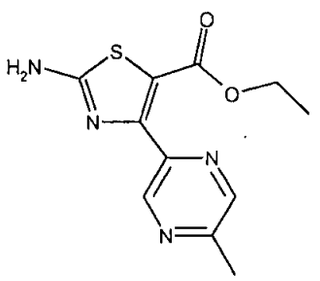
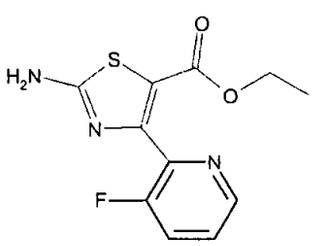
Int	Compound	Data	SM
84	ethyl 2-chloro-4-(4-methoxypyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 299 (MH^+) for $C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32 (t, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.21 (q, 2H); 6.77 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.40 (d, 1H).	Intermediate 90
85	ethyl 2-chloro-4-(5-methylpyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 284 (MH^+) for $C_{11}H_{10}ClN_3O_2S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.43 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 8.42 (s, 1H).	Intermediate 91
86	ethyl 2-chloro-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 287 (MH^+) for $C_{11}H_8ClFN_2O_2S$ ^{1}H-NMR: 1.25 (t, 3H); 4.28 (q, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 8.62 (d, 1H).	Intermediate 92

Intermediate 87-92

The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 16 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM

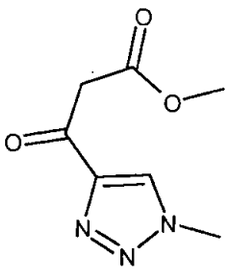
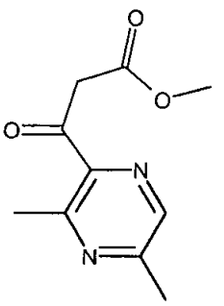
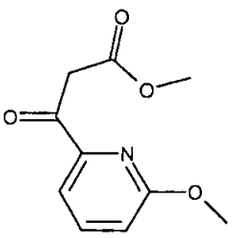
Int	Compound	Data	SM
87	2-methyl 2-amino-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 240 (MH^+) for $C_8H_9N_5O_2S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.80 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 8.16 (s, 1H).	Intermediate 93
88	methyl 2-amino-4-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 278 (MH^+) for $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.49 (s, 3H); 2.59 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 6.90 (br, 2H); 8.44 (s, 1H).	Intermediate 94
89	methyl 2-amino-4-(6-methoxypyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 266 (MH^+) for $C_{11}H_{11}N_3O_3S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.75 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 6.27 (br, 2H); 6.77 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.63 (t, 1H).	Intermediate 95

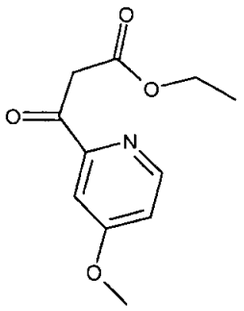
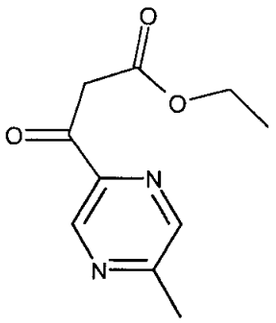
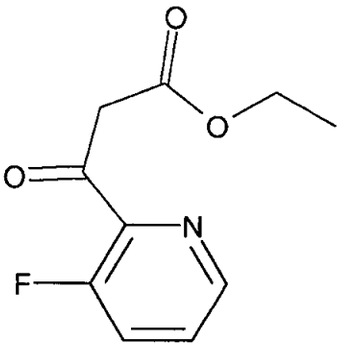
Int	Compound	Data	SM
90	ethyl 2-amino-4-(4-methoxypyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 280 (MH^+) for $C_{12}H_{13}N_3O_3S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20 (t, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.15 (q, 2H); 6.27 (br, 2H); 6.83 (dd, 1H); 7.33 (d, 1H); 8.47 (d, 1H).	Intermediate 96
91	ethyl 2-amino-4-(5-methylpyrazin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 278 (MH^+) for $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.30 (t, 3H); 1.57 (s, 2H); 2.65 (s, 3H); 4.30 (q, 2H); 8.55 (s, 1H); 8.91 (s, 1H).	Intermediate 97
92	ethyl 2-amino-4-(3-fluoropyridin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES): 268 (MH^+) for $C_{11}H_{10}FN_3O_2S$ ^{1}H-NMR: 1.01 (t, 3H); 3.99 (q, 2H); 7.53 (dd, 1H); 7.77 (t, 1H); 7.95 (s, 2H); 8.44 (d, 1H).	Intermediate 98

Intermediate 93-98

The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 44 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM

Int	Compound	Data	SM
93	methyl 3-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES): 184 (MH^+) for $C_7H_9N_3O_3$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.74 (s, 3H); 4.14 (s, 2H); 4.16 (s, 3H); 8.10 (s, 1H).	1-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanone Bull Soc Chim Belg [BSCBAG] 1991, 100 (4), 289-290
94	methyl 3-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES): 209 (MH^+) for $C_{10}H_{12}N_2O_3$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.55 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 8.48 (s, 1H).	1-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)ethanone
95	methyl 3-(6-methoxypyridin-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES): 210 (MH^+) for $C_{10}H_{11}NO_4$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.71 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 4.09 (s, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.72 (t, 1H).	1-(6-methoxypyridin-2-yl)ethanone

Int	Compound	Data	SM
96	ethyl 3-(4-methoxypyridin-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES): 224 (MH^+) for $C_{11}H_{13}NO_4$	3-(4-methoxypyridin-2-yl)ethanone
97	ethyl 3-(5-methylpyrazin-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES): 209 (MH^+) for $C_{10}H_{12}N_2O_3$ ^{1}H-NMR ($CDCl_3$: 1.23 (t, 3H); 2.66 (s, 3H); 4.12 (s, 2H); 4.20 (q, 2H); 8.48 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).	1-(5-methylpyrazin-2-yl)ethanone
98	ethyl 3-(3-fluoropyridin-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES): 212 (MH^+) for $C_{10}H_{10}FNO_3$ ^{1}H-NMR: 1.15 (t, 3H); 3.99 (q, 2H); 4.10 (s, 2H); 7.45 (dd, 1H); 8.36 (t, 1H); 8.56 (d, 1H).	1-(3-fluoropyridin-2-yl)ethanone

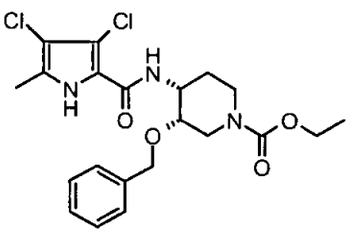
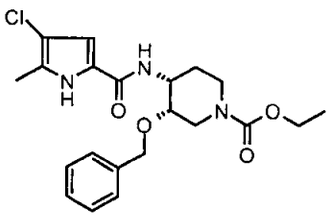
Intermediate 99

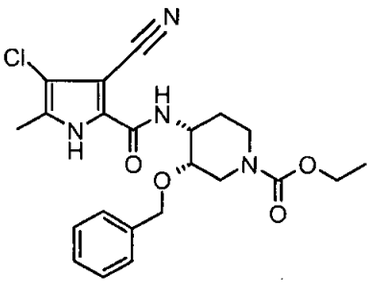
Ethyl (3S,4R)-4-amino-3-(benzyloxy)piperidine-1-carboxylate

Racemic Ethyl-4-amino-3-(benzyloxy)piperidine-1-carboxylate (WO2006087543) was separated by chiral HPLC (Chiralpak AD 5X50 cm, 20u, 85% Hexane, 15% ethanol:methanol (1:1), 0.1 % diethylamine) to give the desired product.

Intermediate 100-102

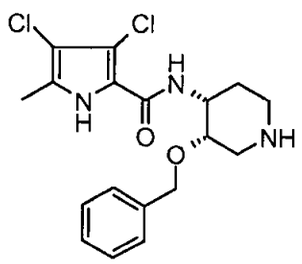
The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 62 from the starting materials (SM) given in the table below.

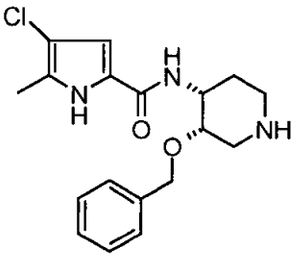
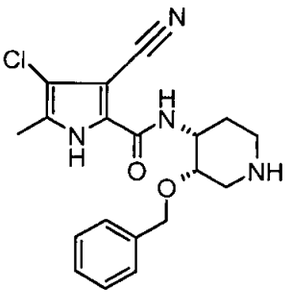
Int	Compound	Data	SM
100	Ethyl(3*S*,4*R*)-3-(benzyloxy)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidine-1-carboxylate: 	MS (APCI): 454 (M+H) ^{1}H NMR : δ 1.22 (br s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 4.09 (br s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.35 (m, 5H), 12.16 (s, 1H).	Intermediate 99 and 3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (WO2006087543)
101	Ethyl (3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidine-1-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.19 (t, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.09 (q, 4H), 4.38 (m, 3H), 4.63 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.64 (m, 1H), 11.56 (s, 1H).	Intermediate 99 and 4-chloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (WO2006087543)

Int	Compound	Data	SM
102	Ethyl (3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}piperidine-1-carboxylate 	^{1}H NMR: 1.21 (t, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 4.06 (m, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 7.29 (d, 3H), 7.38 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).	Intermediate 99 and 4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid

Intermediate 103-105

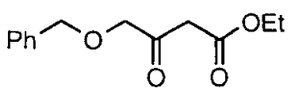
The following Intermediates were synthesized by an analogous method to Intermediate 64 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM
103	N-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)piperidin-4-yl]-3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide 	MS (APCI): 382 (M+H) ^{1}H NMR: 2.17 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.88 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.09 (br s, 1H), 12.09 (m, 1H). HPLC: 96.39%	Intermediate 100

Int	Compound	Data	SM
104	N-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)piperidin-4-yl]-4-chloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide 	^{1}H NMR: 1.43 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.06 (br s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.32 (dd, 5H), 7.59 (d, 1H), 11.62 (s, 1H).	Intermediate 101
105	N-[(3S,4R)-3-(benzyloxy)piperidin-4-yl]-4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide 	^{1}H NMR: 1.64 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.27 (d, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.54 (d, 1H).	Intermediate 102

Intermediate 106

Ethyl 4-(benzyloxy)-3-oxobutanoate

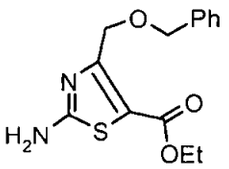


Sodium hydride (145 g, 6.06 mol) was suspended in tetrahydrofuran (3.0 L). Benzyl alcohol (328 g, 3.03 mol) and ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate (500 g, 3.03 mol) were added to the suspension and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with ice water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under vacuum to afford 500 g (69%) of Ethyl 4-(benzyloxy)-3-oxobutanoate.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (t, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.38 (m, 5H).

Intermediate 107

Ethyl 2-amino-4-[(benzyloxy)methyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate

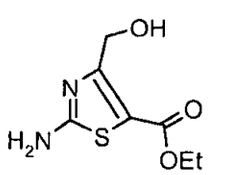


Ethyl 4-(benzyloxy)-3-oxobutanoate (Intermediate 106, 100 g, 0.42 mol) was dissolved in ethyl acetate (800 mL), amberlyst 15 ion exchange resin (100 g) and N-iodo-succinimide (104.4 g, 0.47 mol) were added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered and rinsed with ethyl acetate and the combined filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was partitioned between ethyl acetate and water (1:1) and the resulting organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated to dryness to yield a solid, which was dried under high vacuum. To this residue, thiourea (48.0 g, 0.63 mol) and methanol (500 mL) were added and the reaction mixture was heated at reflux for 50 min, cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (500 mL) and extracted with ethyl acetate (5 x 300 mL). The resulting organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure, diethyl ether was added, and the resulting mixture was stirred for 2 h. The solid that formed was collected by filtration and washed with diethyl ether to yield ethyl 2-amino-4-[(benzyloxy)methyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate as a white solid 25 g (20%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.80 (s, 2H).

Intermediate 108

Ethyl 2-amino-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate

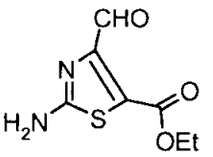


To an anisole solution of aluminium chloride (9.1 g, 68.4 mmol) was added ethyl 2-amino-4-[(benzyloxy)methyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 107, 2.0 g, 6.84 mmol) at room temperature and stirred for 3 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and methanol was added to the reaction mixture followed by removal of the solvent under vacuum. Ice-cold water was added to the resulting residue and stirred for ½ h. The solid that formed was collected by filteration and washed with ethyl acetate to obtain Ethyl 2-amino-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.6 g, 47%) as solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, 3H), 4.14 (q, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 7.74 (s, 2H).

Intermediate 109

Ethyl 2-amino-4-formyl-1,3-thiazole-5-carboxylate

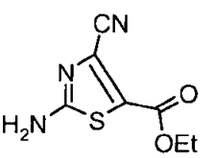


To a solution of ethyl 2-amino-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 108, 1.0 g, 4.9 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was added manganese dioxide (6.5 g, 74.2 mmol) and stirred for 8 h at room temperature. The reaction mixture was filtered through celite bed and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give ethyl 2-amino-4-formyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.7 g, 70%) as yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 8.01 (s, 2H), 10.28 (s, 1H).

Intermediate 110

Ethyl 2-amino-4-cyano-1,3-thiazole-5-carboxylate

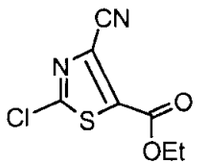


To a solution of ethyl 2-amino-4-formyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 109, 7.0 g, 35.1 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL) was added aqueous ammonia solution (50 mL) and iodine (8.89 g, 35.1 mMmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 h and the solid that formed was collected by filtration and washed with water to afford ethyl 2-amino-4-cyano-1,3-thiazole-5-carboxylate (3.0 g; 48%) as solid

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 8.31 (s, 2H).

Intermediate 111

Ethyl 2-chloro-4-cyano-1,3-thiazole-5-carboxylate

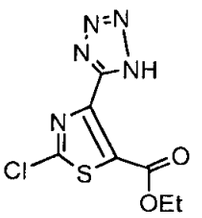


To a 0 °C suspension of ethyl 2-amino-4-cyano-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 110, 1.0 g, 5.5 mmol) in acetic acid (3 mL) and HCl (10 mL), sodium nitrite (1.05 g, 15.1 mM) in water (10 mL) was added drop wise. After stirring at 0 °C for 10 min the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 30 min. A solution of urea (0.6 g, 10.1 mmol) in water (5 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was neutralized with solid sodium carbonate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The resulting liquid was extracted with ethyl acetate (5 x 30 mL) and the combined ethyl acetate layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to an oil, which was purified by column chromatography over silica gel to afford Ethyl 2-chloro-4-cyano-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.6 g, 60%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, 3H), 4.47 (q, 2H).

Intermediate 112

Ethyl 2-chloro-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate



To a solution of ethyl 2-chloro-4-cyano-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 111, 8.0 g, 37.1 mmol) in dioxane (300 mL) was added azido-trimethylsilane (21.2 g, 185.1 mmol) and dimethyl tin oxide (0.6 g, 3.7 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 12 h and concentrated under reduced pressure. Purification by preparative HPLC afforded ethyl 2-chloro-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 3.0 g (31%) .

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (t, 3H), 4.27 (q, 2H)

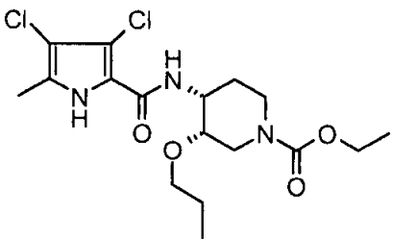
Intermediate 113

ethyl (3S,4R)-4-amino-3-propoxypiperidine-1-carboxylate

Racemic ethyl 4-amino-3-propoxypiperidine-1-carboxylate (WO2006087543) was separated by chiral HPLC (Chiralpak AD 5X50 cm, 20u, 85% Hexane, 15% ethanol:methanol (1:1), 0.1 % diethylamine) to give the desired product.

Intermediate 114

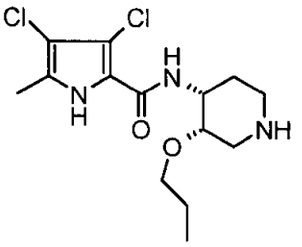
The following Intermediate was synthesized by an analogous method to Intermediate 62 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM
114	Ethyl (3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-propoxypiperidine-1-carboxylate 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.86 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.50-1.52 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.95 (m, 3H), 3.29 (br s, 1H), 4.01-4.02 (q, 2H), 4.12-4.23 (m, 4H).	Intermediate 113 and ethyl (3S,4R)-3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (WO2006087543)

Intermediate 115

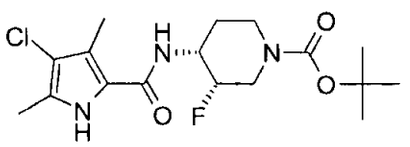
The following Intermediate was synthesized by an analogous method to Intermediate 64 from the starting materials (SM) given in the table below.

Int	Compound	Data	SM

Int	Compound	Data	SM
115	3,4-dichloro-5-methyl-N-[(3S,4R)-3-propoxypiperidin-4-yl]-1H-pyrrole-2-carboxamide 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.88 (t, 3H), 1.51-1.52 (q, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.81-2.84 (m, 1H), 3.02-3.03 (d, 1H), 3.05-3.06 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 3.49 (q, 2H), 4.06 (br s, 1H), 7.05 (d, 1H).	Intermediate 114

Intermediate 116

tert-Butyl (3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

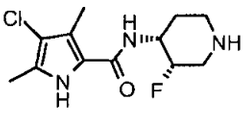


In a 100 mL round bottom flask was taken 4-chloro-3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (WO 2006087543,1.5 g, 8.64 mmol), HATU (3.94 g, 10.37 mmol) and DIEA (3.32 ml, 19.01 mmol) in DCM (43.2 ml) to give a brown solution. To this was added (3S, 4R)-*tert*-butyl 4-amino-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (WO 2006087543, 1.886 g, 8.64 mmol) and the mixture was allowed to stir at RT overnight. The solvent was then removed under vacuum and the residue was taken in MeOH (2 mlL) and water was added to precipitate the product. The solid thus obtained was filtered, washed with water then hexane and dried under vacuum to afford the title compound (3.00 g).

MS (ES^+-55): 318 for $C_{13}H_{17}ClFN_3O_3$ (M-55)

Intermediate 117

4-chloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-yl]-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide

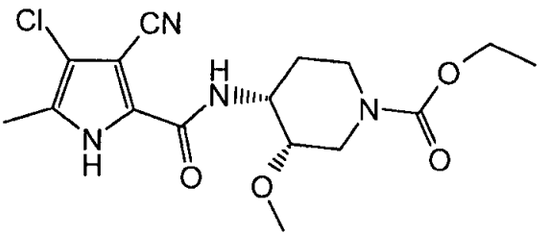


In a 50 mL round-bottomed flask was taken *tert*-Butyl (3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (Intermediate 116, 3.0 g, 8.02 mmol) in 4N HCl in dioxane (20.06 ml, 80.25 mmol) to give a yellow solution which was heated at 55 °C for 6.5 h. TLC and LCMS indicated completion of reaction. The reaction mixture was evaporated to dryness and methanol (15 ml) was added to the residue then the mixture was evaporated to dryness. Water (15 ml) was added to the residue and the mixture was neutralized with 14% NaOH to pH~7.0. The solid that precipitated was dried under vacuum to afford 4-chloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-yl]-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide (1.212 g).

MS (ES^+): 274 for $C_{12}H_{17}ClFN_3O$

Intermediate 118

Ethyl (3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidine-1-carboxylate



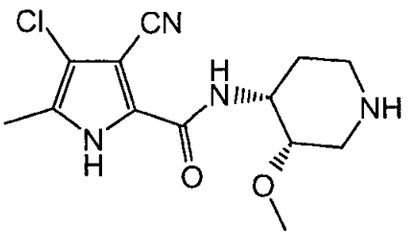
In a 50 ml round bottom flask 4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (WO 2006087543,540 mg, 2.93 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (25 ml) and DIEA (2.55 ml, 14.63 mmol), HATU (1335 mg, 3.51 mmol) was added and stirred for 5 minutes and then (3S, 4R)-ethyl 4-amino-3-methoxypiperidine-1-carboxylate ((1R)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo [2.2.1] heptan-1-yl) methanesulfonate (WO2006087543, 1271 mg, 2.93 mmol) was added portion wise and the resulting mixture was stirred for overnight at RT. The progress of the reaction was monitored through LCMS which showed completion of the reaction after stirring the reaction mixture for overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with water. The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under vacuum to

give ethyl (3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (1000 mg)..

MS (ES^+): 369 for $C_{16}H_{21}ClN_4O_4$

Intermediate 119

4-Chloro-3-cyano-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-methoxypiperidin-4-yl]-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamide

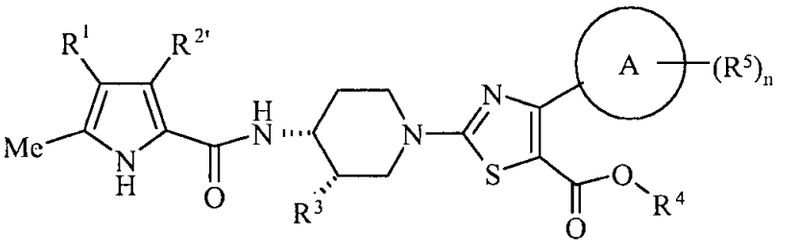


In a 250 mL round-bottomed flask (3S, 4R)-ethyl 4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (Intermediate 118, 1 g, 2.71 mmol) was dissolved in EtOH (10 mL). NaOH (10M solution) (1.084 g, 27.11 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to 80°C for 2 days. The progress of the reaction was monitored through LCMS. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*, ice cold water (25 ml) was added and the mixture was neutralized with 6N HCl (pH 7), sonicated and the solid precipitate was filtered and dried under high vacuum afforded the product as pale brown solid (0.650 g).

MS (ES^+): 297 for $C_{13}H_{17}ClN_4O_2$

Claim

1. A compound of formula **(Ia)**:



(Ia)

R^1 is chloro or cyano;

$R^{2'}$ is hydrogen, chloro, cyano or methyl;

R^3 is fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, propoxy, allyloxy and benzyloxy;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6; and wherein if said heterocyclyl contains an –N= moiety that nitrogen may form a quaternary compound with a methyl group;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, sulfo, formyl, ureido, hydroxyiminomethyl, *N*-hydroxyformamido, hydrazinocarbonyl, *N*-hydroxyethanimidoyl, amino(hydroxyimino)methyl, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkanoyloxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino, C_{1-4}alkanoylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl, *N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl, *N'*-(C_{1-4}alkyl)ureido, *N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$ureido, *N*-(C_{1-4}alkyl)-*N*-(C_{1-4}alkoxy)carbamoyl, C_{1-4}alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4}alkoxycarbonyl, C_{1-4}alkoxycarbonylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$sulphamoyl, C_{1-4}alkylsulphonylamino, C_{1-4}alkylsulphonylaminocarbonyl, *N'*-(C_{1-4}alkyl)hydrazinocarbonyl, *N',N'*-(C_{1-4}alkyl)$_2$hydrazinocarbonyl, carbocyclyl-R^7- or heterocyclyl-R^8-; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^9; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{10};

n is 0, 1, 2, or 3;

R^9 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkanoyloxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino, C_{1-4}alkanoylamino, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl, C_{1-4}alkylS(O)$_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-4}alkoxycarbonyl, *N*-(C_{1-4}alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$sulphamoyl, C_{1-4}alkylsulphonylamino, C_{1-4}alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R^{11}- or heterocyclyl-R^{12}-; wherein R^9 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13}; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{14};

R^6, **R^{10}** and **R^{14}** are independently selected from C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkanoyl, C_{1-4}alkylsulphonyl, C_{1-4}alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^6, R^{10} and R^{14} may be independently optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^7, **R^8**, **R^{11}** and **R^{12}** are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{15})-, -C(O)-, -N(R^{16})C(O)-, -C(O)N(R^{17})-, -S(O)$_p$-, -SO_2N(R^{18})- or -N(R^{19})SO_2-; wherein R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} and R^{19} are independently selected from hydrogen or C_{1-4}alkyl and p is 0-2;

R^{13} and **R^{20}** are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, ethenyl, ethynyl, methoxy, ethoxy, 2-trimethylsilylethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1, wherein ring A is a heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6; and wherein if said heterocyclyl contains an –N= moiety that nitrogen may form a quaternary compound with a methyl group; wherein:

R^6 is C_{1-4}alkyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20}; and

R^{20} is selected from methoxy or ethoxy.

3. The compound of Claim 2, wherein Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group; wherein

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20}; and

R^{20} is selected from methoxy or ethoxy.

4. The compound of Claim 3 Ring A is 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl, 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl, 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3-dimethylimidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 2-pyridyl, benzothiazol-2-yl, isoxazol-5-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, thiazol-2-yl or thiazol-4-yl.

5. The compound of Claim 4, wherein Ring A is 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl.

6. The compound of Claim 4, wherein Ring A is pyrimidin-2-yl.

7. The compound of Claim 1, wherein Ring A is a carbocyclyl.

8. The compound of any one of the preceding claims wherein n is 0.

9. The compound of any one of Claims 1-7, wherein n is 1, 2, or 3 and R^5 is selected from the group consisting of amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, methyl, and methoxy.

10. The compound of any one of Claims 1-7, wherein Ring A, R^5 and n together form 1H-imidazol-2-yl, 2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl, 2-pyridyl, 2H-pyrazol-3-yl, pyrimidin-4-yl, isoxazol-5-yl, 1-methylimidazol-4-yl, pyrazin-2-yl, 2-aminothiazol-4-yl,

2-dimethylaminothiazol-4-yl, 2-methylaminothiazol-4-yl, 1,3-dimethylimidazol-2-yl, 1,4,5-trimethylimidazol-2-yl, 4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, benzothiazol-2-yl, 4-methoxypyrimidin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 1-methylimidazol-2-yl, 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl, 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl, 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl, thiazol-2-yl, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl or 1,3,4-oxadiazol-2-yl.

11. The compound of any one of the preceding claims wherein R^1 is chloro.

12. The compound of any one of claims 1-10, wherein R^1 is cyano.

13. The compound of any one of the preceding claims wherein $R^{2'}$ is hydrogen.

14. The compound of any one of Claims 1-12, wherein $R^{2'}$ is chloro.

15. The compound of any one of the preceding claims wherein R^3 is selected from fluoro, methyl, methoxy, ethoxy, propoxy, allyloxy, and benzyloxy.

16. The compound of Claim 15, wherein R^3 is methoxy.

17. The compound of any one of the preceding claims wherein R^4 is hydrogen or a C_{1-4}alkyl.

18. The compound of Claim 17, wherein R^4 is hydrogen.

19. The compound of Claim 1, wherein:

R^1 is chloro or cyano;

$R^{2'}$ is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

Ring A is pyridyl, 2H-pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, benzothiazolyl, 1,2,4-triazolyl or 1,3,4-oxadiazolyl wherein said imidazolyl or 1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on nitrogen by a group

selected from R^6; and wherein if said imidazolyl may form a quaternary compound on an –N= moiety with a methyl group;

R^6 is methyl or ethyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by a group selected from R^{20};

R^{20} is selected from methoxy or ethoxy;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, *N*-(C_{1-4}alkyl)amino or *N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino; and

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The compound of Claim 1, wherein:

R^1 is chloro or cyano;

$R^{2'}$ is hydrogen or chloro;

R^3 is fluoro or methoxy;

R^4 is hydrogen, methyl or ethyl;

Ring A is 1-(2-methoxyethyl)imidazol-2-yl, 1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazol-2-yl, 1-(methoxymethyl)imidazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3-dimethylimidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1-methylimidazol-4-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, 2-pyridyl, benzothiazol-2-yl, isoxazol-5-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, thiazol-2-yl or thiazol-4-yl;

R^5 is a substituent on carbon and is selected from amino, methyl, methoxy, methylamio or dimethylamino;

n is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The compound of Claim 1, wherein:

R^1 and $R^{2'}$ are chloro;

R^3 is methoxy;

R^4 is hydrogen;

Ring A is 2-methyl-1,2,4-triazol-3-yl or pyrimidin-2-yl;

n is 0;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A compound selected from the group consisting of:

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

Bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

Bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

4-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

4-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-[5-Carboxy-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,3-dimethyl-1H-imidazol-3-ium trifluoroacetate;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3-Chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3-Chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(4-Cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2'-Amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2'-Amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2'-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2,4'-bi-1,3-thiazole-5'-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 4-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 4-[2,6-bis(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(methoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-isoxazol-5-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-isoxazol-5-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3-chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1,4,5-trimethyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2'-amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2'-amino-2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(methylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-2'-(dimethylamino)-4,4'-bi-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-{[(3-chloro-4-cyano-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate;

2-[2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-5-(methoxycarbonyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-ium iodide;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate;

Methyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylate;

Ethyl 2-((3S,4R)-4-(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)thiazole-5-carboxylate;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3,5-dimethylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-yl)-4-(4-methoxypyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(3-fluoropyridin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(5-methylpyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-((3S,4R)-4-(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methoxypiperidin-1-yl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)thiazole-5-carboxylic acid;

2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrazin-2-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3, 5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrazin-2-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-{(3S, 4R)-4-[(4-chloro-3, 5-dimethyl-1H-pyrrole-2carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrimidin-4-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-methoxy-piperidin-1-yl}-4-pyrimidin-4-yl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl) amino]-3-methoxy-piperidin-1-yl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-{(3S, 4R)-4-[(3,4-Dichloro-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-methoxy-piperidin-1-yl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-{(3S, 4R)-4-[(4-Chloro-3-cyano-5-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-3-fluoro-piperidin-1-yl}-4-pyrazin-2-yl-thiazole-5-carboxylic acid;

2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl]-4-pyrazin-2-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidin-1-yl]-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl]-4-pyrimidin-4-yl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-chloro-3-cyano-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dichloro-5-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}-3-methoxypiperidin-1-yl]-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

24. A method of inhibiting bacterial DNA gyrase and/or bacterial topoisomerase IV in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. A method of producing an antibacterial effect in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A method of treating a bacterial infection in a warm-blooded animal in need thereof, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. The method of Claim 26, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci.

28. The method of any one of Claims 24 through 27, wherein the warm-blooded animal is a human.

29. The use of a compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use in the production of an antibacterial effect in a warm-blooded animal.

30. The use of a compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded animal.

31. The use of a compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal.

32. The use of Claim 31, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci.

33. The use of any one of Claims 29 through 32, wherein the warm-blooded animal is a human.

34. A compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal.

35. A compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded animal.

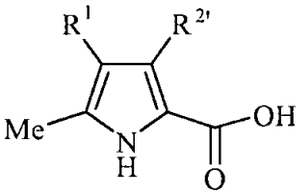
36. A compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal.

37. A compound of any one of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis or Vancomycin-Resistant Enterococci.

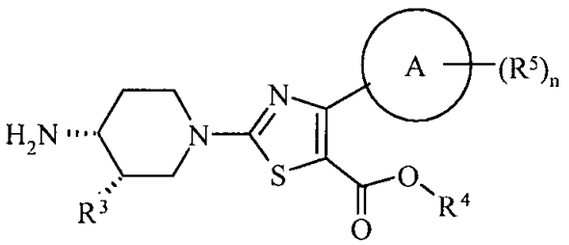
38. A process for preparing a compound of Claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salts thereof, comprising:

Process a) reacting a compound of formula **(II')**:



(II')

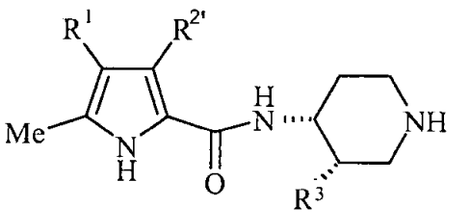
or an activated acid derivative thereof; with a compound of formula **(III)**:



(III)

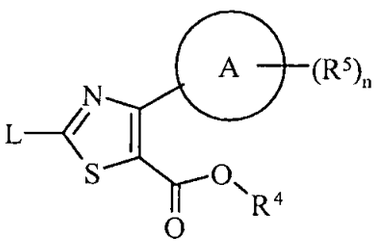
or

Process b) reacting a compound of formula **(IV')**:



(IV')

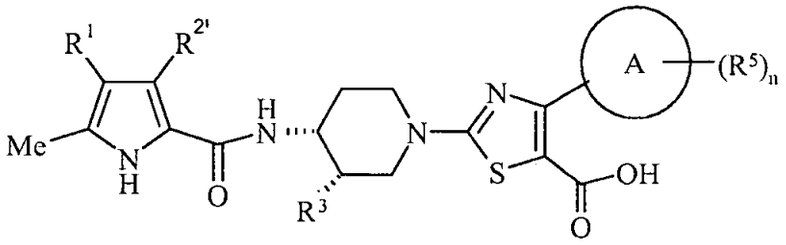
with a compound of formula **(V)**:



(V)

wherein L is a displaceable group; or

Process c) preparing a compound of formula **(Ia)**, wherein R^4 is C_{1-4}alkyl, comprising reacting a compound of formula **(Ia)**, which is a compound of formula **(VI')**:



(VI')

with a compound of formula **(VII)**:

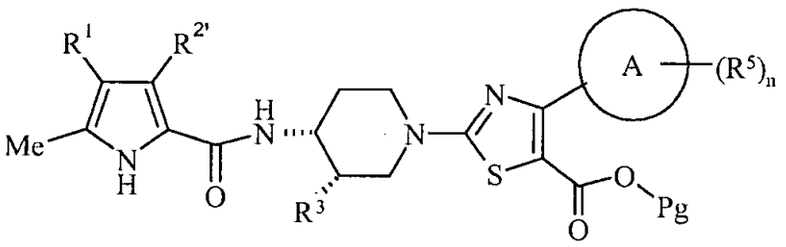
R^{4a}-OH

(VII)

wherein R^{4a} is C_{1-4}alkyl;

or

Process d) for preparing compounds of formula **(Ia)** wherein R^4 is hydrogen; comprising deprotecting a compound of formula **(VIII')**:



(VIII')

wherein Pg is a carboxylic acid protecting group;

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula **(Ia)** into another compound of the formula **(Ia)**;

ii) removing any protecting groups;

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt; and/or

iv) chirally purifying the compound of formula **(Ia)**.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Bureau International

(43) Fecha de publicación internacional
18 de Diciembre de 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/152418 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 417/08 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/050431

(22) Fecha de presentación internacional:
11 de Junio de 2008 (11.06.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/943,440 12 de Junio de 2007 (12.06.2007)US

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante *(sólo para MG)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes *(sólo para US)*: **BASARAB, Gregory** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **HILL, Pamela** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **ZHOU, Fei** [CA/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

(74) Mandatario: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

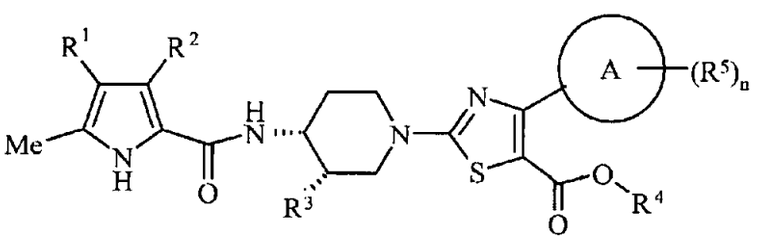
(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- *con informe de búsqueda internacional*

(54) Title: PIPERIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF
(54) Título: COMPUESTOS PIPERIDÍNICOS Y SUS USOS

WO 2008/152418 A1



(I)

(57) **Abstract:** Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are described. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as medicaments and their use in the treatment of bacterial infections are also described.

(57) **Resumen:** Se describen compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. También se describen procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, su uso como medicamentos y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas

COMPUESTOS PIPERIDÍNICOS Y SUS USOS

La presente invención se refiere a compuestos que presentan actividad antibacteriana, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo, a su uso como medicamentos y a su uso en la fabricación de medicamentos para emplear en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente como los seres humanos. En particular esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente como los seres humanos, más particularmente al uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para emplear en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente como los seres humanos.

La comunidad microbiológica internacional continúa manifestando su preocupación con respecto a que la evolución de la resistencia a los antibióticos podría resultar en cepas contra las cuales los agentes antibacterianos actualmente disponibles no sean efectivos. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse en patógenos Gram positivos o Gram negativos. Se considera que, generalmente, los compuestos antibióticos con actividad efectiva contra los patógenos Gram positivos y Gram negativos presentan un amplio espectro de actividad. Se considera que los compuestos de la presente invención son efectivos contra los patógenos Gram positivos y algunos patógenos Gram negativos.

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 de erradicar del medio hospitalario una vez asentadas. Los ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

El antibiótico clínicamente efectivo preferido para el tratamiento de último recurso de dichos patógenos Gram positivos es la vancomicina. La vancomicina es un glicopéptido y está asociada con diversas toxicidades, incluida la nefrotoxicidad. Es más, e incluso cabe destacar, que también se está detectando una resistencia antibacteriana a la vancomicina y a otros glicopéptidos. Esta resistencia está aumentando a un ritmo constante, lo que hace que estos agentes sean cada vez menos eficaces en el tratamiento de patógenos Gram positivos. También se está detectando en la actualidad una resistencia creciente a agentes como β-lactamas, quinolonas y macrólidos usados para el tratamiento de infecciones del tracto

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050431

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005026149 A	24-03-2005	AT 373650 T	15-10-2007
		AU 2004272338 A1	24-03-2005
		BR PI0414330 A	07-11-2006
		CA 2538552 A1	24-03-2005
		DE 602004009089 T2	12-06-2008
		EP 1664025 A1	07-06-2006
		ES 2291934 T3	01-03-2008
		HK 1091491 A1	07-03-2008
		IS 8403 A	07-04-2006
		JP 2007505092 T	08-03-2007
		KR 20070026318 A	08-03-2007
		MX PA06002847 A	14-06-2006
		US 2006223801 A1	05-10-2006
		UY 28510 A1	29-04-2005
WO 2006087543 A	24-08-2006	AR 053683 A1	16-05-2007
		AU 2006215399 A1	24-08-2006
		CA 2598423 A1	24-08-2006
		CN 101163693 A	16-04-2008
		EP 1853586 A1	14-11-2007
		JP 2007326882 A	20-12-2007
		JP 2007326883 A	20-12-2007
		JP 2008024715 A	07-02-2008
		JP 4058106 B2	05-03-2008
		JP 2008500321 T	10-01-2008
		KR 20070113233 A	28-11-2007
		UY 29384 A1	02-10-2006

999

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050431

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D417/08

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	WO 2005/026149 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BREEZE ALEXANDER LOUIS [) 24 de marzo de 2005 (2005-03-24) el documento entero ------	1-38
A	WO 2006/087543 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; DANGE) 24 de agosto de 2006 (2006-08-24) el documento entero ------	1-38

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
14 de agosto de 2008	25/08/2008

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional	Funcionario autorizado
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016	Bader, Karl Günther

respiratorio superior, causadas también por ciertas cepas Gram negativas incluidas *H.influenzae* y *M.catarrhalis.*

Por consiguiente, para superar la amenaza que supone la difusión de organismos resistentes a múltiples fármacos, se necesita desarrollar nuevos antibióticos, particularmente, aquellos con un mecanismo de acción novedoso y/o que contengan nuevos grupos farmacofóricos.

La ácido desoxirribonucleico (ADN) girasa es un miembro de la familia de topoisomerasas de tipo II que controlan el estado topológico del ADN en las células (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Las topoisomerasas de tipo II emplean la energía libre de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para alterar la topología del ADN mediante la introducción de rupturas de doble hebra transitorias en el ADN, catalizando el paso de segmentos a través de la ruptura y sellando el ADN de nuevo. La ADN girasa es una enzima esencial y conservada en las bacterias y es única entre las topoisomerasas por su capacidad para introducir superenrollamientos negativos en el ADN. La enzima está formada por dos subunidades, codificadas por *gyrA* y *gyrB*, que forman un complejo A_2B_2 tetramérico. La subunidad A de la girasa (GyrA) está involucrada en la ruptura y el resellado del ADN, y contiene un residuo de tirosina conservado que forma los enlaces covalentes transitorios con el ADN durante el paso de segmentos. La subunidad B (GyrB) cataliza la hidrólisis del ATP e interactúa con la subunidad A para traducir la energía libre de la hidrólisis en el cambio conformacional de la enzima que permite el paso de segmentos y el resellado del ADN.

Otra topoisomerasa de tipo II conservada y esencial en las bacterias es la topoisomerasa IV, responsable principalmente de separar los cromosomas bacterianos circulares cerrados enlazados producidos en la replicación. Esta enzima está estrechamente relacionada con la ADN girasa y posee una estructura tetramérica similar, formada por subunidades homólogas a la Gyr A y Gyr B. La identidad secuencial general entre la girasa y la topoisomerasa IV en diferentes especies bacterianas es elevada. Por lo tanto, los compuestos que tengan como blanco las topoisomerasas II de tipo II bacterianas tendrán el potencial para inhibir dos blancos en las células, la ADN girasa y la topoisomerasa IV; este es el caso de las quinolonas antibacterianas actuales (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

La ADN girasa es un blanco confirmado de los agentes antibacterianos, entre ellos, las quinolonas y las coumarinas. Las quinolonas (por ejemplo, la ciprofloxacina) son agentes

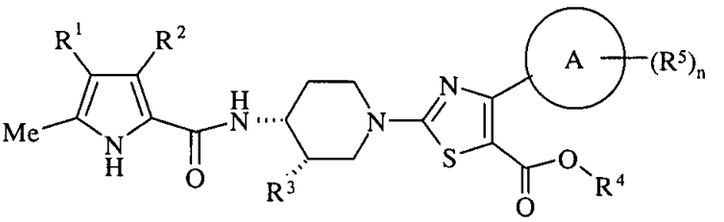
antibacterianos de amplio especto que inhiben la ruptura del ADN y la actividad de reunión de la enzima y atrapan la subunidad GyrA unida covalentemente con el ADN (Drlica, K. y X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Los miembros de esta clase de sustancias antibacterianas también inhiben la topoisomerasa IV y, como resultado, el blanco primario de estos compuestos varía entre las especies. Aunque las quinolonas son agentes antibacterianos exitosos, la resistencia generada por mutaciones en el blanco (ADN girasa y topoisomerasa IV) se está convirtiendo en un problema creciente en muchos organismos, incluidos *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Además, las quinolonas, como clase química, poseen efectos secundarios tóxicos, entre ellos, la artropatía, lo que impide su uso en niños (Lipsky, B. A. y Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Es más, se ha alegado que su cardiotoxididad potencial, según predice la prolongación del intervalo QT_c, supone un problema preocupante a la hora de hacer uso de las quinolonas.

Se conocen varios inhibidores naturales de la ADN girasa que compiten con la ATP por la unión con la subunidad GyrB (Maxwell, A. y Lawson, D. M. 2003, Curr. Topics en Med. Chem. 3: 283-303). Las coumarinas son productos naturales aislados del *Streptomyces spp.*, cuyos ejemplos incluyen la novobiocina, la clorobiocina y la coumermicina A1. Aunque estos compuestos son potenciales inhibidores de la ADN girasa, su utilidad terapéutica es limitada debido a su toxicidad en eucariotas y pobre penetración en las bacterias Gram negativas (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Otra clase de productos naturales cuyo blanco de acción es la subunidad GyrB la componen las ciclotialidinas, aisladas de *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. *et al* 1994, J. *Antibiot.* 47: 32-36). A pesar de su potente actividad contra la ADN girasa, la ciclotialidina es un agente antibacteriano pobre, que solo presenta actividad contra algunas especies eubacteriales (Nakada, N, 1993, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2656-2661).

En la materia se conocen varios inhibidores sintéticos cuyo blanco de acción es la subunidad B de la ADN girasa y la topoisomerasa IV. Por ejemplo, en la solicitud de patente número WO 99/35155 se describen compuestos que contienen coumarina, la solicitud de patente WO 02/060879 describe compuestos heteroaromáticos 5,6-bicíclicos y la solicitud de patente WO 01/52845 (US 6 608 087) describe compuestos pirazólicos. AstraZeneca también ha publicado algunas solicitudes que describen compuestos antibacterianos: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599 y WO2006/092608.

Los inventores han descubierto una nueva clase de compuestos que son útiles para inhibir la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

$\mathbf{R^1}$ es cloro o ciano;

$\mathbf{R^2}$ es hidrógeno, cloro o ciano;

$\mathbf{R^3}$ es fluoro, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, aliloxi y benciloxi;

$\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El **anillo A** es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto –N=, dicho nitrógeno puede formar un compuesto cuaternario con un grupo metilo;

$\mathbf{R^5}$ es un sustituyente de un carbono y se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, sulfo, formilo, ureido, hidroxiiminometilo, *N*-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, *N*-hidroxietanimidoílo, amino(hidroxiimino)metilo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alcanoiloxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino, C_{1-4}alcanoilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo, *N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo, *N'*-(C_{1-4}alquil)ureido, *N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$ureido, *N*-(C_{1-4}alquil)-*N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo, C_{1-4}alquilS(O)$_a$ donde a es 0-2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, C_{1-4}alcoxicarbonilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)sulfamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$sulfamoílo, C_{1-4}alquilsulfonilamino, C_{1-4}alquilsulfonilaminocarbonilo, *N'*-(C_{1-4}alquil)hidrazinocarbonilo, *N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$hidrazinocarbonilo, carbociclil-R^7- o heterociclil-R^8-; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^9; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{10};

n es 0, 1, 2 ó 3;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoílo,

C_{1-4}alcanoiloxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino, C_{1-4}alcanoilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo, C_{1-4}alquilS(O)$_a$ donde a es 0-2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, *N*-(C_{1-4}alquil)sulfamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$sulfamoílo, C_{1-4}alquilsulfonilamino, C_{1-4}alcoxicarbonilamino, carbociclil-R^{11}- o heterociclil-R^{12}-; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{13}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{14};

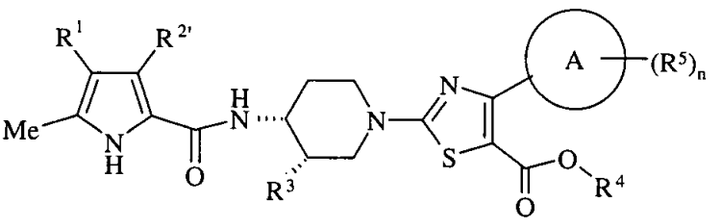
R^6, **R^{10}** y **R^{14}** se seleccionan independientemente entre C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alquilsulfonilo, C_{1-4}alcoxicarbonilo, carbamoílo, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; donde R^6, R^{10} y R^{14} pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^7, **R^8**, **R^{11}** y **R^{12}** se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{15})-, -C(O)-, -N(R^{16})C(O)-, -C(O)N(R^{17})-, -S(O)$_p$-, -SO_2N(R^{18})- o -N(R^{19})SO_2-; donde R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-4}alquilo y p es 0-2;

R^{13} y **R^{20}** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, 2-trimetilsililetoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoílo, *N*-etilcarbamoílo, *N,N*-dimetilcarbamoílo, *N,N*-dietilcarbamoílo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoílo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoílo, *N*-etilsulfamoílo, *N,N*-dimetilsulfamoílo, *N,N*-dietilsulfamoílo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoílo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (**Ia**):



(Ia)

donde:

$\mathbf{R^1}$ es cloro o ciano;

$\mathbf{R^{2'}}$ es hidrógeno, cloro, ciano o metilo;

$\mathbf{R^3}$ es fluoro, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, aliloxi y benciloxi;

$\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El **anillo A** es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto –N=, dicho nitrógeno puede formar un compuesto cuaternario con un grupo metilo;

$\mathbf{R^5}$ es un sustituyente de un carbono y se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, sulfo, formilo, ureido, hidroxiiminometilo, *N*-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, *N*-hidroxietanimidoílo, amino(hidroxiimino)metilo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alcanoiloxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino, C_{1-4}alcanoilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo, *N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo, *N'*-(C_{1-4}alquil)ureido, *N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$ureido, *N*-(C_{1-4}alquil)-*N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo, C_{1-4}alquilS(O)$_a$ donde a es 0-2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, C_{1-4}alcoxicarbonilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)sulfamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$sulfamoílo, C_{1-4}alquilsulfonilamino, C_{1-4}alquilsulfonilaminocarbonilo, *N'*-(C_{1-4}alquil)hidrazinocarbonilo, *N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$hidrazinocarbonilo, carbociclil-R^7- o heterociclil-R^8-; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^9; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{10};

n es 0, 1, 2 ó 3;

$\mathbf{R^9}$ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alcanoiloxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino, C_{1-4}alcanoilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo, C_{1-4}alquilS(O)$_a$ donde a es 0-2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, *N*-(C_{1-4}alquil)sulfamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$sulfamoílo, C_{1-4}alquilsulfonilamino, C_{1-4}alcoxicarbonilamino, carbociclil-R^{11}- o heterociclil-R^{12}-; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{13}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{14};

R^6, **R^{10}** y **R^{14}** se seleccionan independientemente entre C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alquilsulfonilo, C_{1-4}alcoxicarbonilo, carbamoílo, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; donde R^6, R^{10} y R^{14} pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^7, **R^8**, **R^{11}** y **R^{12}** se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{15})-, -C(O)-, -N(R^{16})C(O)-, -C(O)N(R^{17})-, -S(O)$_p$-, -SO_2N(R^{18})- o -N(R^{19})SO_2-; donde R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-4}alquilo y p es 0-2;

R^{13} y **R^{20}** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, 2-trimetilsililetoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoílo, *N*-etilcarbamoílo, *N,N*-dimetilcarbamoílo, *N,N*-dietilcarbamoílo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoílo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoílo, *N*-etilsulfamoílo, *N,N*-dimetilsulfamoílo, *N,N*-dietilsulfamoílo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoílo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En esta descripción el término alquilo incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Por ejemplo, "C_{1-4}alquilo" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*–butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como propilo, son específicas únicamente para la versión de cadena lineal. Se aplica un convenio análogo a otros términos genéricos.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales entre uno o más grupos, se debe sobreentender que esta definición incluye todos los sustituyentes elegidos de uno de los grupos especificados o los sustituyentes elegidos entre dos o más de los grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 4-12 átomos de los cuales al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede estar, a menos que se especifique lo contrario, enlazado a carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH_2- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar el o los *S*-óxidos. En un aspecto de la invención un "heterociclilo" es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de

los cuales al menos uno se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, a menos que se especifique lo contrario, enlazado a carbono o nitrógeno, un grupo -CH_2- puede ser reemplazado opcionalmente por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. En otro aspecto de la invención, un "heterociclilo" es un anillo monocíclico insaturado enlazado a carbono que contiene 5 ó 6 átomos de los que al menos un átomo se selecciona entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Los 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, piridin-*N*-óxido y quinolin-*N*-óxido. Otros ejemplos y valores adecuados para el término "heterociclilo" son imidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y tiazolilo.

Un "carbociclilo" es un anillo carbonado, mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; donde un grupo -CH_2- puede ser opcionalmente reemplazado por un -C(O)-. Concretamente, el "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 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 "C_{1-4}alcanoiloxi" es acetoxi. Los ejemplos de "C_{1-4}alcoxicarbonilo" son metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Los ejemplos de "C_{1-4}alcoxicarbonilamino" son metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *n*- y *t*-butoxicarbonilamino. Los ejemplos de "C_{1-4}alcoxi" son metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de "C_{1-4}alcanoilamino" son formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de "C_{1-4}alquil$S(O)_a$ donde a es 0-2" son metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de "C_{1-4}alcanoílo" son propionilo y acetilo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-4}alquil)amino" son metilamino y etilamino. Los ejemplos de "*N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino" son di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Los ejemplos de "C_{2-4}alquenilo" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de "C_{2-4}alquinilo" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-4}alquil)sulfamoílo" son *N*-(metil)sulfamoílo y *N*-(etil)sulfamoílo. Los ejemplos de "*N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$sulfamoílo" son

N,N-(dimetil)sulfamoílo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoílo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo" son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo" son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo" son metoxiaminocarbonilo y isopropoxiaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-4}alquil)-*N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo" son *N*-metil-*N*-metoxiaminocarbonilo y *N*-metil-*N*-etoxiaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N'*-(C_{1-4}alquil)ureido" son *N'*-metilureido y *N'*-isopropilureido. Los ejemplos de "*N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$ureido" son *N'N'*-dimetilureido y *N'*-metil-*N'*-isopropilureido. Los ejemplos de "*N'*-(C_{1-4}alquil)hidrazinocarbonilo" son *N'*-metilhidrazinocarbonilo y *N'*-isopropilhidrazinocarbonilo. Los ejemplos de "*N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$hidrazinocarbonilo" son *N'N'*-dimetilhidrazinocarbonilo y *N'*-metil-*N'*-isopropilhidrazinocarbonilo. Los ejemplos de "C_{1-4}alquilsulfonilamino" son metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino y *t*-butilsulfonilamino. Los ejemplos de "C_{1-4}alquilsulfonilaminocarbonilo" son metilsulfonilaminocarbonilo, isopropilsulfonilaminocarbonilo y *t*-butilsulfonilaminocarbonilo. Los ejemplos de "C_{1-4}alquilsulfonilo" son metilsulfonilo, isopropilsulfonilo y *t*-butilsulfonilo.

Un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)** puede formar sales de ácidos o bases estables y, en tales casos, la administración de un compuesto como una sal puede ser apropiada y se pueden sintetizar sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales tales como los que se describen a continuación.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido, tales como metanosulfonato, tosilato, α-glicerofosfato, fumarato, clorhidrato, citrato, maleato, tartrato y bromhidrato. Son también adecuadas las sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. En otro aspecto, las sales adecuadas son sales de bases tales como una sal de un metal alcalino, por ejemplo, sodio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio o magnesio, una sal de una amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxietil)amina, *N*-metil-d-glucamina y aminoácidos tales como lisina. Puede haber más de un catión o anión, dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. En un aspecto de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante su preparación, se pueden emplear sales que son menos solubles en el solvente elegido sean o no farmacéuticamente aceptables.

En la presente invención, se sobreentenderá que un compuesto de la fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal de este, puede exhibir el fenómeno de la tautomería y que los dibujos de las fórmulas que aparecen en esta especificación pueden representar solamente una de las formas tautoméricas posibles. Se sobreentenderá que la invención contempla cualquier forma tautomérica que inhibe la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV, y no se limita simplemente a una forma tautomérica cualquiera utilizada en los dibujos de estas fórmulas. Los dibujos de las fórmulas que aparecen en esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas y se sobreentenderá que la especificación abarca todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos representados y no solamente las formas que ha sido posible representar gráficamente en la presente. Lo mismo se aplica a los nombres de los compuestos.

Los expertos en la materia se darán cuenta de que aparte de los dos carbonos asimétricos representados en la fórmula **(I)** o **(Ia)**, los compuestos de la fórmula **(I)** o **(Ia)** pueden contener uno o más carbonos y uno o más átomos de azufre sustituidos asimétricamente adicionales, y que por lo tanto pueden existir y se pueden aislar, en lo que respecta a dichos carbonos y a dichos átomos de azufre sustituidos asimétricamente, como formas racémicas y ópticamente activas en esas posiciones. Se debe sobreentender que la presente invención contempla cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o esteroisomérica, o mezclas de estas, en cualesquiera carbonos y átomos de azufre sustituidos asimétricamente adicionales, que posee propiedades útiles en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV.

Se pueden preparar formas ópticamente activas mediante procedimientos de uso común en la materia, por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, por resolución enzimática, por biotransformación o por separación cromatográfica empleando una fase estacionaria quiral.

Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Se sobreentenderá que la presente invención contempla cualquier forma polimérica o sus mezclas, presentando dicha forma propiedades útiles en la inhibición de la ADN girasa y la topoisomerasa IV.

También se debe sobreentender que ciertos compuestos de la fórmula **(I)** o **(Ia)** y las sales de estos pueden existir como formas solvatadas o no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe sobreentender que la invención contempla todas las formas solvatadas de este tipo que inhiban la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV.

A continuación se indican los valores particulares y adecuados para ciertos sustituyentes y grupos mencionados en esta especificación. Estos valores pueden emplearse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones descritas anteriormente o posteriormente en la presente. Para no dar lugar a dudas, cada especie mencionada representa un aspecto particular e independiente de esta invención.

R^1 es cloro.

R^1 es ciano;

R2 es hidrógeno.

R^2 es cloro.

R^2 es ciano.

R^2 es hidrógeno o cloro.

$R^{2'}$ es hidrógeno.

$R^{2'}$ es cloro.

$R^{2'}$ es ciano.

$R^{2'}$ es hidrógeno o cloro.

R^3 es fluoro.

R3 es metilo.

R^3 es metoxi.

R^3 es etoxi.

R^3 es propoxi.

R^3 es aliloxi.

R^3 es benciloxi.

R^3 es fluoro o metoxi.

R4 es hidrógeno.

R^4 es C_{1-4}alquilo.

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo.

R^4 es metilo o etilo.

R4 es metilo.

R^4 es etilo.

El anillo A es carbociclilo.

El anillo A es heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto –N=, dicho nitrógeno puede formar un compuesto cuaternario con un grupo metilo; donde:

R^6 es C_{1-4}alquilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20}; y

R^{20} se selecciona entre metoxi o 2-trimetilsililetoxi.

El anillo A es heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto –N=, dicho nitrógeno puede formar un compuesto cuaternario con un grupo metilo; donde:

R^6 es C_{1-4}alquilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20}; y

R^{20} se selecciona entre metoxi o etoxi.

El anillo A es piridilo, 2H-porazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo; donde

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20}; y

R^{20} se selecciona entre metoxi o 2-trimetilsililetoxi.

El anillo A es piridilo, 2H-porazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo; donde

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20}; y

R^{20} se selecciona entre metoxi o etoxi.

El anillo A es 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo, 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo, 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo,

1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3-dimetilimidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 2*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 2-piridilo, benzotiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, tiazol-2-ilo o tiazol-4-ilo.

El anillo A es 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo.

El anillo A es 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo.

El anillo A es 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo.

El anillo A es 1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

El anillo A es 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

El anillo A es 1,3-dimetilimidazol-2-ilo.

El anillo A es 1*H*-imidazol-2-ilo.

El anillo A es 1-metilimidazol-4-ilo.

El anillo A es 2*H*-pirazol-3-ilo.

El anillo A es 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo.

El anillo A es 2-piridilo.

El anillo A es benzotiazol-2-ilo.

El anillo A es isoxazol-5-ilo.

El anillo A es pirazin-2-ilo.

El anillo A es pirimidin-2-ilo.

El anillo A es pirimidin-4-ilo.

El anillo A es tiazol-2-ilo.

El anillo A es tiazol-4-ilo.

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino o *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino.

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, metilo, metoxi, metilamio o dimetilamino.

n es 0-2.

n es 0.

n es 1.

n es 2.

El anillo A, R^5 y n forman juntos 1*H*-imidazol-2-ilo, 2,6-bis(dimetilamino)pirimidin-4-ilo, 2-piridilo, 2*H*-pirazol-3-ilo, pirimidin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo,

2-dimetilaminotiazol-4-ilo, 2-metilaminotiazol-4-ilo, 1,3-dimetilimidazol-2-ilo, 1,4,5-trimetilimidazol-2-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, benzotiazol-2-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo, 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo, 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman R^5 y n juntos forman 1*H*-imidazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 2,6-bis(dimetilamino)pirimidin-4-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 2-piridilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 2*H*-pirazol-3-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman pirimidin-4-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman isoxazol-5-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1-metilimidazol-4-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman pirazin-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 2-aminotiazol-4-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 2-dimetilaminotiazol-4-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 2-metilaminotiazol-4-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1,3-dimetilimidazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1, 4, 5-trimetilimidazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman benzotiazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 4-metoxipirimidin-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman pirimidin-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1-metilimidazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman tiazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

El anillo A, R^5 y n juntos forman 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula **(I)** (como el representado anteriormente) donde:

R^1 es cloro o ciano;

R^2 es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El anillo A es piridilo, 2*H*-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo;

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^{20} se selecciona entre metoxi o 2-trimetilsililetoxi;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino o *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino; y

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula **(I)** (como el representado anteriormente) donde:

R^1 es cloro o ciano;

R^2 es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El anillo A es piridilo, 2*H*-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo;

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^{20} se selecciona entre metoxi o etoxi;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino o *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino; y

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (**I**) (como el representado anteriormente) donde:

R^1 es cloro o ciano;

R^2 es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo;

El anillo A es 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo, 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo, 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3-dimetilimidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 2*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 2-piridilo, benzotiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, tiazol-2-ilo o tiazol-4-ilo;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, metilo, metoxi, metilamio o dimetilamino;

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (**I**) (como el representado anteriormente) donde:

R^1 y R^2 son cloro;

R^3 es metoxi;

R^4 es hidrógeno;

El anillo A es 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo o pirimidin-2-ilo;

n es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (**Ia**) (como el representado anteriormente) donde:

R^1 es cloro o ciano;

$R^{2'}$ es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El anillo A es piridilo, 2*H*-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo;

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^{20} se selecciona entre metoxi o 2-trimetilsililetoxi;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino o *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino; y

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula **(Ia)** (como el representado anteriormente) donde:

R^1 es cloro o ciano;

$R^{2'}$ es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El anillo A es piridilo, 2*H*-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo;

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^{20} se selecciona entre metoxi o etoxi;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino o *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino; y

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula **(Ia)** (como el representado anteriormente) donde:

R^1 es cloro o ciano;

$R^{2'}$ es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo;

El anillo A es 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo, 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo, 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3-dimetilimidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 2*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 2-piridilo, benzotiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, tiazol-2-ilo o tiazol-4-ilo;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, metilo, metoxi, metilamino o dimetilamino;

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula **(Ia)** (como el representado anteriormente) donde:

R^1 y $R^{2'}$ son cloro;

R^3 es metoxi;

R^4 es hidrógeno;

El anillo A es 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo o pirimidin-2-ilo;

n es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

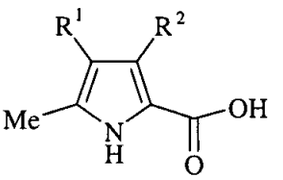
Los compuestos particulares de la invención son los compuestos de los ejemplos, cada uno de ellos proporciona un aspecto independiente adicional de la invención. En aspectos adicionales, la presente invención también comprende dos o más compuestos cualesquiera de los ejemplos.

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

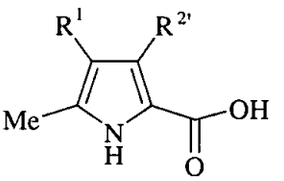
En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Así pues, la presente invención también proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula **(I)** o **(Ia)** y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, como se indica a continuación (en el que las variables son como las definidas anteriormente a menos que se indique lo contrario):

Proceso a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **(II)** o **(II')**:

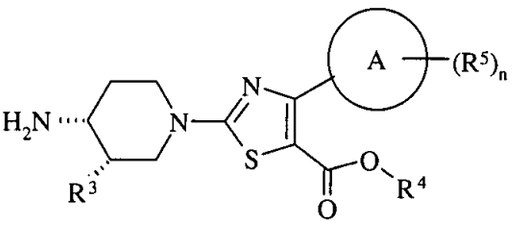


(II)



(II')

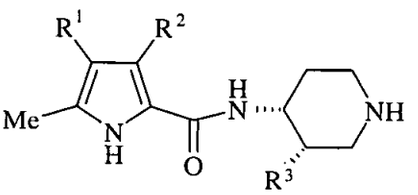
o un derivado de ácido activado de este; con un compuesto de fórmula **(III)**:



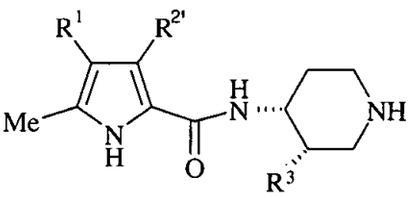
(III)

o

Proceso b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **(IV)** o **(IV')**:

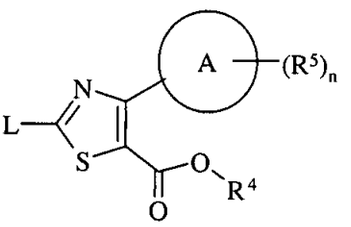


(IV)



(IV')

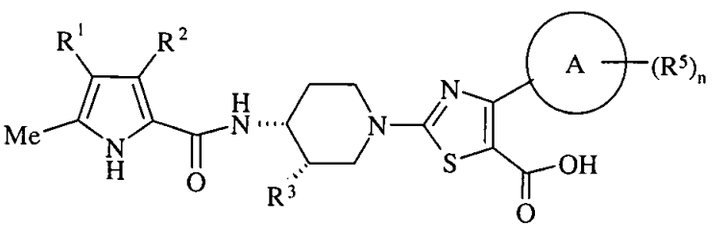
con un compuesto de fórmula **(V)**:



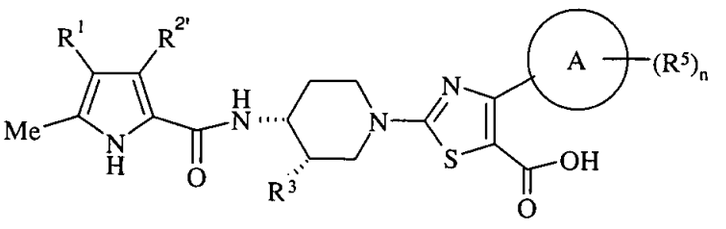
(V)

donde L es un grupo saliente; o

Proceso c) para compuestos de fórmula **(I)** o **(Ia)** donde R^4 es C_{1-4}alquilo; hacer reaccionar un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)** que es un compuesto de fórmula **(VI)** o **(VI')**:



(VI)



(VI')

con un compuesto de fórmula **(VII)**:

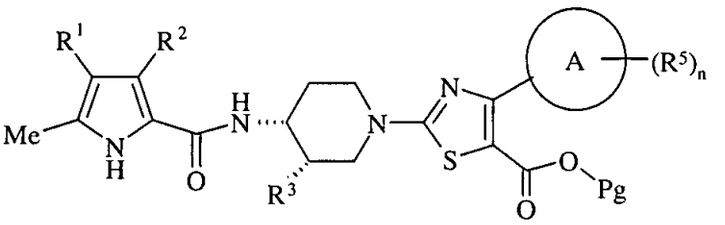
R^{4a}-OH

(VII)

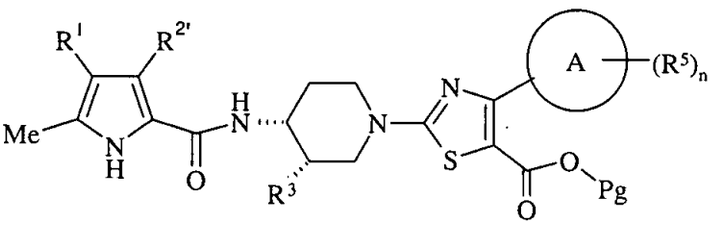
donde R^{4a} es C_{1-4}alquilo;

o

Proceso d) para compuestos de fórmula **(I)** o **(Ia)** donde R^4 es hidrógeno; desproteger un compuesto de fórmula **(VIII)** o **(VIII')**:



(VIII)



(VIII')

donde Pg es un grupo protector de ácidos carboxílicos.

y posteriormente, si fuese necesario:

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

ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable; y/o

iv) purificar quiralmente el compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**.

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

Pg es un grupo protector de ácidos carboxílicos. A continuación, se definen los valores adecuados para Pg en la presente.

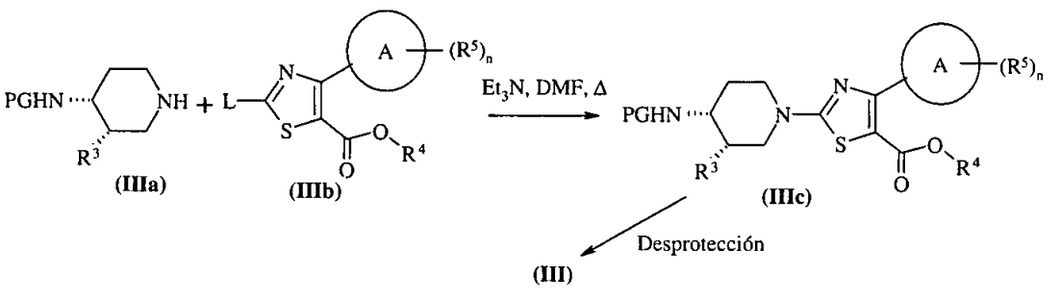
Las condiciones específicas de reacción para la reacción anterior son las siguientes.

Process a) Los compuestos de fórmula **(II)** o **(II')** y **(III)** se pueden acoplar en presencia de un agente de acoplamiento adecuado. Se pueden emplear reactivos de acoplamiento peptídico estándar de uso común en la materia como reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo, carbonildiimidazol y diciclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, piridina o 2,6-dialquilpiridinas 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 convenientemente a una temperatura en el intervalo de -40 a 40 °C.

Los derivados de ácido activados adecuados incluyen los haluros de ácido, por ejemplo, cloruros de ácido y ésteres activos, por ejemplo, ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es de uso común en la materia, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar en presencia de una base, como las descritas anteriormente, y en un solvente adecuado como los descritos anteriormente. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura en el intervalo de -40 a 40 °C.

Los compuestos de fórmula **(III)** se pueden preparar conforme al *Esquema 1:*



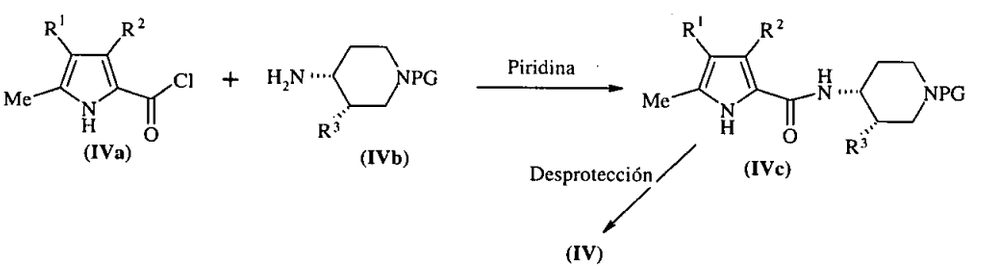
Esquema 1

en el que PG es un grupo protector de nitrógeno como los que se definen posteriormente en la presente; y L es un grupo saliente como los definidos anteriormente en la presente.

Los compuestos de fórmula **(II)** o **(II')** son compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales, están descritos en la bibliografía o se preparan mediante procesos estándares de uso común en la materia.

Proceso b) Se calientan compuestos de fórmula **(IV)** o **(IV')** y **(V)** en un solvente adecuado como dimetilformamida o *N*-metilpirrolindina, y opcionalmente en presencia de una base, como trietilamina o diisopropilamina, juntos en un intervalo de temperatura de entre 50 y 100 °C.

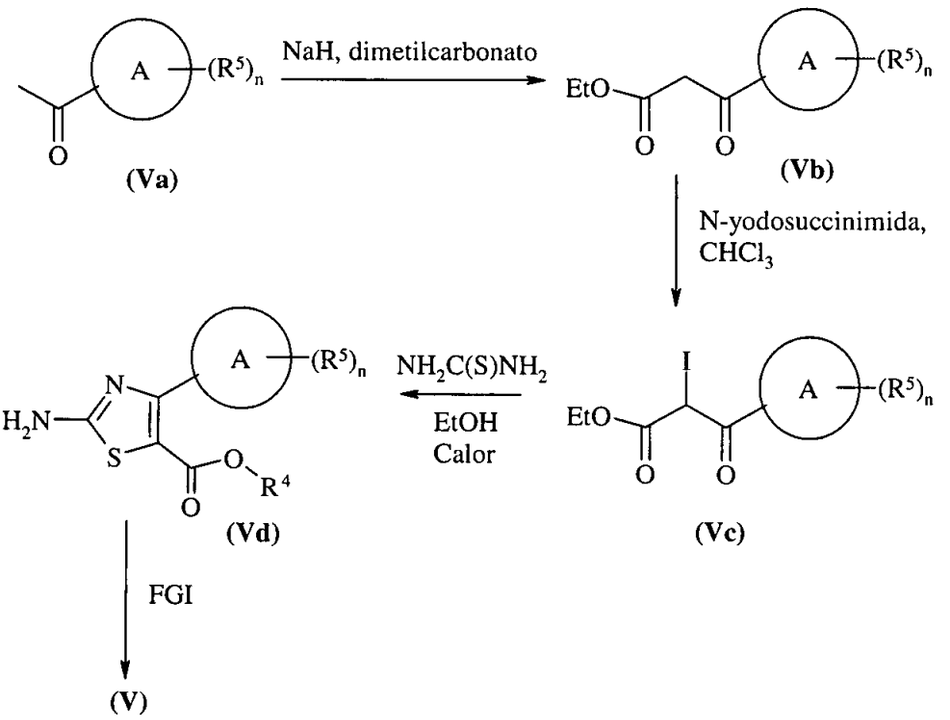
Los compuestos de fórmula **(IV)** se pueden preparar conforme al *Esquema 2*:



Esquema 2

en el que PG es un grupo protector de nitrógeno como los que se definen posteriormente en la presente. Se pueden preparar compuestos de fórmula **(IV')** mediante un procedimiento análogo.

Los compuestos de fórmula **(V)** se pueden preparar conforme al *Esquema 3:*



Esquema 3

en el que FGI es una interconversión del grupo funcional del grupo NH_2 al "L" requerido.

Proceso c) Se hacen reaccionar compuestos de fórmula **(VI)** o **(VI')** y **(VII)** en un solvente adecuado, como metanol, etanol o tetrahidrofurano, en presencia de una base como hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido de bario, en un intervalo de temperatura de 25 a 100 °C.

Se pueden preparar compuestos de fórmula **(VI)** o **(VI')** mediante una modificación adecuada de las reacciones descritas en la presente para sintetizar un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)** donde R^4 es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula **(VII)** se pueden adquirir de proveedores comerciales o están descritos en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándares de uso común en la materia.

Proceso d) Las condiciones de desprotección adecuadas se describen posteriormente en la presente.

Se pueden preparar compuestos de fórmula **(VIII)** o **(VIII')** mediante una modificación adecuada de las reacciones descritas en la presente para sintetizar un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**.

Un químico orgánico experto estará familiarizado con la formación de una sal farmacéuticamente aceptable empleando técnicas estándares.

Se deberá tener en cuenta que se pueden introducir algunos de los diferentes sustituyentes de los anillos en los compuestos de la presente invención mediante reacciones de sustitución aromáticas convencionales o que se pueden generar mediante modificaciones de los grupos funcionales previas o inmediatamente posteriores a los procesos mencionados anteriormente, y como tales se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Los reactivos empleados para introducir dichos sustituyentes de los anillos se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden elaborar mediante procesos de uso común en la materia.

La introducción de sustituyentes en un anillo puede transformar un compuesto de la fórmula **(I)** o **(Ia)** en otro compuesto de la fórmula **(I)** o **(Ia)**. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes, oxidación de sustituyentes, esterificación de sustituyentes, amidación de sustituyentes y formación de anillos heteroarilo. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son de uso común en el campo de la química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de alcóxidos, reacciones de diazoación seguidas de la introducción del grupo tiol, del grupo alcohol y del grupo halógeno. Los ejemplos de modificaciones incluyen la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Un químico orgánico experimentado será capaz de utilizar y adaptar la información contenida y mencionada en las referencias anteriores, los ejemplos que acompañan a la presente y también en los ejemplos de la presente para obtener los materiales de partida y productos necesarios. Si no se pueden adquirir de proveedores comerciales, los materiales de partida necesarios para los procedimientos como los descritos anteriormente pueden elaborarse mediante procedimientos que se seleccionan de técnicas estándares de la química orgánica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a las del procedimiento descrito anteriormente o los procedimientos descritos en los ejemplos. Cabe destacar que varios de los materiales de partida para métodos sintéticos como los descritos anteriormente se pueden adquirir de

proveedores comerciales y/o están ampliamente descritos en la bibliografía científica, o pueden sintetizarse a partir de compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales empleando adaptaciones de procesos descritos en la bibliografía científica. Además, se remite al lector a Advanced Organic Chemistry, 4.ª Edición, de Jerry March, publicada por John Wiley & Sons 1992, para obtener pautas generales con respecto a las condiciones de reacción y los reactivos.

También se tendrá en cuenta que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la materia estarán familiarizados con los casos en los que la protección es necesaria o deseable así como también con los métodos adecuados para dicha protección. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (a modo ilustrativo, véase T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991).

Los ejemplos de un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi son, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoílo tal como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo, un grupo sililo tal como trimetilsililo o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con el grupo protector elegido. Así pues, por ejemplo, se puede eliminar un grupo acilo como un alcanoílo o un grupo aroílo, por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, se puede eliminar un grupo sililo tal como trimetilsililo, por ejemplo, con un fluoruro o un ácido acuoso; o se puede eliminar un grupo arilmetilo, como un grupo bencilo, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino, por ejemplo, un grupo acilo; por ejemplo, un grupo alcanoílo como acetilo; un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo; un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo; o un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Así pues, por ejemplo, se puede eliminar un grupo acilo como un grupo alcanoílo o alcoxicarbonilo o un grupo aroílo, por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, se puede eliminar un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico,

o ácido trifluoroacético, y se puede eliminar un grupo arilmetoxicarbonilo como un grupo benciloxicarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbono o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxietilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o, por ejemplo, un grupo *t*-butilo que se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, o, por ejemplo, un grupo bencilo que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbono, o, por ejemplo, un grupo alilo que se puede eliminar, por ejemplo, mediante el uso de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales de uso común en la materia química o se pueden eliminar durante una etapa de reacción o elaboración posterior.

Las formas ópticamente activas de un compuesto de la invención se pueden obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores usando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica de un paso de reacción adecuado), o por resolución de una forma racémica del compuesto o producto intermedio usando un procedimiento estándar, o por separación cromatográfica de diastereoisómeros (cuando se producen). Las técnicas enzimáticas también pueden resultar útiles para la preparación de compuestos y/o intermedios ópticamente activos.

De forma análoga, cuando se requiera un regioisómero puro de un compuesto de la invención, este puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores, utilizando un regioisómero puro como material de partida, o por resolución de una mezcla de regioisómeros o intermedios utilizando un método estándar.

Métodos de prueba de la potencia enzimática

Actividad de inhibición de ATPasa de la GyrB de *E.coli*: Los compuestos se pueden ensayar para determinar la inhibición de la actividad de la ATPasa de GyrB de *E. coli* usando un ensayo de detección de fosfato a base de molibdato de amonio/verde de malaquita (Lanzetta, P. A., L. J. Álvarez, P. S. Reinach, y O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Los ensayos se pueden

realizar en placas de múltiples pocillos en reacciones de 30 µl que contienen: tampón Hepes 50 mM pH 7.5, acetato de amonio 75 mM, cloruro de magnesio 8.0 mM, ácido etilendiaminotetraacético 0.5 mM, glicerol al 5%, 1,4-ditio-DL-treitol 1 mM, albúmina sérica bovina 200 nM, 1.6 µg/ml de ADN de esperma de salmón fragmentado, GyrA de *E. coli* 400 pM, GyrB de *E. coli* 400 pM, ATP 250 µM y compuesto en sulfóxido de dimetilo. Las reacciones se pueden detener con 30 µl de reactivo de detección de molibdato de amonio/verde de malaquita con clorhidrato de verde de malaquita 1.2 mM, molibdato de amonio tetrahidratado 8.5 mM y ácido clorhídrico 1 M. Las placas pueden leerse en un lector de absorbancia de placas a 650 nm y los valores de inhibición porcentuales se calculan empleando reacciones que contienen sulfóxido de dimetilo (2%) que representan el 0% de inhibición y reacciones que contienen EDTA (2.4 µM) como controles que representan el 100% de inhibición. Se puede determinar la medida de la CI_{50} de la potencia de los compuestos para cada compuesto a partir de reacciones llevadas a cabo en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

Actividad de inhibición de ATPasa de la Topoisomerasa IV de *E.coli*: Los compuestos se pueden ensayar para determinar la inhibición de la actividad ATPasa de la topoisomerasa IV de *E. coli* como se describe anteriormente para la GyrB de *E. coli*, salvo que las reacciones de 30 µl contenían lo siguiente: tampón TRIS 20 mM pH 8, acetato de amonio 50 mM, cloruro de magnesio 8 mM, glicerol al 5%, 1,4-ditio-DL-treitol 5 mM, Brij-35 al 0.005%, 5 µg/ml de ADN de esperma de salmón fragmentado, ParC de *E. coli* 500 pM, ParE de *E. coli* 500 pM, ATP 160 µM y compuesto en sulfóxido de dimetilo. Se puede determinar la medida de la CI_{50} de la potencia de los compuestos para cada compuesto a partir de reacciones llevadas a cabo en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

Los compuestos de la invención se ensayaron en un ensayo sustancialmente similar al ensayo descrito anteriormente para medir la inhibición de ATPasa de la GyrB de *E.coli* y ATPasa de la Topoisomerasa IV de *E. coli*. En general, los compuestos de la invención poseen valores de CI_{50} <200µg/ml en uno o ambos ensayos.

Actividad de inhibición de ATPasa de la GyrB de S. *aureus*: Los compuestos se pueden ensayar para determinar la inhibición de la actividad ATPasa de la GyrB de *S. aureus* empleando un ensayo de detección de fosfato a base de molibdato de amonio/verde de malaquita (Lanzetta, P. A., L. J. Álvarez, P. S. Reinach y O. A. Candia, 1979, 100: 95-97).

Los ensayos se pueden realizar en placas de múltiples pocillos en reacciones de 30 µl que contienen: tampón Hepes 50 mM pH 7.5, acetato de amonio 75 mM, cloruro de magnesio 8.0 mM, ácido etilendiaminotetraacético 0.5 mM, glicerol al 5%, 1,4-ditio-DL-treitol 1.0 mM, albúmina sérica bovina 200 nM, 1.0 µg/ml de ADN de esperma de salmón fragmentado, GyrA de *E. coli* 250 pM, GyrB de *S. aureus* 250 pM, ATP 250 µM y compuesto en sulfóxido de dimetilo. Las reacciones se pueden detener con 30 µl de reactivo de detección de molibdato de amonio/verde de malaquita con clorhidrato de verde de malaquita 1.2 mM, molibdato de amonio tetrahidratado 8.5 mM y ácido clorhídrico 1 M. Las placas se pueden leer en un lector de placas de absorbancia a 650 nm y los valores de inhibición porcentuales se pueden calcular empleando reacciones que contienen sulfóxido de dimetilo (2%) que representan el 0% de inhibición y reacciones que contienen EDTA (2.4 µM) como controles que representan el 100% de inhibición. Se puede determinar la medida de la CI_{50} de la potencia de los compuestos para cada compuesto a partir de reacciones llevadas a cabo en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

Los compuestos de la invención se ensayaron en un ensayo sustancialmente similar al ensayo descrito anteriormente para medir la inhibición de ATPasa de la GyrB de *S. aureus*. El porcentaje de inhibición de ATPasa de la GyrB de *S. aureus* para una concentración de compuesto de 1 µM (a menos que se especifique lo contrario) se presenta en la siguiente tabla:

Compuesto #	% de inhibición
1	99.2
2	101.0
3	98.6
4	97.7
5	99.4
6	99.9
7	97.1
8	105.9
9	102.1
10	101.3

11	92.0
12	104.9
13	100.7
14	98.3
15	100.7
16	100.5
17	97.7
18	100.6
19	101.9
20	98.6
21	99.1
22	101.0
23	100.4
24	65.9
25	98.3
26	97.4
27	99.9
28	87.1
29	101.0
30	101.8
31	99.3
32	99.9
33	101.3
34	99.6
35	96.6
36	99.6
37	101.0
38	97.3
39	100.7
40	100.7
41	103.7
42	99.9

43	102.0
44	99.6
45	100.3
46	101.5
47	100.6
48	100.2
49	112.5
50	97.0
51	Datos no disponibles
52	101.1
53	100.4
54	97.8
55	97.9
56	93.9
57	Datos no disponibles
58	99.5
59	100.0
60	103.6
61	94.7
62	99.9
63	99.8
64	96.2
65	98.3
66	100.6
67	75.2
68	97.0
69	100.1
70	99.5
71	101.1
72	101.2

73	99.9
74	100.5
75	93.1
76	99.2
77	100.4
78	100.8
79	100.7
80	99.7
81	100.5
82	102.9
83	102.0
84	102.7
85	102.1
86	99.9
87	71.0
88	Datos no disponibles
89	Datos no disponibles
90	100.7
91	96.5
92	100.3
93	99.3
94	106.2
95	Datos no disponibles
96	90.2
97	91.5
98	84.4
99	101.9
100	111.7
101	93.1

102	81.4
103	85.7
104	86.4
105	103.3
106	100.9
107	Datos no disponibles
108	86.6
109	101.0
110	Datos no disponibles
111	104.9
112	81.1
113	92.9
114	82.9
115	87.5
116	101.1
117	108.5
118	92.1
119	79.4
120	103.5
121	103.2
122	102.9
123	103.5
124	103.7
125	103.4
126	Datos no disponibles
127	Datos no disponibles
128	Datos no disponibles

129	Datos no disponibles
130	Datos no disponibles
131	Datos no disponibles
132	Datos no disponibles
133	Datos no disponibles
134	Datos no disponibles
135	Datos no disponibles
136	Datos no disponibles
137	Datos no disponibles
138	Datos no disponibles
139	Datos no disponibles
140	Datos no disponibles
141	116.0
142	Datos no disponibles
143	98.8
144	113.9
145	112.6
146	115.9
147	Datos no disponibles

148	99.9
149	103.3
150	101.6
151	114.8
152	Datos no disponibles
153	98.6
154	112.0
155	109.6
156	Datos no disponibles
157	Datos no disponibles
158	Datos no disponibles
159	31.0
160	4.5
161	14.0*
162	Datos no disponibles
163	Datos no disponibles
164	Datos no disponibles
165	Datos no disponibles
166	Datos no disponibles
167	Datos no disponibles
168	Datos no disponibles

169	Datos no disponibles
170	Datos no disponibles
171	Datos no disponibles
172	Datos no disponibles
173	Datos no disponibles

*Nota: Los compuestos se ensayaron para una concentración de 5 µM.

Métodos de prueba de la susceptibilidad bacteriana

Los compuestos pueden ensayarse para evaluar su actividad antimicrobiana por determinación de su susceptibilidad en medios líquidos. Los compuestos pueden disolverse en sulfóxido de dimetilo y evaluarse en 10 diluciones dobles en los ensayos de susceptibilidad. Los organismos utilizados en el ensayo pueden cultivarse toda la noche en un medio agar apropiado y posteriormente se pueden suspender en un medio líquido adecuado para el crecimiento del organismo. La suspensión puede ser una solución McFarland 0.5 y puede hacerse otra dilución 1 a 10 en el mismo medio líquido para preparar la suspensión final del organismo en 100 µL. Las placas se pueden incubar en las condiciones apropiadas a 37 °C durante 24 horas antes de llevar a cabo las lecturas. La concentración inhibitoria mínima (CIM) puede determinarse como la menor concentración de fármaco capaz de reducir el crecimiento un 80% o más.

En un ensayo comparable al anterior, el ejemplo 11 tuvo una CIM de 0.06 µg/ml frente a *Streptococcus pneumoniae*.

De acuerdo con otra característica de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula **(I)** o **(Ia)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Los investigadores han descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la ADN girasa y/o topoisomerasa IV bacterianas y, por lo tanto, son de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención

inhiben la ADN girasa bacteriana y, por lo tanto, son de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención inhiben la topoisomerasa IV y, por lo tanto, son de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención inhiben tanto la ADN girasa como la topoisomerasa IV y son, por lo tanto, de interés por sus efectos antibacterianos.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección ginecológica. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección del tracto respiratorio (ITR). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una enfermedad de transmisión sexual. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección del tracto urinario. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a otitis media aguda. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sinusitis aguda. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por una bacteria resistente a fármacos. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sepsis relacionada con catéteres. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a chancroide. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a clamidia. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a infección complicada de la piel y de la estructura de la piel. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a infección no complicada de la piel y de la estructura de la piel. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a endocarditis. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neutropenia febril. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a cervicitis gonocócica. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a uretritis gonocócica. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía adquirida en el hospital (NAH). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a osteomielitis. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sepsis. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sífilis.

En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter baumanii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter haemolyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter junii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter johnsonii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter lwoffi*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides bivius*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides fragilis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Burkholderia cepacia*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Campylobacter jejuni*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia urealyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydophila pneumoniae*. En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Clostridium difficili*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter aerogenes*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter cloacae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Enterococcus *faecium*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Escherichia coli*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Gardnerella vaginalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus parainfluenzae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus influenzae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Helicobacter pilori*. En un aspecto de la

invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Klebsiella pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Legionella pneumophila*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Moraxella catarrhalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Morganella morganii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Mycoplasma pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Neiseria gonorrhoeas*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la Penicilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae* susceptible a la Penicilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus magnus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus micros*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus anaerobius*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus prevotii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus tetradius*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus vaginalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Proteus mirabilis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Pseudomonas aeruginosa*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la quinolona. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus*

epidermis resistente a la quinolona. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella typhi*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella paratyphi*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella enteritidis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella typhimurio*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Serratia marcescens*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermidis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus saprophyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus agalactiae*. En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus agalactiae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pyogenes*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Stenotrophomonas maltophilia*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Ureaplasma urealyticum*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermis* resistente a la vancomicina.

En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Acinetobacter spp. En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Bacteroides spp. En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada

por Burkholderia spp. En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Campylobacter spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydophila spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Clostridium spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Escherichia spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Gardnerella spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Helicobacter spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Klebsiella spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Legionella spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Moraxella spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Morganella spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Mycoplasma spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Neisseria spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Proteus spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Pseudomonas spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Serratia spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus spp.* En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptoccocus spp.* En un aspecto de la invención una

"infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Stenotrophomonas spp*. En un aspecto de la invención una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Ureaplasma spp*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por aerobios. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por anaerobios estrictos. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por anaerobios facultativos. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias Gram positivas. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias Gram negativas. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por una bacteria Gram variable. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por patógenos respiratorios atípicos.

De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un método para la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente en la presente.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este tal como se definió anteriormente en la presente.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre una infección ginecológica, una infección del tracto respiratorio (ITR), una enfermedad de transmisión sexual, una infección del tracto urinario, exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC), otitis media aguda, sinusitis aguda, una infección causada por bacterias resistentes a los fármacos, sepsis

relacionada con el catéter, chancroide, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infección complicada de la piel o la estructura de la piel, infección no complicada de la piel o la estructura de la piel, endocarditis, neutropenia febril, cervicitis gonocócica, uretitis gonocócica, neumonía adquirida en el hospital (NAH), osteomielitis, sepsis y/o sífilis en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente en la presente.

Otra característica de la presente invención es un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)** y las sales farmacéuticamente aceptables de este para usar como un medicamento. Convenientemente, el medicamento es un agente antibacteriano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre una infección ginecológica, una infección del tracto respiratorio (ITR), una enfermedad de transmisión sexual, una infección del tracto urinario, exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC), otitis media aguda, sinusitis aguda, una infección causada por bacterias resistentes a los fármacos, sepsis relacionada con el catéter, chancroide, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infección complicada de la piel o la estructura de la piel, infección no complicada de la piel o la estructura de la piel, endocarditis, neutropenia febril,

cervicitis gonocócica, uretitis gonocócica, neumonía adquirida en el hospital (NAH), osteomielitis, sepsis y/o sífilis en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I) o (Ia),** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre una infección ginecológica, una infección del tracto respiratorio (ITR), una enfermedad de transmisión sexual, una infección del tracto urinario, exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC), otitis media aguda, sinusitis aguda, una infección causada por bacterias resistentes a los fármacos, sepsis relacionada con el catéter, chancroide, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infección complicada de la piel o la estructura de la piel, infección no complicada de la piel o la estructura de la piel, endocarditis, neutropenia febril, cervicitis gonocócica, uretitis gonocócica, neumonía adquirida en el hospital (NAH), osteomielitis, sepsis y/o sífilis en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Con el fin de usar un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento terapéutico (incluido profiláctico) de mamíferos, incluidos los seres humanos, en particular en el tratamiento de infecciones, este es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

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

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, como se definió anteriormente en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, como se definió anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**, como se definió anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)** como se definió aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una infección ginecológica, una infección del tracto respiratorio (ITR), una enfermedad de transmisión sexual, una infección del tracto urinario, exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC), otitis media aguda, sinusitis aguda, una infección causada por bacterias resistentes a los fármacos, sepsis relacionada con el catéter, chancroide, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad (CAP), infección complicada de la piel o la estructura de la piel, infección no complicada de la piel o la estructura de la piel, endocarditis, neutropenia febril, cervicitis gonocócica, uretitis gonocócica, neumonía adquirida en el hospital (NAH), osteomielitis, sepsis y/o sífilis en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Las composiciones de la invención pueden presentarse en formas adecuadas para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo dividido

finamente o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución oleosa u acuosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales empleando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la materia. De esta forma, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes, como almidón; agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes como etilo o p-hidroxibenzoato de propilo, y antioxidantes, como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar o no recubiertas para modificar su desintegración y subsiguiente absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, empleando en ambos casos, agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la materia.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo está mezclado 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 principio activo está mezclado con agua o con un aceite como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen generalmente el principio activo en forma de polvo finamente molido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol) o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietilenado o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo,

heptadecaetilenooxicetanol) o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietilenado o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (como *p*-hidroxibenzoato de propilo o etilo, antioxidantes (como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (como sucrosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal (como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes como los mencionados anteriormente y los agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por adición de un antioxidante como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y granulados adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones oleoacuosas. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos aceites. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales, como por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elíxires pueden ser formulados con agentes edulcorantes tal como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteral aceptable atóxico, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo como un aerosol que contiene microgotas líquidas o sólidas finamente divididas. Se pueden utilizar propelentes para aerosoles convencionales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo de aerosol puede estar convenientemente diseñado de modo que dispense una cantidad cuantificada del principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación para la administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 0.5 mg y 2 g de principio activo compuesto por 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 farmacéuticas unitarias generalmente contendrán aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para obtener más información sobre las vías de administración y regímenes de dosis, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Como se indicó anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de enfermedad en particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad tratada. En un aspecto de la invención, se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración particular y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada. Por lo

tanto, el médico que esté tratando a un paciente en particular podrá determinar la dosis óptima.

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

También se aplican a lo anterior otras características de la composición farmacéutica, el procedimiento, el método, el uso y la fabricación de medicamentos, y las realizaciones alternativas y particulares de los compuestos de la invención descritos en la presente.

Combinaciones

Los compuestos de la invención descritos en la presente pueden aplicarse como terapia única o pueden implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos diferentes. Dicho tratamiento combinado se puede llevar a cabo mediante la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. En los casos en los que la administración sea secuencial o separada, el retardo en la administración del segundo componente debe realizarse de tal forma que no se pierda el efecto beneficioso de la combinación. Las clases y sustancias adecuadas pueden seleccionarse entre una o más de las siguientes:

i) otros agentes antibacterianos, por ejemplo, macrólidos como eritromicina, azitromicina o claritromicina; quinolonas, por ejemplo, ciprofloxacina o levofloxacina; ß-lactamas, por ejemplo, penicilinas como amoxicilina o piperacilina; cefalosporinas, por ejemplo, ceftriaxona o ceftazidima; carbapenemas, por ejemplo, meropenema o imipenema etc.; aminoglicósidos, por ejemplo, gentamicina o tobramicina; u oxazolidinonas; y/o

ii) agentes antiinfecciosos, por ejemplo, un triazol antifúngico, por ejemplo, anfotericina; y/o

iii) agentes terapéuticos proteicos biológicos, por ejemplo, anticuerpos, citocinas, productos proteicos bactericidas/que incrementan la permeabilidad (BPI); y/o

iv) inhibidores de la bomba de eflujo.

Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula **(I)** o **(Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un agente quimioterapéutico seleccionado entre:

i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o

ii) uno o más agentes antiinfecciosos; y/o

iii) agentes terapéuticos proteicos biológicos, por ejemplo, anticuerpos, citocinas, productos proteicos bactericidas/que incrementan la permeabilidad (BPI); y/o

iv) uno o más inhibidores de la bomba de eflujo.

Ejemplos

A continuación, la invención se ilustrará mediante ejemplos no limitantes en los que, a menos que se especifique lo contrario:

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación por rotación al vacío y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de la eliminación de los residuos sólidos por filtración;

(ii) normalmente las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que suele estar en el intervalo 18-26 °C, y sin exclusión de aire a menos que se indique lo contrario o a menos que el experto en la materia trabaje en atmósfera inerte;

(iii) se empleó cromatografía en columna (mediante el procedimiento flash) para purificar los compuestos y se llevó a cabo sobre sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) a menos que se indique lo contrario;

(iv) los rendimientos se presentan a modo meramente ilustrativo y no son necesariamente los máximos que se pueden obtener;

(v) la estructura de los productos finales de la invención se confirmó generalmente mediante técnicas de RMN y de espectro de masas; se presentan los espectros de resonancia magnética de protón y se determinaron generalmente en DMSO-d_6, a menos que se indique lo contrario, usando un espectrómetro Bruker DRX-300 que operaba con una potencia de campo de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en partes por millón a campo abajo respecto a un patrón interno de tetrametilsilano (escala δ) y las multiplicidades de los picos se muestran de la siguiente forma: s, singlete; d, doblete; AB o dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete, m, multiplete; a, amplio;

(vi) Los datos del espectro de masas por bombardeo rápido de átomos (FAB) se obtuvieron en general empleando un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) que operaba en modo de electronebulización y, cuando procedía, se recogieron los datos de los iones positivos o los datos de los iones negativos usando un LC/MSD Agilent 1100series equipado con un Sedex 75ELSD, que operaba en modo de ionización química a presión atmosférica y, cuando procedía, se recogieron los datos de los iones positivos o los datos de

los iones negativos; los espectros de masas se realizaron con una energía electrónica de 70 voltios por electrón en el modo de ionización química (CI) empleando una sonda de exposición directa; cuando se indique, la ionización fue efectuada por impacto electrónico (EI), bombardeo rápido de átomos (FAB) o electronebulización (ES); se dan los valores para m/z; generalmente, solamente se presentan los iones que representan la masa principal;

(vii) en general cada intermedio se purificó de acuerdo con los estándares requeridos para la etapa posterior y se caracterizó con suficiente detalle como para confirmar que la estructura asignada era la correcta; la pureza se estimó por cromatografía líquida a alta resolución, cromatografía en capa fina o RMN y la identidad se determinó por espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía de masas o espectroscopía de RMN según procediera;

(vii) puede que se empleen las siguientes abreviaturas:

DMF es *N,N*-dimetilformamida;

MP es material de partida;

DMSO es sulfóxido de dimetilo;

$CDCl_3$ es cloroformo deuterado;

MS es espectroscopía de masas;

EtOAc es acetato de etilo;

THF es tetrahidrofurano;

MeOH es metanol;

TFA es ácido trifluoroacético;

EtOH es etanol;

DCM es diclorometano;

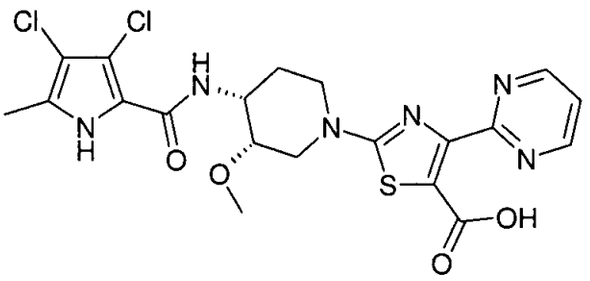
HATU es hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1H,2,3-triazolo[4,5-b-]piridino-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio;

DIEA es diisopropiletilamina; y

(viii) las temperaturas se indican en °C.

Ejemplo 1

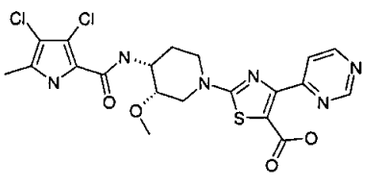
Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico

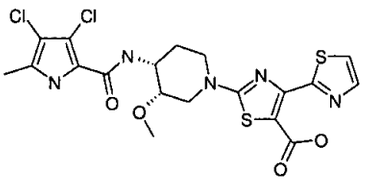
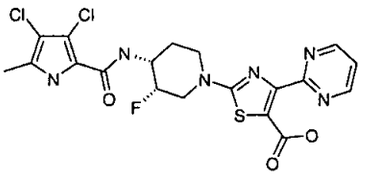
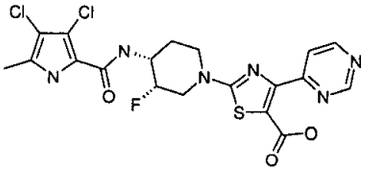


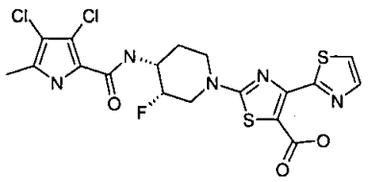
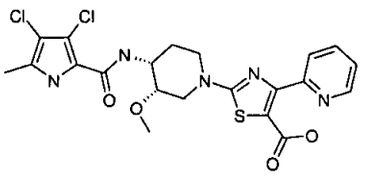
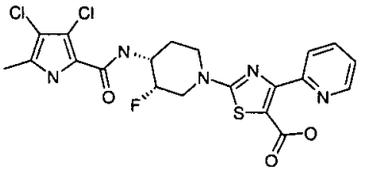
Se añadió hidróxido de litio (0.11 ml, 0.22 mmol, 2N) a una suspensión de 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo 43; 0.04 g, 0.074 mmol) en MeOH. La reacción se calentó en el microondas durante 30 min a 100 °C. El crudo de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1N. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó (0.021 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 511 para $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4S$; RMN: 1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.15 (s, 1H).

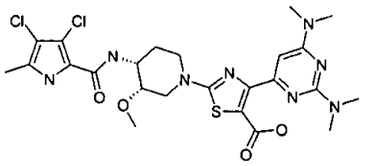
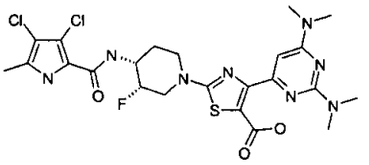
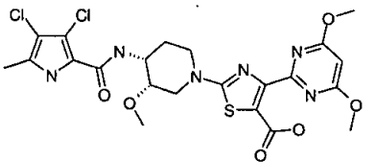
Ejemplos 2-42

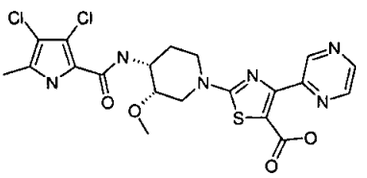
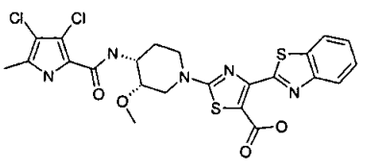
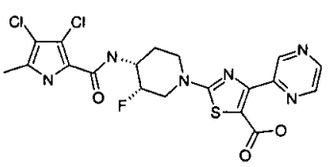
Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a partir de los materiales de partida (MP) indicados.

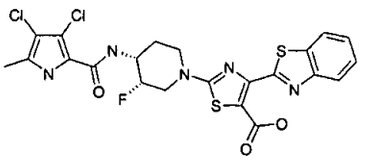
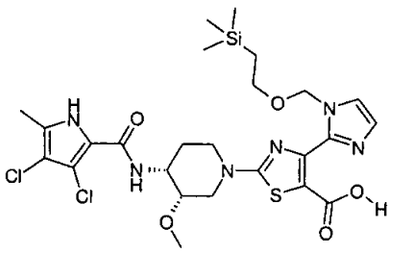
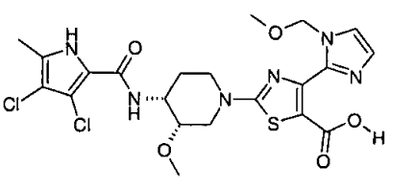
Ej.	Compuesto	Datos	MP
2	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 511 para $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.72 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.10 (s, 1H)	Ejemplo 81

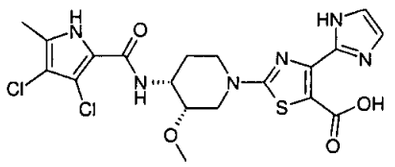
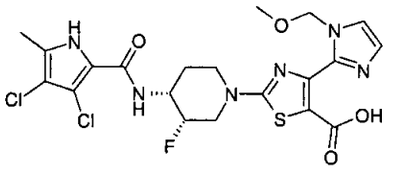
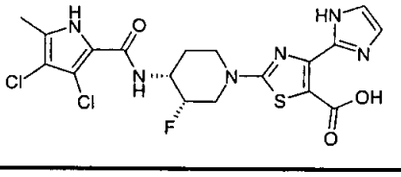
Ej.	Compuesto	Datos	MP
3	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 516 para $C_{19}H_{19}Cl_2N_5O_4S_2$ RMN: 1.72 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 12.21 (s, 1H)	Ejemplo 44
4	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 para $C_{19}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.39 (m, 3H), 4.91 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 9.00 (d, 2H), 12.11 (s, 1H), 15.08 (s, 1H)	Ejemplo 45
5	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 para $C_{19}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.83 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.05 (s, 1H)	Ejemplo 46

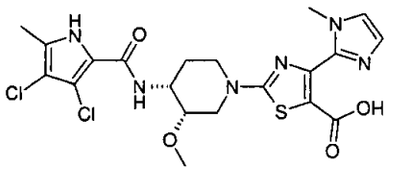
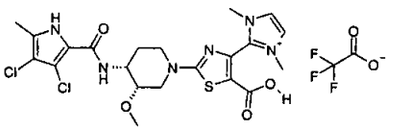
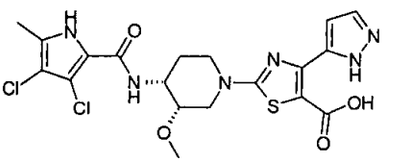
Ej.	Compuesto	Datos	MP
6	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoroipiperidin-1-il)-2,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 504 para $C_{18}H_{16}Cl_2FN_5O_3S_2$ RMN: 1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.92 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 12.13 (s, 1H)	Ejemplo 47
7	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 510 para $C_{21}H_{21}Cl_2N_5O_4S$ RMN: 1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.40 (s, 5H), 3.59 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.17 (s, 1H)	Ejemplo 48
8	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 498 para $C_{20}H_{18}Cl_2FN_5O_3S$ RMN: 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.93 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)	Ejemplo 49

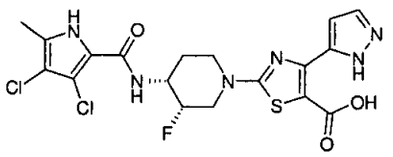
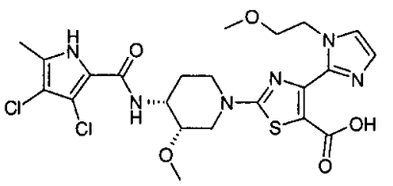
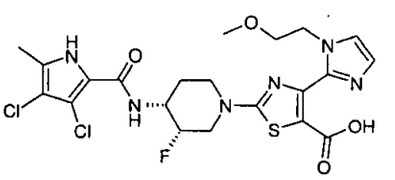
Ej.	Compuesto	Datos	MP
9	Ácido 4-[2,6-bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 597 para $C_{24}H_{30}Cl_2N_8O_4S$ RMN: 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.09 (s, 12H), 3.28 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.09 (s, 1H)	Ejemplo 50
10	Ácido 4-[2,6-bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-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 	MS (ES) $(M+H)^+$: 585 para $C_{23}H_{27}Cl_2FN_8O_3S$ RMN: 1.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.35 (s, 12H), 3.51 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 12.12 (s, 1H)	Ejemplo 51
11	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 571 para $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_6S$ RMN: 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.49 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.22 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.10 (s, 1H), 13.80 (s, 1H)	Ejemplo 52

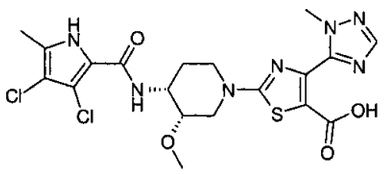
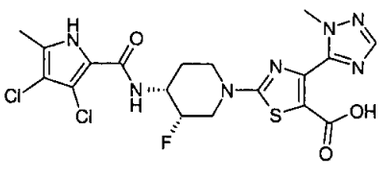
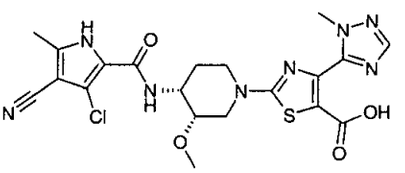
Ej.	Compuesto	Datos	MP
12	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 511 para $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 15.29 (s, 1H)	Ejemplo 53
13	Ácido 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-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 	MS (ES) $(M+H)^+$: 566 para $C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_4S_2$ RMN: 1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 12.16 (s, 1H),	Ejemplo 54
14	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 para $C_{19}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.92 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.12 (s, 1H)	Ejemplo 55

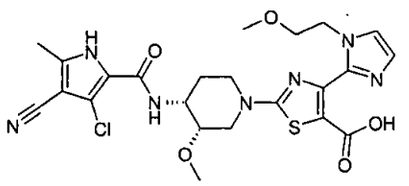
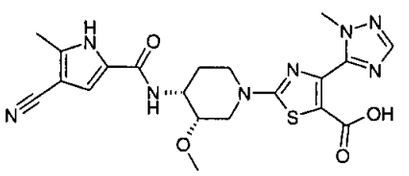
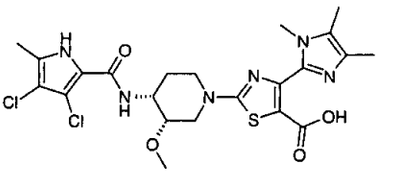
Ej.	Compuesto	Datos	MP
15	Ácido 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 554 para $C_{22}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$ RMN: 1.86 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 15.99 (s, 1H)	Ejemplo 56
16	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-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 630 para $C_{25}H_{34}Cl_2N_6O_5SSi$ RMN: -0.13 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 6.04 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).	Ejemplo 57
17	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-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 543 para $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ RMN: 1.83 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Ejemplo 58

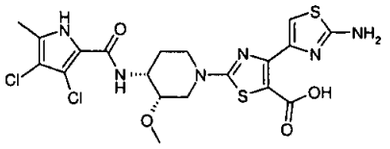
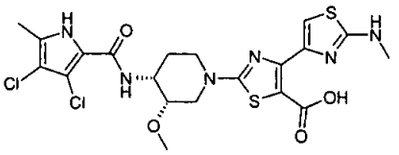
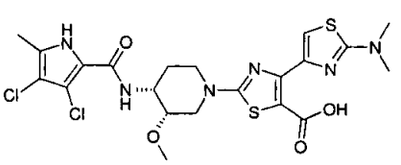
Ej.	Compuesto	Datos	MP
18	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 para $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.64 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.41 (s, 2H), 12.25 (s, 1H).	Ejemplo 86
19	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 531 para $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_4S$ RMN: 1.73 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 12.13 (s, 1H).	Ejemplo 59
20	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 487 para $C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.15-3.82 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 4.23-4.44 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.45 (s, 2H), 12.11 (s, 1H).	Ejemplo 87

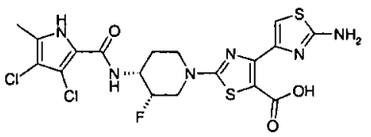
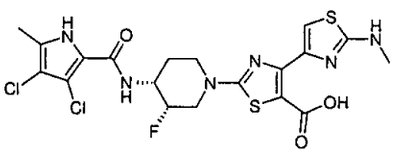
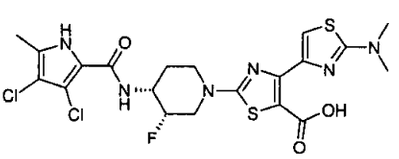
Ej.	Compuesto	Datos	MP
21	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 513 para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Ejemplo 88
22	Trifluoroacetato de 2-[5-carboxi-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-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 para $C_{21}H_{25}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 4.01 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 12.24 (s, 1H).	Ejemplo 89
23	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*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 499 para $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 13.75 (s, 1H).	Ejemplo 62

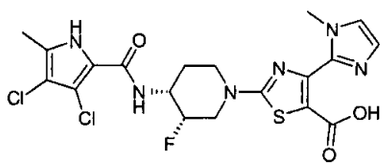
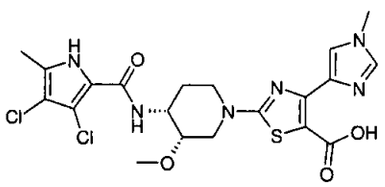
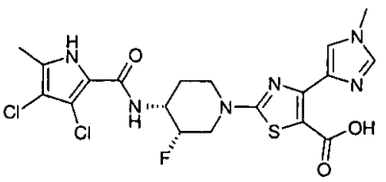
Ej.	Compuesto	Datos	MP
24	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 487 para $C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 13.83 (s, 1H).	Ejemplo 63
25	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-(2-metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 557 para $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$ RMN: 1,84 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Ejemplo 64
26	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 545 para $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_4S$ RMN: 1.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).	Ejemplo 65

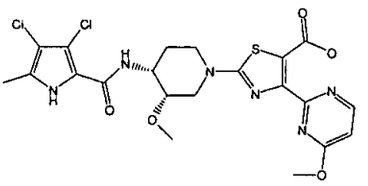
Ej.	Compuesto	Datos	MP
27	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 514 para $C_{19}H_{21}Cl_2N_7O_4S$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.21 (s, 1H). 15.45, (s, 1H).	Ejemplo 66
28	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 502 para $C_{18}H_{18}Cl_2FN_7O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H), 4.11 (m, 4H), 4.32-4.51 (m, 2H), 5.00 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	Ejemplo 67
29	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 505 para $C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 15.42 (s, 1H).	Ejemplo 80

Ej.	Compuesto	Datos	MP
30	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 549 para $C_{23}H_{26}ClN_7O_5S$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 12.70 (s, 1H).	Ejemplo 69
31	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 471 para $C_{20}H_{22}N_8O_4S$ RMN: 1.57 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 15.43 (s, 1H).	Ejemplo 68
32	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1,4,5-trimetil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 541 para $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.24 (s, 9H), 3.34 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).	Ejemplo 70

Ej.	Compuesto	Datos	MP
33	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 529 para $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_4S_2$ RMN: 1.78 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 12.15 (s, 1H).	Ejemplo 71
34	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 543 para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S_2$ RMN: 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.22-3.44 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).	Ejemplo 72
35	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 560 para $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S_2$ RMN: 1.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 3.28-3.43 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 12.21 (s, 1H).	Ejemplo 73

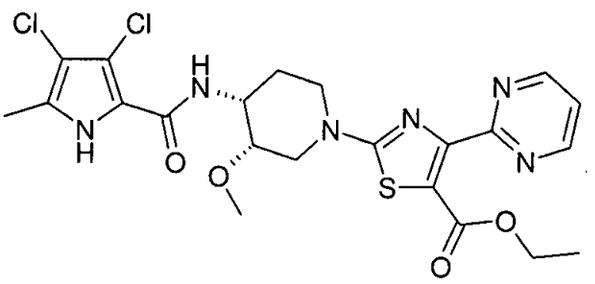
Ej.	Compuesto	Datos	MP
36	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 519 para $C_{18}H_{17}Cl_2FN_6O_3S_2$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.64 (m, 2H).	Ejemplo 74
37	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 533 para $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S_2$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.92 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 7.25-7.46 (m, 2H).	Ejemplo 75
38	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 547 para $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S_2$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 3.61 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Ejemplo 76

Ej.	Compuesto	Datos	MP
39	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 501 para $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 4.42 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Ejemplo 79
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-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 513 para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.18-4.41 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).	Ejemplo 77
41	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 502 para $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.25-4.41 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.79(s, 1H), 8.20 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	Ejemplo 78

Ej.	Compuesto	Datos	MP
42	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 542 para $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_5S$ RMN: 1.78 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.17 (a, 1H).	Ejemplo 82

Ejemplo 43

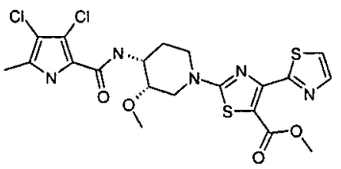
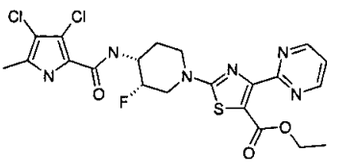
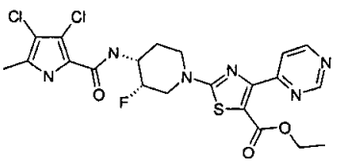
2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

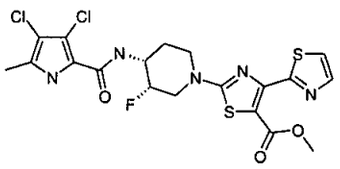
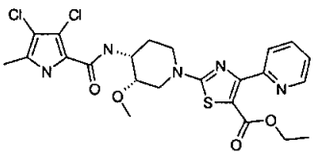
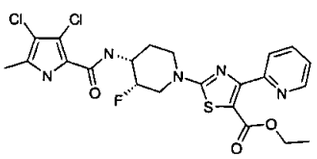


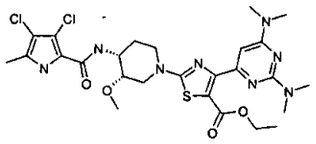
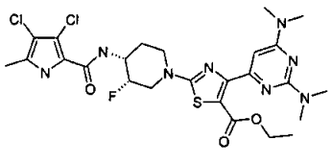
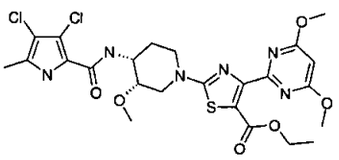
Se calentó una suspensión de clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (WO2006087543, 0.08 g, 0.23 mmol), 2-cloro-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 1; 0.057 g, 0.21 mmol) y bicarbonato sódico sólido (0.056 g, 0.69 mmol) en DMF (3 ml) en el microondas durante 30 min a 100 °C. Se detectó la conversión de material de partida en producto por LCMS. El crudo de reacción se agregó gota a gota a un tampón de ácido cítrico de pH 4. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó (0.057 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 539 para $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$; RMN: 0.092 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.31 (m, 5H), 3.50 (s, 1H), 3.91 (c, 2H), 4.19 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 12.10 (s, 1H)

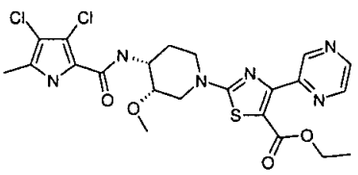
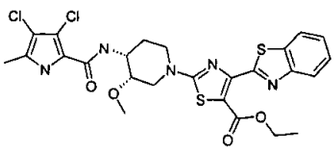
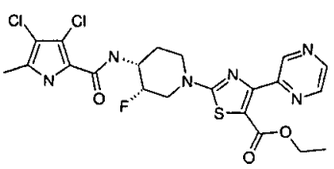
Ejemplos 44-85

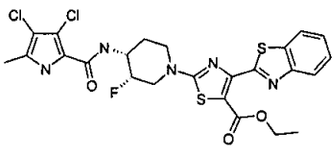
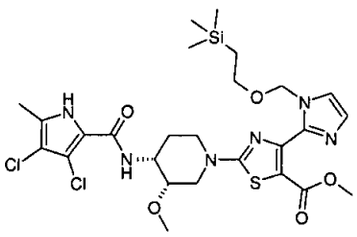
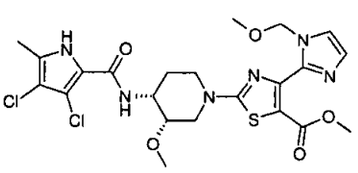
Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 43 a partir de los materiales de partida (MP) indicados.

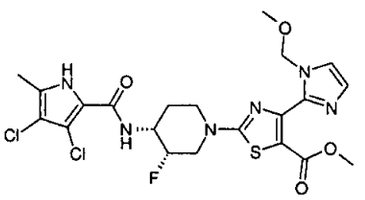
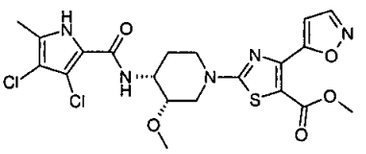
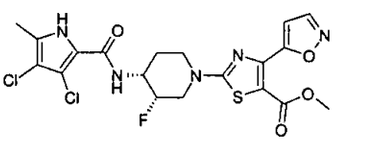
Ej.	Compuesto	Datos	MP
44	2'-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 530 para $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_4S_2$ RMN: 1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 3
45	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 para $C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 0.98 (t, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.86 (d, 2H), 12.10 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (WO2006087543) e Intermedio 1
46	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 para $C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.03 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.83 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.04 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 2

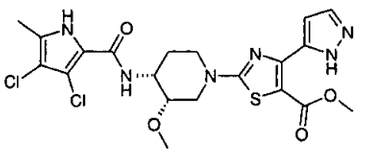
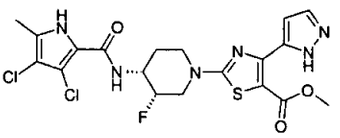
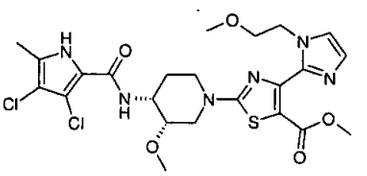
Ej.	Compuesto	Datos	MP
47	2'-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 518 para $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_3S_2$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.85 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 12.04 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 3
48	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 538 para $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_4S$ RMN: 1.06 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.56 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 4.26 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 12.17 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 13
49	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 526 para $C_{22}H_{22}Cl_2FN_5O_3S$ RMN: 1.07 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.04 (c, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 12.11 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 13

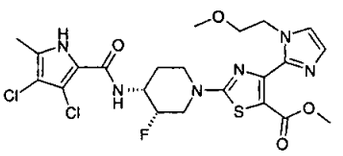
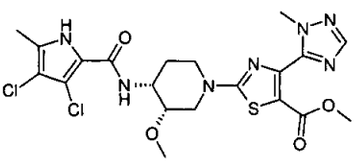
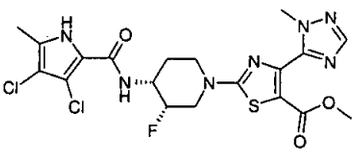
Ej.	Compuesto	Datos	MP
50	4-[2,6-Bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 625 para $C_{26}H_{34}Cl_2N_8O_4S$ RMN: 1.13 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.08 (s, 12H), 3.32 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (c, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 12.16 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 4
51	4-[2,6-Bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-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-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 613 para $C_{25}H_{31}Cl_2FN_8O_3S$ RMN: 1.07 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.00 (s, 12H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.03 (c, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.83 (d. 1H), 6.03 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 12.05 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 4
52	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 599 para $C_{24}H_{28}Cl_2N_6O_6S$ RMN: 0.96 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.79 (m, 6H), 3.95 (c, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 12.10 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 5

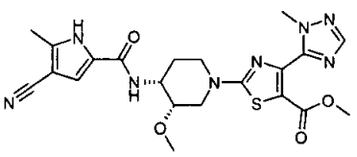
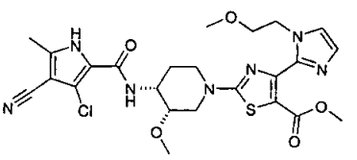
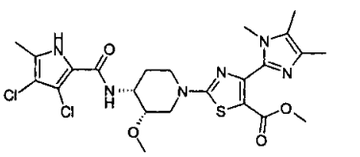
Ej.	Compuesto	Datos	MP
53	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 539 para $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.08 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 4.06 (c, 2H), 4.11 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 12.16 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 6
54	4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-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-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 594 para $C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_4S_2$ RMN: 1.17 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (s, 5H), 4.17 (c, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 7
55	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pyrrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 527 para $C_{21}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.17 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.41 (s, 5H), 4.17 (c, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 12.15 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 6

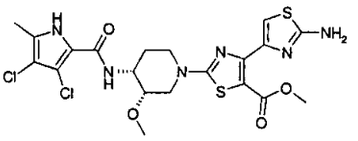
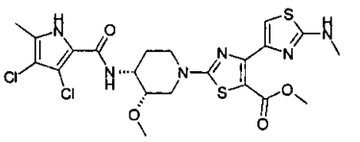
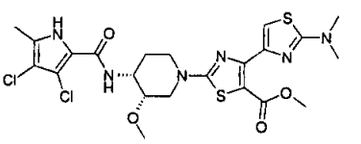
Ej.	Compuesto	Datos	MP
56	4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 582 para $C_{24}H_{22}Cl_2FN_5O_3S_2$ RMN: 1.12 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.14 (c, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 12.04 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 7
57	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 643 para $C_{26}H_{36}Cl_2N_6O_5SSi$	Intermedio 14 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
58	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 557 para $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.39 (s, 2H), 12.22 (s, 1H).	Intermedio 15 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

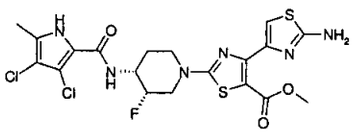
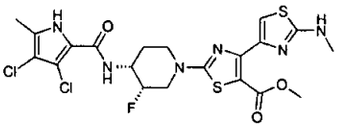
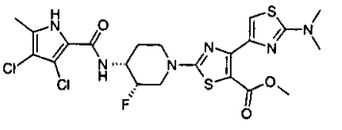
Ej.	Compuesto	Datos	MP
59	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 545 para $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_4S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42 (s, 2H), 12.18 (s, 1H).	Intermedio 15 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
60	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-isoxazol-5-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 514 para $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_5S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).	Intermedio 59 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
61	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-isoxazol-5-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 503 para $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O_4S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermedio 59 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

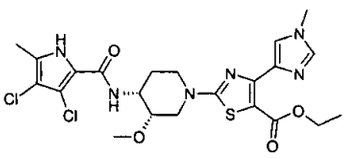
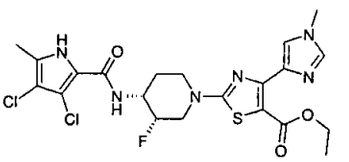
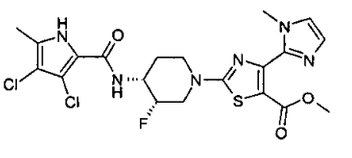
Ej.	Compuesto	Datos	MP
62	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 513 para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 13.34 (s, 1H).	Intermedio 60 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
63	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 501 para $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).	Intermedio 60 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
64	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 571 para $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_5S$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).	Intermedio 8 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

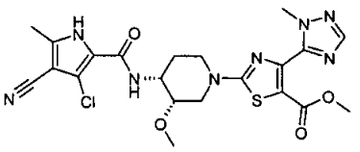
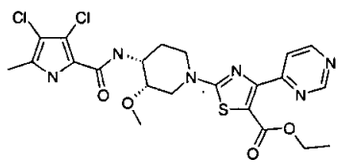
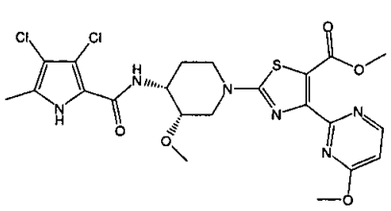
Ej.	Compuesto	Datos	MP
65	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 559 para $C_{22}H_{25}Cl_2FN_6O_4S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.52 (t, 2H), 3.48-3.86 (m, 5H), 4.02 (m, 3H), 4.22-4.52 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.28(m, 2H), 12.18 (s, 1H).	Intermedio 8 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
66	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 528 para $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_4S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.23 (s, 1H).	Intermedio 9 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
67	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 516 para $C_{19}H_{20}Cl_2FN_7O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 4.02 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermedio 9 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

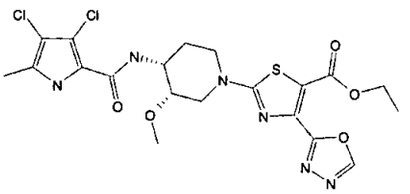
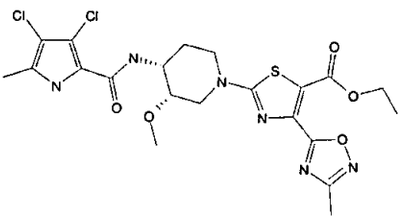
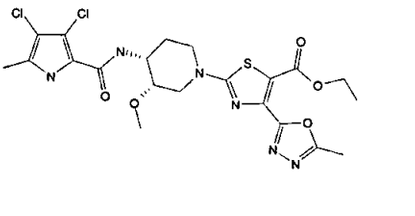
Ej.	Compuesto	Datos	MP
68	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(4-Ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 485 para $C_{21}H_{24}N_8O_4S$ RMN: 1.64 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.18-4.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).	Intermedio 65 e Intermedio 9
69	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-Cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 562 para $C_{24}H_{28}ClN_7O_5S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 12.71 (s, 1H).	Intermedio 8 e Intermedio 64
70	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1,4,5-trimetil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 555 para $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.75 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 12.23 (s, 1H).	Intermedio 11 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Ej.	Compuesto	Datos	MP
71	2'-Amino-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 545 para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_4S_2$ RMN: 1.75 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 12.24 (s, 1H).	Intermedio 55 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
72	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 559 para $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S_2$ RMN: 1.74 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.75 (d, 3H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 12.27 (s, 1H).	Intermedio 56 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
73	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 573 para $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S_2$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 3.27-3.45 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 12.24 (s, 1H).	Intermedio 57 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Ej.	Compuesto	Datos	MP
74	2'-Amino-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 533 para $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S_2$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.46 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 12.10 (s, 1H).	Intermedio 55 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
75	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 547 para $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S_2$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.81 (d, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 12.19 (s, 1H).	Intermedio 56 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
76	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 561 para $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S_2$ RMN: 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 3.57 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 12.10 (s, 1H).	Intermedio 57 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

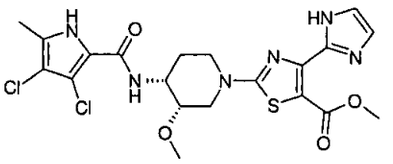
Ej.	Compuesto	Datos	MP
77	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 541 para $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.22 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).	Intermedio 12 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
78	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 529 para $C_{21}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.23 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).	Intermedio 12 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida
79	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 515 para $C_{20}H_{21}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 12.18 (s, 1H).	Intermedio 10 y clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Ej.	Compuesto	Datos	MP
80	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-Cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 519 para $C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$ RMN: 1.81 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).	Intermedio 64 e Intermedio 9
81	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 539 para $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$ RMN: 1.02 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 4.00 (c, 2H), 4.22 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.10 (s, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 2
82	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 556 para $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_5S$	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 70

Ej.	Compuesto	Datos	MP
83	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 529 para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_5S$	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 75
84	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 544 para $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ RMN ($CDCl_3$): 1.28 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.26 (c, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.27 (a, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 78
85	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 544 para $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_5S$ RMN ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (c, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 9.25 (a, 1H)	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 79

Ejemplo 86

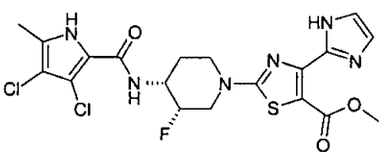
2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



Se calentó una solución de 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 58; 173 mg 0.31 mmol) en 3 ml de ácido acético-agua 8:1 a 120 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. Se eliminó el solvente y el residuo se particionó entre $NaHCO_3$ (ac) y EtOAc. Se separó el EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Del secado ($MgSO_4$) y la eliminación del solvente se obtuvo un sólido que se cromatografió sobre gel de sílice (100% de EtOAc seguido de un gradiente de elución de un 20% de MeOH en EtOAc). El producto (78 mg) se aisló como un sólido. MS (ES) $(M+H)^+$: 513 para $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5S$; RMN: 1.83 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 12.20 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

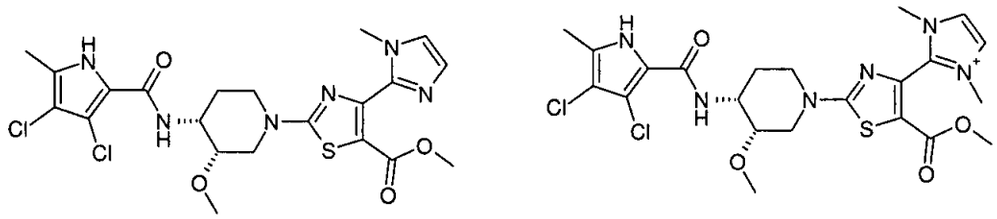
Ejemplo 87

El siguiente ejemplo se sintetizó mediante un método análogo al ejemplo 86 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Ej.	Compuesto	Datos	MP
87	2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 501 para $C_{19}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ RMN: 1.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.46-3.73 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.26-4.53 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).	Ejemplo 59

Ejemplo 88 y **Ejemplo 89**

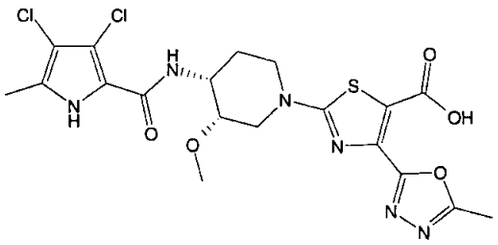
2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo y yoduro de 2-[2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io



Se calentó una solución de 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 86), 46 mg (0.55 mmol) de $NaHCO_3$ y 35 µl (0.56 mmol) de yoduro de metilo en 3 ml de CH_3CN a 80 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua, la cual se saturó con NaCl antes de extraerla 4 veces con DCM. Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguido de un gradiente de elución de un 15% de MeOH en DCM) para dar 2 componentes. El segundo componente eluido (75 mg), correspondía al segundo compuesto del título, MS (ES) $(M+H)^+$: 541 para $C_{22}H_{27}Cl_2N_6O_4S$; RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 12.20 (s, 1H). El primer componente eluido se cromatografió de nuevo (100% de EtOAc seguido de un gradiente de elución de un 20% de MeOH en EtOAc) para dar 2 componentes, el primer componente eluido (70 mg) correspondía al material de partida [MS (ES) $(M+H)^+$: 513 para $C_{20}H_{22}Cl_2N_6O_5S$] y el segundo componente eluido (103 mg) correspondía al primer compuesto del título, MS (ES) $(M+H)^+$: 527 para $C_{21}H_{24}Cl_2N_6O_4S$; RMN: 1.81 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

Ejemplo 90

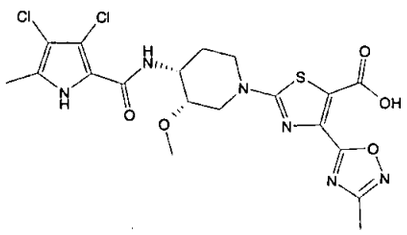
Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico



Se disolvió 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo 85; 140 mg, 0.26 mmol) en 1,4-dioxano/NaOH 2M (9 ml:3 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h, el final de la reacción se confirmó por LC-MS. La mezcla de reacción se lavó con éter (10 ml), se separó la capa acuosa y se acidificó hasta pH=3 con una solución de HCl 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H_2O y se secó a alto vacío. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (127 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 516 para $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_5S$; RMN: 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (c, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.29 (a, 1H).

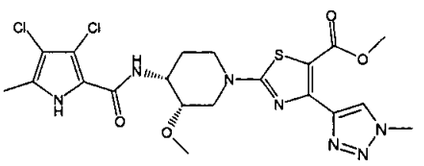
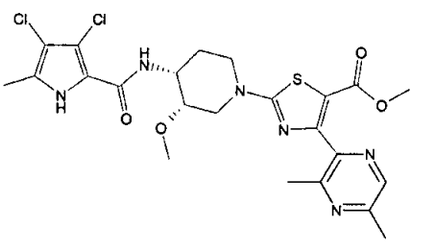
Ejemplo 91

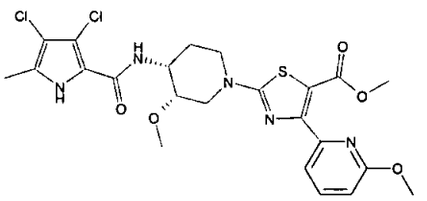
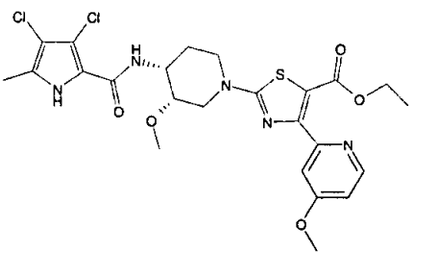
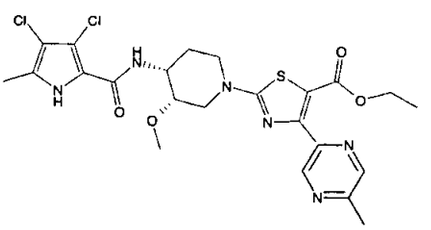
El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 90.

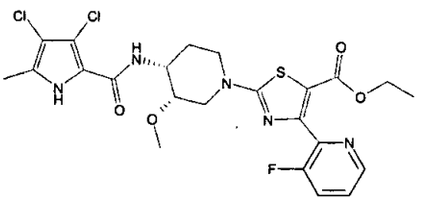
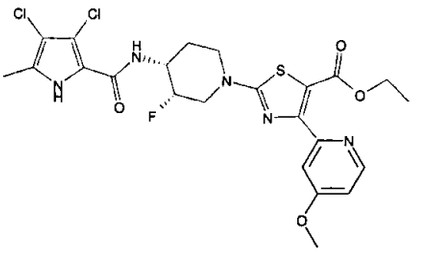
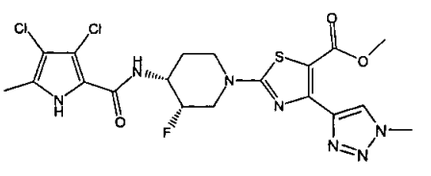
Ej.	Compuesto	Datos	MP
91	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	MS (ES) $(M+H)^+$: 516 para $C_{19}H_{20}Cl_2N_6O_5S$ RMN: 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 12.16 (s, 1H), 13.35 (a, 1H).	Ejemplo 84

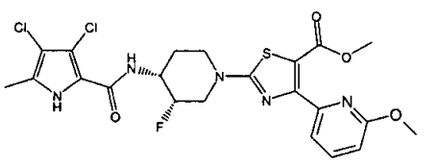
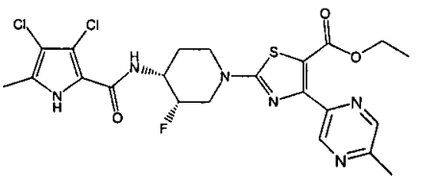
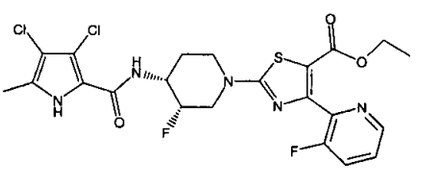
Ejemplos 92-108

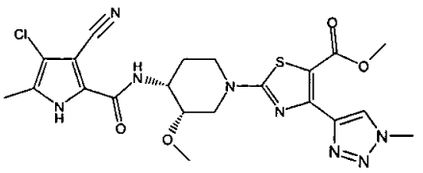
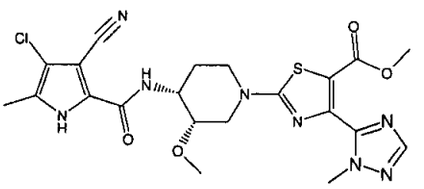
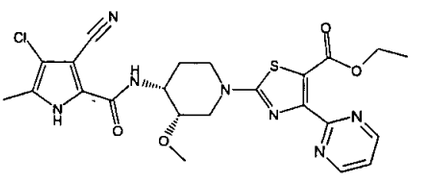
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 43.

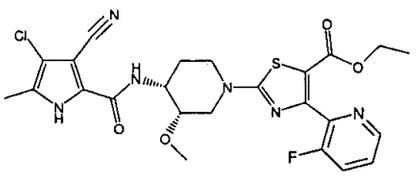
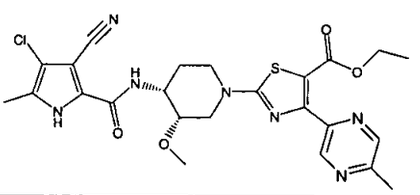
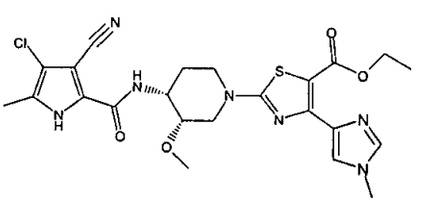
Ej.	Compuesto	Datos	MP
92	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 529 (MH^+) para $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 3,27 (m, 2H); 3,39 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4.03(m, 1H); 4.12 (s, 3H); 4,29 (m, 2H); 7,18 (d, 1H); 8,68 (s, 1H); 12,16 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 81
93	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 554 (MH^+) para $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.58(s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 82

Ej.	Compuesto	Datos	MP
94	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 555 (MH^+) para $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.30 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.63 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.94 (m, 1H); 4.29 (m, 2H); 6.83 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.75 (t, 1H); 12.16 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 83
95	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 569 (MH^+) para $C_{24}H_{27}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-RMN: 1.27 (t, 3H); 1.97 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 3.20~3.40 (m, 4H); 3.54 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.01(s, 3H); 4.25 (c, 2H); 4.31 (m, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.35 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 84
96	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 554 (MH^+) para $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.10 (t, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.39 (m, 3H); 3.56 (m, 1H); 4.06 (c, 2H); 4.29 (m, 2H); 7.15 (d, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 12.14 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 85

Ej.	Compuesto	Datos	MP
97	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 557 (MH^+) para $C_{23}H_{24}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1.19 (t, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.46 (s, 3H); 3.52 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.17 (c, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.53 (m, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.61 (t, 1H); 8.58 (d, 1H); 9.30 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 86
98	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 557 (MH^+) para $C_{23}H_{24}FCl_2N_5O_4S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1.77 (m, 2H); 2.08 (m, 3H); 2.27 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 4.14 (s, 3H); 4.33 (c, 2H); 4.66 (m, 1H); 4.87 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.78 (d, 1H); 9.0 (d, 1H); 9.42 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 84
99	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 517 (MH^+) para $C_{19}H_{20}Cl_2FN_7O_3S$ ^{1}H-RMN: 1.87 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 4.11 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 12.10 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 81

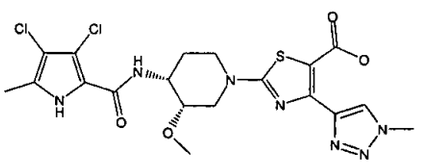
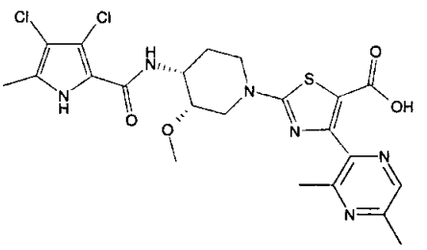
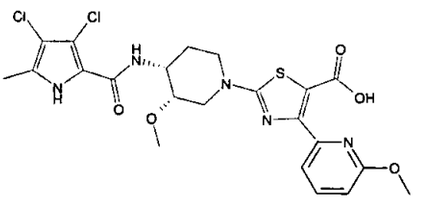
Ej.	Compuesto	Datos	MP
100	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 543 (MH^+) para $C_{22}H_{22}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.03 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.76 (t, 1H); 12.11 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 83
101	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 542 (MH^+) para $C_{22}H_{23}Cl_2FN_6O_3S$ ^{1}H-RMN: 1.10 (t, 3H); 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 3.52~4.04 (dd, 1H); 4.08 (c, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 12.09 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 85
102	2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 545 (MH^+) para $C_{22}H_{21}Cl_2F_2N_5O_3S$ ^{1}H-RMN CDCl3: 1.18 (t, 3H); 2.09 (m, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.31 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.17 (c, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.53 (m, 1H); 4.83~4.99 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.51 (t, 1H); 8.54 (d, 1H); 10.01 (s, 1H).	Clorhidrato de 3,4-dicloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida e Intermedio 86

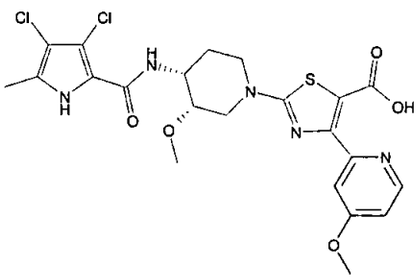
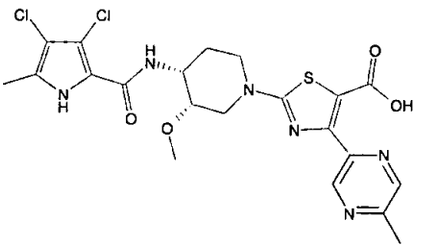
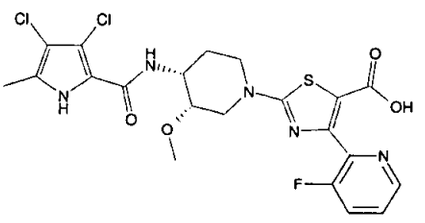
Ej.	Compuesto	Datos	MP
103	2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,20,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 520 (MH^+) para $C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.03(m, 1H); 4.12 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 7.77 (d, 1H); 8.69 (s, 1H); 12.68 (s, 1H).	Intermedio 119 e Intermedio 81
104	2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 520 (MH^+) para $C_{21}H_{23}ClN_8O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.75 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.37 (m, 2H); 3.58(m, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.96 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 12.67 (s, 1H).	Intermedio 119 e Intermedio 9
105	2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(pirimidin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 531 (MH^+) para $C_{23}H_{24}ClN_7O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.08 (t, 3H); 1.77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.10 (q, 2H); 4.28 (m, 2H); 7.76 (d, 1H); 8.71 (m, 1H); 8.67 (m, 1H); 8.84 (m, 1H); 12.68 (s, 1H).	Intermedio 119 e Intermedio 1

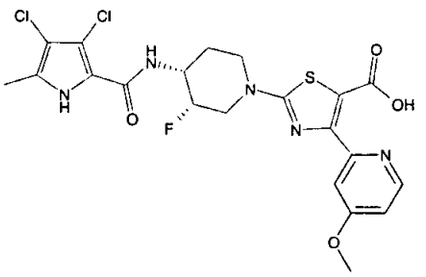
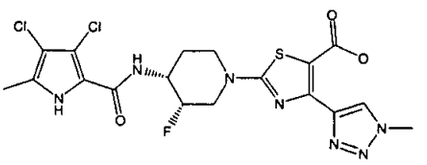
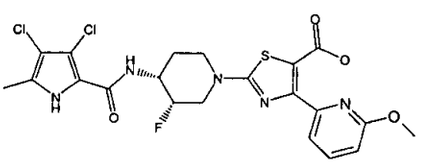
Ej.	Compuesto	Datos	MP
106	2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 548 (MH^+) para $C_{24}H_{24}ClFN_6O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.03 (t, 3H); 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.56 (m, 1H); 4.02 (m, 3H); 4.26 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.80 (m, 2H); 8.46 (d, 1H); 12.68 (s, 1H).	Intermedio 119 e Intermedio 86
107	2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 545 (MH^+) para $C_{24}H_{26}ClN_7O_4S$	Intermedio 119 e Intermedio 85
108	2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 533 (MH^+) para $C_{23}H_{26}ClN_7O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.28 (t, 3H); 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.17 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.61 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.29 (m, 3H); 7.77 (d, 1H); 8.55 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 12.72 (a, 1H).	Intermedio 119 e Intermedio 12

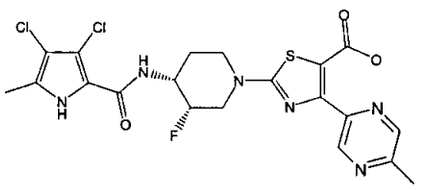
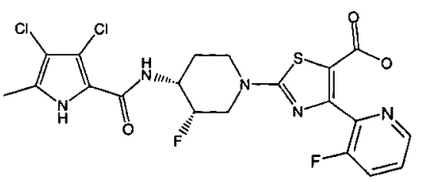
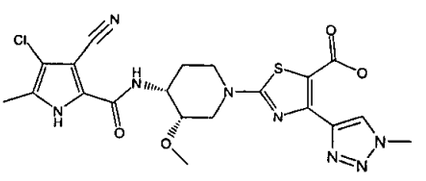
Ejemplos 109-125

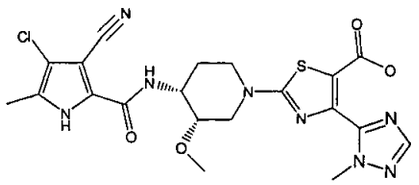
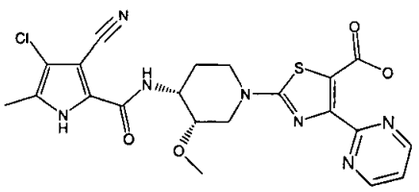
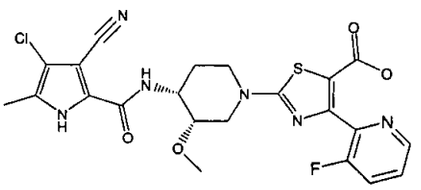
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

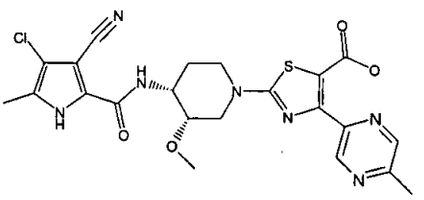
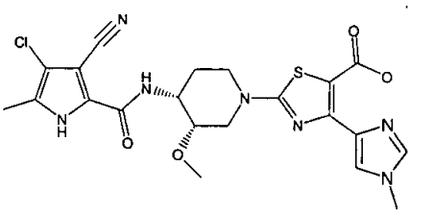
Ej.	Compuesto	Datos	MP
109	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 515 (MH^+) para $C_{19}H_{21}Cl_2N_7O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.15 (s, 3H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H);8.70 (s, 1H); 12.17 (s, 1H); 14.15 (s, a, 1H).	Ejemplo 92
110	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 540 (MH^+) para $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.58(s, 3H); 3.58 (m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.29 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.16 (s, 1H).	Ejemplo 93
111	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 541 (MH^+) para $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.30 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.27 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.10 (t, 1H); 12.16 (s, 1H).	Ejemplo 94

Ej.	Compuesto	Datos	MP
112	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 541 (MH^+) para $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ ^{1}H-RMN: 1.79 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.32 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 3.99(s, 3H); 4.28 (m, 2H); 4.50 (m, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.89 (s, 1H); 8.62 (d, 1H); 12.16 (s, 1H).	Ejemplo 95
113	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 526 (MH^+) para $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.59 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.46 (m, 1H); 7.16 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 12.14 (s, 1H); 15.75 (s, 1H).	Ejemplo 96
114	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 529 (MH^+) para $C_{21}H_{20}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.56 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.79 (t, 1H); 8.46 (d, 1H); 12.16 (s, 1H); 12.82 (a, 1H).	Ejemplo 97

Ej.	Compuesto	Datos	MP
115	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 529 (MH^+) para $C_{21}H_{20}FCl_2N_5O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.77 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.56 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.46 (s, 1H); 12.16 (s, 1H); 12.82 (a, 1H).	Ejemplo 98
116	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 503 (MH^+) para $C_{18}H_{18}Cl_2FN_7O_3S$ ^{1}H-RMN: 1.88 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.65(m, 1H); 4.13 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 4.90~5.06 (d, 1H); 7.29 (d, 1H);8.70 (s, 1H); 12.10 (s, 1H).	Ejemplo 99
117	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 529 (MH^+) para $C_{21}H_{20}Cl_2FN_5O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.88 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.39 (m, 2H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.14 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.92~5.08 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.98 (d, 1H);8.10 (t, 1H); 12.12 (s, 1H).	Ejemplo 100

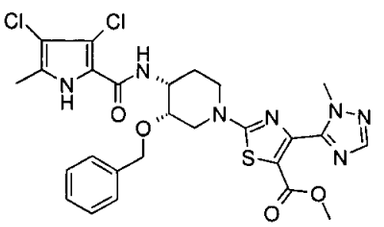
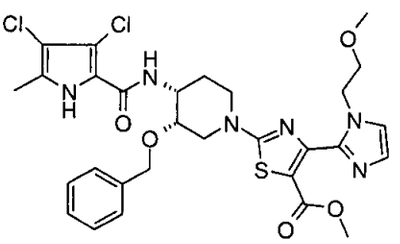
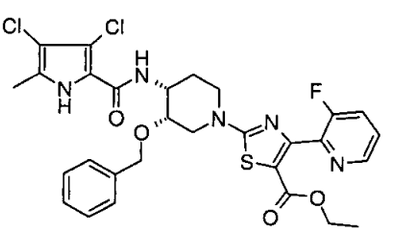
Ej.	Compuesto	Datos	MP
118	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 514 (MH^+) para $C_{20}H_{19}Cl_2FN_6O_3S$ ^{1}H-RMN: 1.89 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.61 (s, 3H); 3.41 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.11 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.92~5.08 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.25 (s, 1H);12.10 (s, 1H); 15.64 (s, 1H).	Ejemplo 101
119	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 517 (MH^+) para $C_{20}H_{17}Cl_2F_2N_5O_3S$ ^{1}H-RMN: 1.87 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 3.29 (m, 1H); 3.50~3.71 (dd, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.32 (m, 2H); 4.89~5.05 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.76 (t, 1H); 8.46 (d, 1H); 12.13 (s, 1H); 12.88 (a, 1H).	Ejemplo 102
120	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 505 (MH^+) para $C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.74 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.15 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 13.03 (s, 1H); 14.20 (a, 1H).	Ejemplo 103

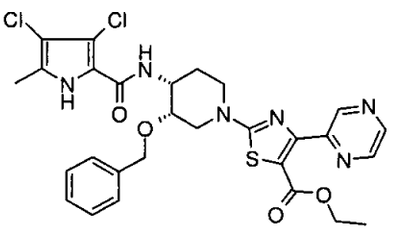
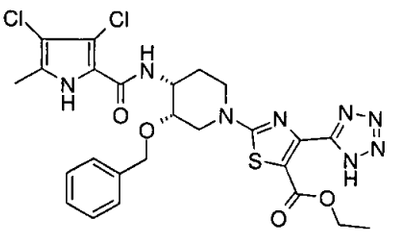
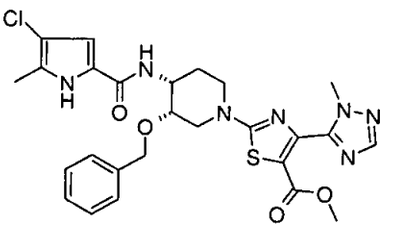
Ej.	Compuesto	Datos	MP
121	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 506 (MH^+) para $C_{20}H_{21}ClN_8O_4S$ ^{1}H-RMN DMSO-D6 (DMSO-d_6) δ: 1,77 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 4.28 (m, 2H); 8,05 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 13,16 (s, 1H); 15,47 (a, 1H).	Ejemplo 104
122	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(pirimidin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 503 (MH^+) para $C_{21}H_{20}ClN_7O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.76 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.60(m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.35 (s, 1H); 12.30 (s, 1H); 15.28 (a, 1H).	Ejemplo 105
123	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 520 (MH^+) para $C_{22}H_{20}FClN_6O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.54 (m, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.46 (d, 1H); 12.76 (a, 1H).	Ejemplo 106

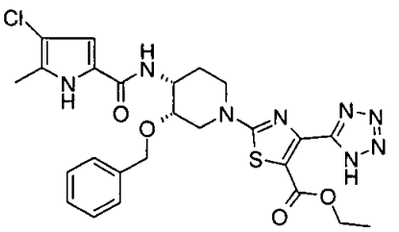
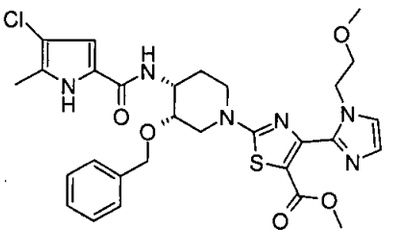
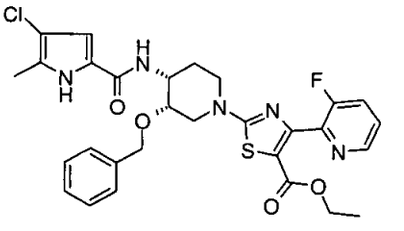
Ej.	Compuesto	Datos	MP
124	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 517 (MH^+) para $C_{22}H_{22}ClN_7O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.50(m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.62 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 12.84 (s, 1H); 15.77 (a, 1H).	Ejemplo 107
125	Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tiazol-5-carboxílico 	MS (ES): 505 (MH^+) para $C_{21}H_{22}ClN_7O_4S$ ^{1}H-RMN: 1.75 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.58(m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.98 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 7.82 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 12.76 (a, 1H).	Ejemplo 108

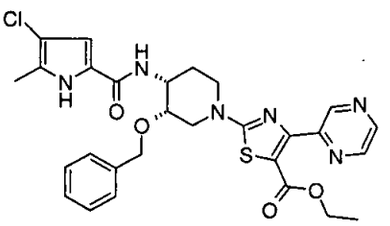
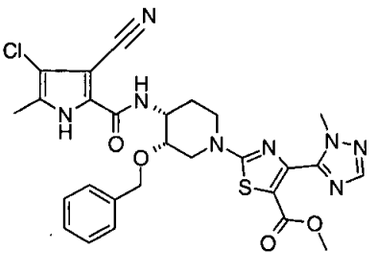
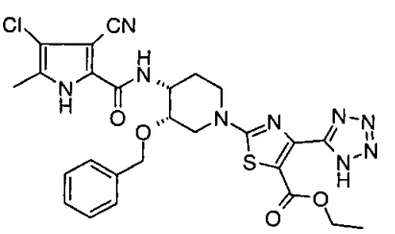
Ejemplos 126-140

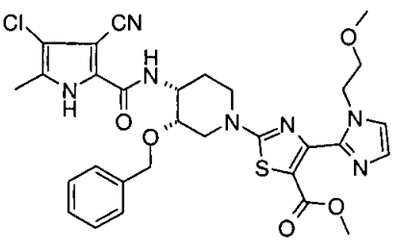
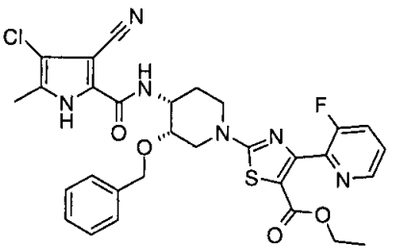
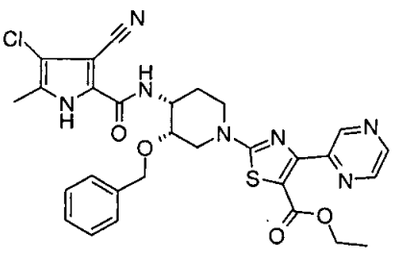
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 43.

Ej.	Compuesto	Datos	MP
126	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 604. (M+H). ^{1}H-RMN: 1.84 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (m, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.38 (s a, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (s a, 5H), 8.02 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermedio 103 e Intermedio 9
127	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	^{1}H-RMN: 1.82 (s a, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (s, 5H), 12.09 (s, 2H).	Intermedio 103 e Intermedio 8
128	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 632 (M+H); ***^{1}H-RMN:*** 1.15 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 4.08 (c, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.64 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	Intermedio 103 e Intermedio 86

Ej.	Compuesto	Datos	MP
129	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 615 (M+H); ^{1}H-RMN: 1.15 (t, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.13 (c, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (s, 5H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.16 (s, 1H).	Intermedio 103 e Intermedio 6
130	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (c, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 12.09 (s, 1H).	Intermedio 103 e Intermedio 112
131	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	***^{1}H-RMN:*** 1.68 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.72 (m, 6H), 3.21 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.21 (d, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.62 (s, 2H).	Intermedio 104 e Intermedio 9

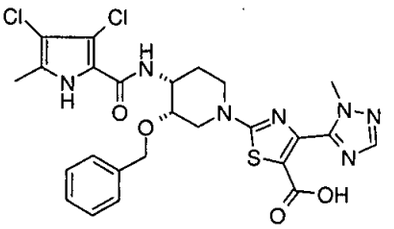
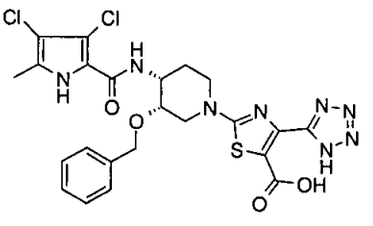
Ej.	Compuesto	Datos	MP
132	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	*^{1}H-RMN:* 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (c, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H). MS (ES): 571 (M+H).	Intermedio 104 e Intermedio 112
133	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	^{1}H-RMN: 1.82 (s a, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).	Intermedio 104 e Intermedio 8
134	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.05 (t, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 4.06 (c, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.51 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.61 (s, 1H).	Intermedio 104 e Intermedio 86

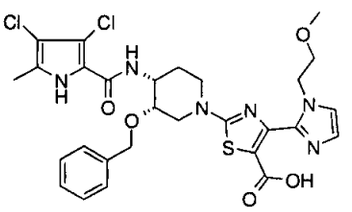
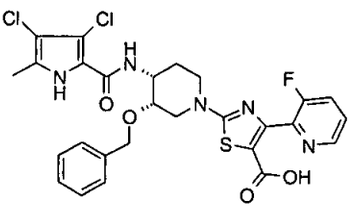
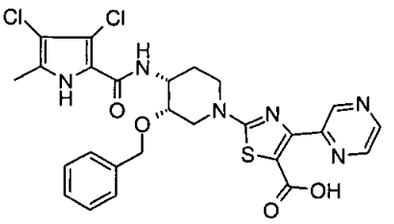
Ej.	Compuesto	Datos	MP
135	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.14 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.80 (s, 1H), 4.15 (c, 2H), 4.35 (m, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.24 (d, 5H), 7.76 (d, 1H), 8.75 (t, 3H), 11.60 (s, 1H).	Intermediate 104 and Intermediate 6
136	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	^{1}H-RMN: 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.85 (s, 1H), 4.38 (s a, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.28 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).	Intermedio 105 e Intermedio 9
137	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.12 (t, 3H), 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.14 (c, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	Intermedio 105 e Intermedio 112

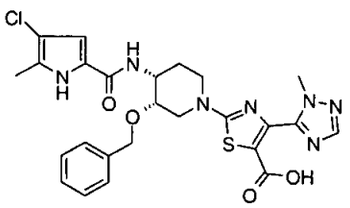
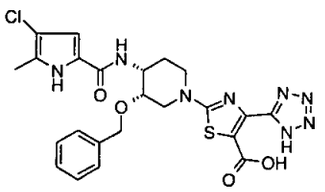
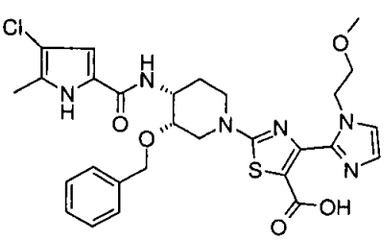
Ej.	Compuesto	Datos	MP
138	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	^{1}H-RMN: 1.82 (s a, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.63 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	Intermedio 105 e Intermedio 8
139	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.05 (t, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 4.08 (c, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).	Intermedio 105 e Intermedio 86
140	2-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.09 (t, 3H), 1.79 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.84 (s a, 1H), 4.05 (c, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.65 (s a, 1H), 8.79 (m, 3H), 12.61 (s, 1H).	Intermedio 105 e Intermedio 6

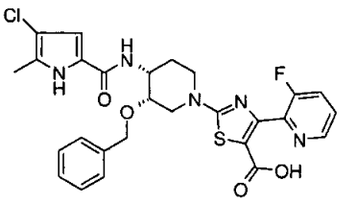
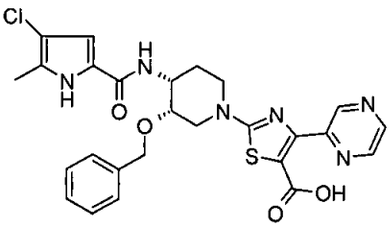
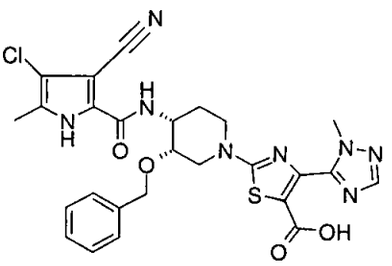
Ejemplos 141-155

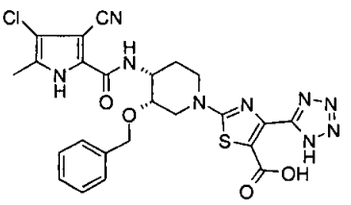
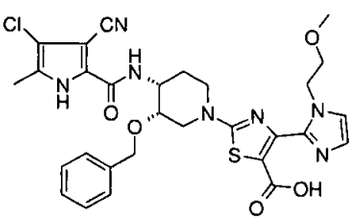
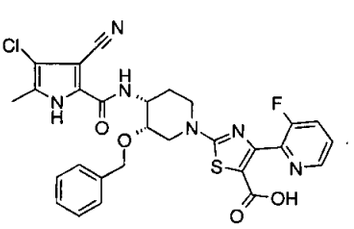
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

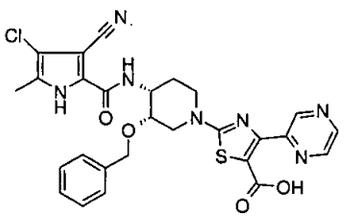
Ej.	Compuesto	Datos	MP
141	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-3-(benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.79 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.38 (s a, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.96 (s a, 1H).	Ejemplo 126
142	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-3-(benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: δ 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 12.09 (s, 1H).	Ejemplo 130

Ej.	Compuesto	Datos	MP
143	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilíco 	^{1}H-RMN: 1.82 (s a, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (s, 5H), 12.09 (s, 2H).	Ejemplo 127
144	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.81 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.59 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 12.84 (s a, 1H).	Ejemplo 128
145	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.82 (m, 2H), 2.18 s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 4.38 (s a, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.23 (s, 5H), 7.13 (m, 1H), 8.83 (d, 2H), 9.24 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).	Ejemplo 129

Ej.	Compuesto	Datos	MP
146	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.72 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.31 (s a, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.14 (d, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 15.81 (s, 1H).	Ejemplo 131
147	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	Ejemplo 132
148	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilíco 	^{1}H-RMN: 1.82 (s a, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 11.60 (s, 1H).	Ejemplo 133

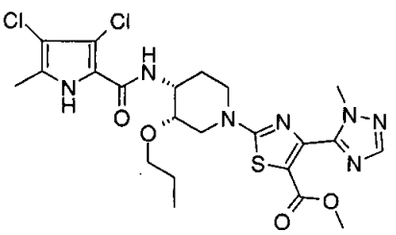
Ej.	Compuesto	Datos	MP
149	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.67 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.79 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 12.82 (m, 1H).	Ejemplo 134
150	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.72 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 4.02 (s a, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.21 (d, 5H), 7.72 (d, 1H), 8.81 (d, 2H), 9.41 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 15.39 (s, 1H).	Ejemplo 135
151	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.39 (s a, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.95 (s, 1H).	Ejemplo 136

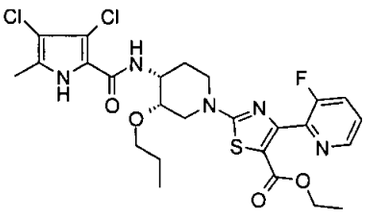
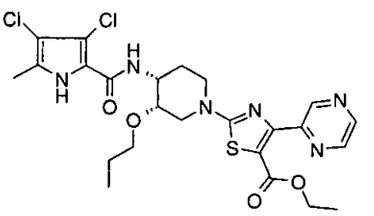
Ej.	Compuesto	Datos	MP
152	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.85 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.84 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 12.09 (s, 1H).	Ejemplo 137
153	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilíco 	^{1}H-RMN: 1.82 (s a, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (t, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.63 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	Ejemplo 138
154	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 4.03 (s a, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 7.18 (d, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 12.73 (s, 1H).	Ejemplo 139

Ej.	Compuesto	Datos	MP
155	Ácido 2-[(3S,4R)-3-(benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN: 1.84 (d, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 7.15 (s, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.87 (d, 2H), 9.25 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).	Ejemplo 140

Ejemplos 156-158

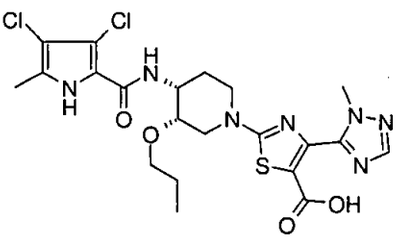
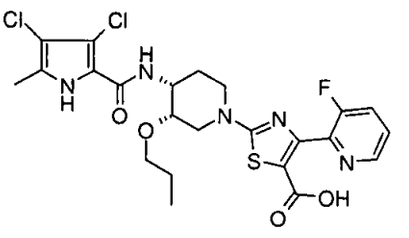
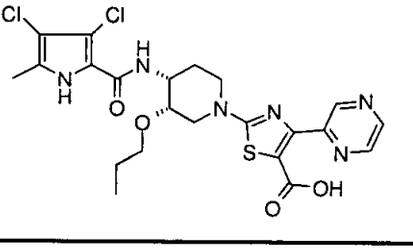
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 43.

Ej.	Compuesto	Datos	MP
156	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.81 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.79 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 3.58 (c, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.91 (s a, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.04 (s, 1H).	Intermedio 115 e Intermedio 9

Ej.	Compuesto	Datos	MP
157	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pyrrol-2-il)carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-il]-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.80 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.64 (s a, 1H), 4.05 (c, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Intermedio 115 e Intermedio 86
158	2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pyrrol-2-il)carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.80 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.39 (m, 5H), 4.10 (c, 2H), 4.25 (s a, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Intermedio 115 e Intermedio 6

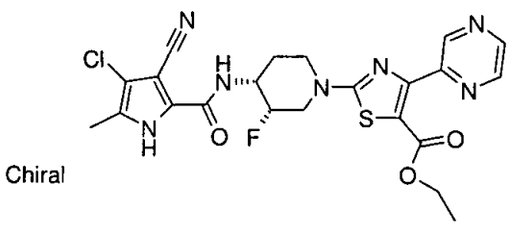
Ejemplos 159-161

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

Ej.	Compuesto	Datos	MP
159	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.81 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.79 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 3.58 (c, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (s a, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.04 (s, 1H). .	Ejemplo 156
160	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-il]-4-(3-fluoropirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.64 (s a, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Ejemplo 157
161	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-il]-4-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1.04 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.39 (m, 5H), 4.25 (s a, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 12.14 (s, 1H).	Ejemplo 158

Ejemplo 162

Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirazin-2-iltiazol-5-carboxílico

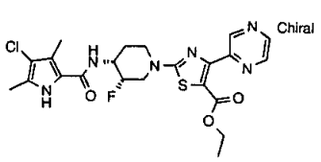


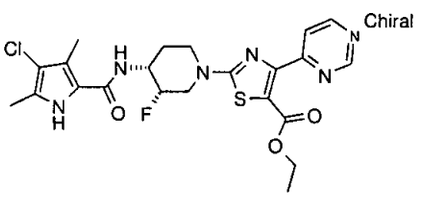
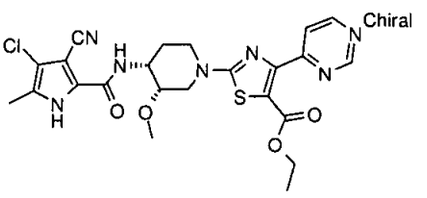
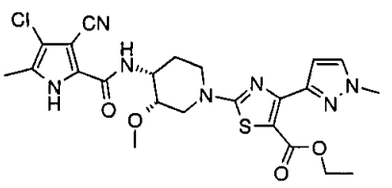
En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se introdujeron clorhidrato de 4-cloro-3-ciano-*N*-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (WO 2006/087543, 107 mg, 0.33 mmol) y 2-cloro-4-(pirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 116, 90 mg, 0.33 mmol) en 2 mL de DMF y se agitó a t. a. Se añadió diisopropiletilamina (0.174 mL, 1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 4 h. Se monitorizó el progreso de la reacción por LCMS y el perfil de LCMS confirmó que la reacción había finalizado pasadas 4 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se añadió agua helada. La mezcla se sometió a ultrasonidos y el precipitado sólido se filtró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido (175 mg).

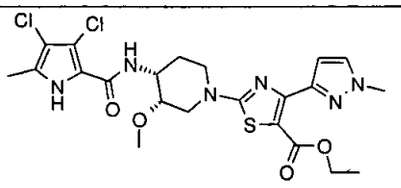
MS (ES^+): 518 para $C_{22}H_{25}ClN_7O_3S$

Ejemplos 163-167

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo 162 a partir de los materiales de partida indicados y los clorotiazoles correspondientes. Se recogió el material crudo resultante para emplearlo en el siguiente paso sin purificarlo más.

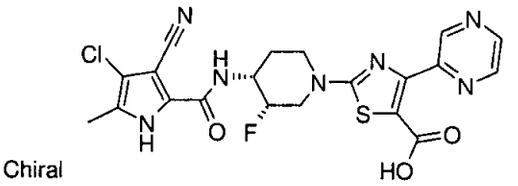
Ej.	Compuesto	m/z (ES^+)	MP
163	Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirazin-2-iltiazol-5-carboxílico 	507	Intermedio 6 e Intermedio 117

164	Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirimidin-4-iltiazol-5-carboxílico 	507	Intermedio 2 e Intermedio 117
165	Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-amino] -3-metoxipiperidin-1-il}-4-pirimidin-4-iltiazol-5-carboxílico 	531	Intermedio 2 e Intermedio 119
166	Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino] -3-metoxipiperidin-1-il}-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-carboxílico 	533	Intermedio 60 e Intermedio 119
167	Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-carboxílico	542	Intermedio 60 y ((3*S*, 4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il)amida del ácido 3,4-dicloro-5-metil-

			1*H*-pirrol-2-carboxílico (WO 2006087543)

Ejemplo 168

Ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirazin-2-iltiazol-5-carboxílico



Chiral

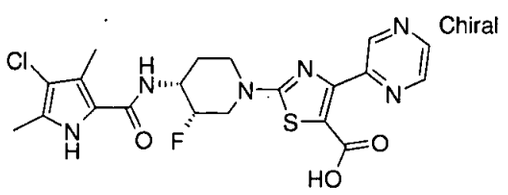
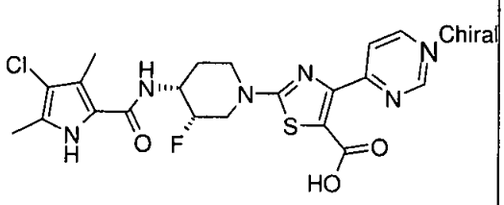
Se añadió una solución de hidróxido sódico monohidrato (131 mg, 5.48 mmol) en agua (1 mL) a una solución agitada de 2-((3*S*, 4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(pirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo 162, 142 mg, 0.27 mmol) en THF (8 mL) y MeOH (2 mL) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en agua (5 mL). La solución se acidificó con ácido clorhídrico 6N y el precipitado formado se recogió, se lavó con agua y se secó a alto vacío (82 mg, 61.1%).

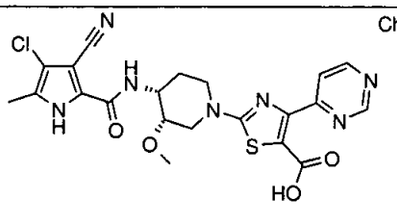
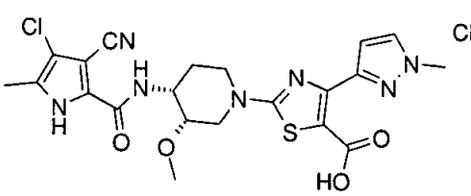
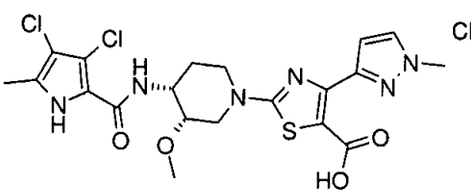
MS (ES^+): 490 para $C_{20}H_{17}ClN_7O_3S$

H^1-RMN [DMSO-d^6] δ: 1.85-1.95 (m, 2H); 2.20 (s,3H); 3.50-3.60 (m,2H); 4.15 (d, 1H); 4.25-4.43 (m, 2H); 4.90-5.10 (d, 1H); 8.30 (d,1H); 8.90 (d,2H) ;9.30 (s,1H) ; 13.0 (a,1H); 15.15 (a,1H);

Ejemplos 169-173

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante un método análogo al ejemplo 186 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

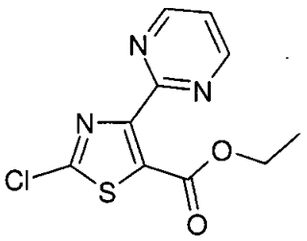
Ej.	Compuesto	M/Z	^{1}H-RMN (300MHz) (δ)	MP
169	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il]-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	479	H^1-RMN [DMSO-d^6] δ: 1.80-1.95 (m, 2H); 2.17 (s,3H); 2.21 (s,3H); 3.35-3.42 (m,1H); 3.50-3.70 (m,2H);4.15 (d, 1H); 4.25-4.47 (m, 2H); 4.90-5.05 (d, 1H); 7.45 (d,1H); 8.85 (d,2H) ;9.30 (s,1H) ; 11.35 (a,1H); 15.10 (a,1H);	Ejemplo 163
170	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il]-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico 	479	H^1-RMN [DMSO-d^6] δ: 1.79-1.91 (m, 2H); 2.15 (d,6H); 3.35-3.42 (m,1H); 3.50-3.70 (m,2H);4.15 (d, 1H); 4.25-4.47 (m, 2H); 4.85-5.05 (d, 1H); 7.40 (d,1H); 8.25 (d,2H) ; 9.10 (d,2H) ;9.40 (s,1H) ; 11.30 (a,1H);	Ejemplo 164
171	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il]-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico	502	H^1-RMN [DMSO-d^6] δ: 1.75-1.90(m, 2H); 2.20(s, 3H); 3.25 (s,3H); 3.40-3.50 (m, 2H);3.60 (s, 1H); 4. 05 (a, 1H); 4. 25-4.47 (m, 2H); 7.75(d, 1H);	Ejemplo 165

	 Chiral		8.30(d, 2H); 9.15(d, 1H); 9.35(s, 1H) 12.65(a, 1H);	
172	Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico  Chiral	504	H^1-RMN [DMSO-d^6] δ: 1.75-1.90 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.35 -3.50 (m, 5H);3.60 (s, 1H); 3.90-4.0 (m, 4H); 4. 25-4.45 (m, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 12.75(a, 1H);	Ejemplo 166
173	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-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico  Chiral	513	H^1-RMN [DMSO-d^6] δ: 1.75-1.85 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.30 - 3.40 (m, 2H);3.60 (s, 1H); 3.95-4.0 (m, 4H); 4. 25-4.45 (m, 2H); 6.80 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 12.10(a, 1H); 15.0 (a, 1H);	Ejemplo 167

Preparación de los materiales de partida

Intermedio 1

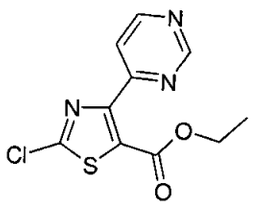
2-Cloro-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

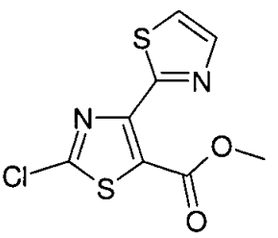
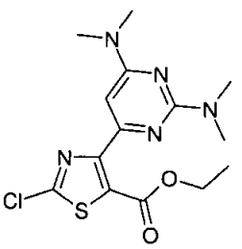
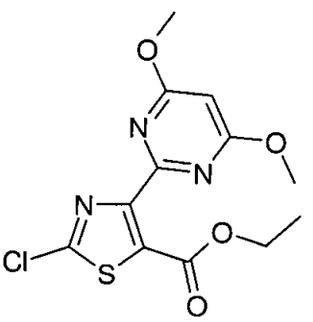


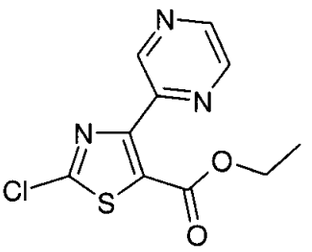
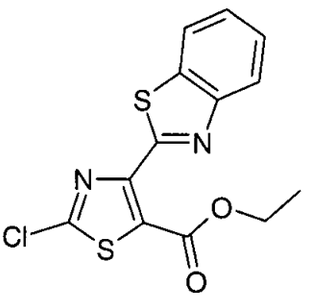
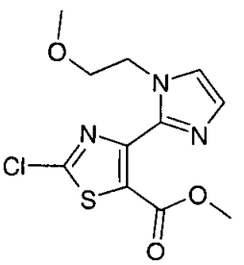
Se suspendió 2-amino-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 23; 0.55 g, 2.2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) y HCl concentrado (30 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y a esta solución se le añadió una solución de nitrito sódico en agua (15 ml) gota a gota. Tras agitar a 0 °C durante 10 min, la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Cuando se detectó el final de la reacción por LCMS, se añadió una solución de urea (0.25 g) en agua (10 ml) gota a gota. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) y EtOAc. Tras extraer con EtOAc (x3), secar con $MgSO_4$ y concentrar, se obtuvo un aceite naranja que se empleó sin purificarlo (0.20 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 270 para $C_{10}H_8ClN_3O_2S$.

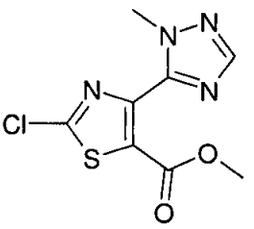
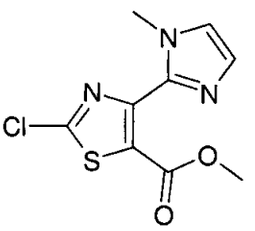
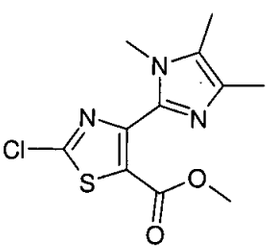
Intermedios 2-12

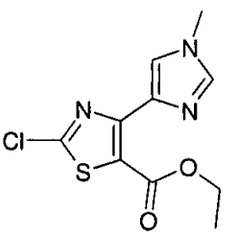
Los siguientes intermedios se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 1 a partir de los materiales de partida (MP) indicados.

Int.	Compuesto	Datos	MP
2	2-Cloro-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 271 para $C_{10}H_8ClN_3O_2S$ RMN: 1.19 (t, 3H), 4.24 (c, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.98 (d, 2H), 9.29 (s, 1H)	Intermedio 24

Int.	Compuesto	Datos	MP
3	2'-Cloro-2,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 261 para $C_8H_5ClN_2O_2S_2$ RMN: 3.84 (s, 3H), 8.02 (m, 2H)	Intermedio 25
4	4-[2,6-Bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 356 para $C_{14}H_{18}ClN_5O_2S$ RMN: 1.21 (t, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.25 (c 2H), 6.45 (s, 1H)	Intermedio 26
5	2-Cloro-4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 330 para $C_{12}H_{12}ClN_3O_4S$ RMN: 1.14 (t, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.21 (c, 2H), 6.37 (s, 1H)	Intermedio 27

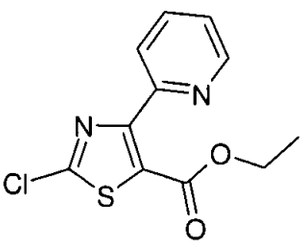
Int.	Compuesto	Datos	MP
6	2-Cloro-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 270 para $C_{10}H_8ClN_3O_2S$ RMN: 1.16 (t, 3H), 4.22 (c, 2H), 8.76 (m, 2H), 9.03 (s, 1H)	Intermedio 28
7	4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 325 para $C_{13}H_9ClN_2O_2S_2$ RMN: 1.27 (t, 3H), 4.34 (c, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.22 (d, 1H),	Intermedio 29
8	2-Cloro-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 302 para $C_{11}H_{12}ClN_3O_3S$ RMN: 3.34 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.24 (s, 2H).	Intermedio 19

Int.	Compuesto	Datos	MP
9	2-Cloro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 259 para $C_8H_7ClN_4O_2S$ RMN: 3.92 (s, 6H), 8.04 (s, 1H).	Intermedio 20
10	2-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 258 para $C_9H_8ClN_3O_2S$ RMN: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).	Intermedio 16
11	2-Cloro-4-(1,4,5-trimetil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 286 para $C_{11}H_{12}ClN_3O_2S$ RMN: 2.03 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.90 (s, 2H).	Intermedio 21

Int.	Compuesto	Datos	MP
12	2-Cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 272 para $C_{10}H_{10}ClN_3O_2S$ RMN: 1.42 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (c, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).	Intermedio 22

Intermedio 13

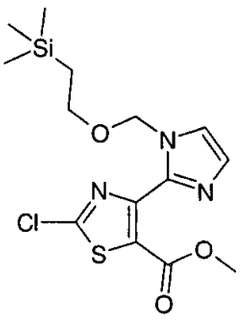
2-Cloro-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



Se añadió piridina a una solución de 2-oxo-4-piridin-2-il-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0.42 g, 1.7 mmol) en oxicloruro de fósforo (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo. Pasadas 3h, un LCMS confirmó el final de la conversión. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el oxicloruro de fósforo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite marrón (0.35 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 269 para $C_{11}H_9ClN_2O_2S$; RMN: 1.16 (t, 3H), 4.21 (c, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.96 (t 1H), 8.65 (d, 1H)

Intermedio 14

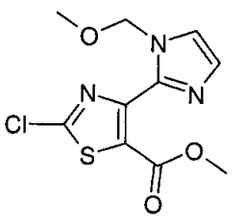
2-Cloro-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



Se añadió *t*-butilnitrito (0.81 ml, 6.25 mmol) gota a gota a una mezcla de 1.5 g (4.2 mmol) de 2-amino-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 17) y 900 mg de $CuCl_2$ en 30 ml de CH_3CN a temperatura ambiente. Tras agitar una hora, la mezcla se neutralizó con $NaHSO_3$ (ac.) y se diluyó con agua, antes de extraerla dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguidos de un gradiente de elución de un 90% EtOAc en DCM) para dar 800 mg de un sólido: MS (ES) $(M+H)^+$: 374 para $C_{14}H_{20}N_3O_3SSi$; RMN: -0.13 (s, 9H), 0.75 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.04 (s, 2H).

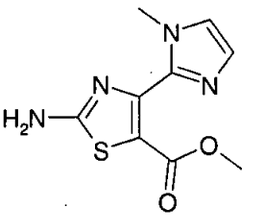
Intermedio 15

El siguiente intermedio se sintetizó mediante un método análogo al Intermedio 14 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP
15	2-Cloro-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 269 para $C_{10}H_{10}ClN_3O_3S$ RMN: 3.22 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.32 (s, 2H).	Intermedio 18

Intermedio 16

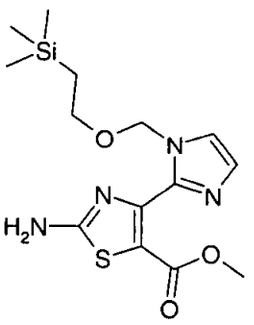
2-Amino-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

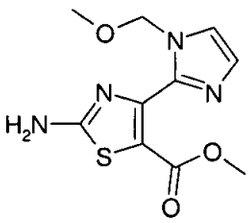
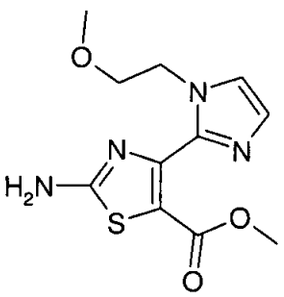
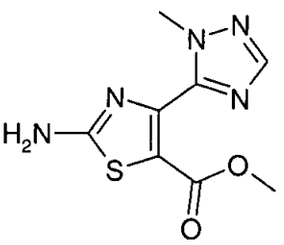
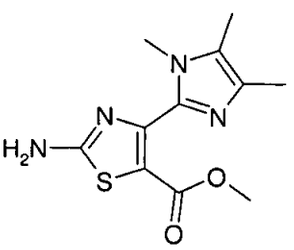


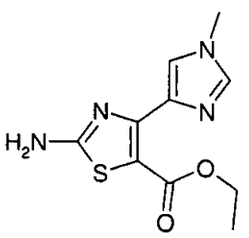
Se añadió *N*-yodosucinimida (9.3 g, 41 mmol) a una mezcla de 7.52 g (41 mmol) de 3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de metilo (Intermedio 48) y 7.5 g de resina Amberlyst 15 en 400 ml de EtOAc, posteriormente se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se filtró y lavó con EtOAc. Se eliminó el solvente del filtrado y el residuo se disolvió en éter dietílico. Se filtró el material insoluble y se lavó con más éter. Se eliminó el solvente del filtrado y el residuo se disolvió en 200 ml de MeOH antes de añadir 4.7 g (62 mmol) de tiourea. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en Na_2CO_3 acuoso. El material insoluble se recogió por filtración y se lavó debidamente con agua. Los sólidos se secaron al vacío para dar 4.51 g de producto: MS (ES) $(M+H)^+$: 239 para $C_9H_{10}N_4O_2S$; RMN: 3.48 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.98 (s, 2H).

Intermedios 17-22

Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 16 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

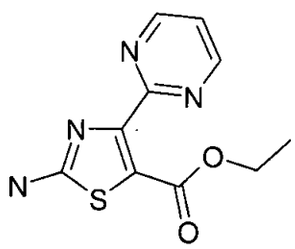
Int.	Compuesto	Datos	MP
17	2-Amino-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 355 para $C_{14}H_{22}N_4O_3SSi$ RMN: -0.14 (s, 9H), 0.67 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (s, 2H).	Intermedio 45

Int.	Compuesto	Datos	MP
18	2-Amino-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 269 para $C_{10}H_{12}N_4O_3S$ RMN: 3.23 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.44 (s, 2H).	Intermedio 46
19	2-Amino-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 283 para $C_{11}H_{14}N_4O_3S$ RMN: 3.22 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.41 (s, 2H).	Intermedio 47
20	2-Amino-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 240 para $C_8H_9N_5O_2S$ RMN: 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 2H).	Intermedio 44
21	2-Amino-4-(1,4,5-trimetil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 267 para $C_9H_{10}N_4O_2S$ RMN: 2.01 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.89 (s, 2H).	Intermedio 49

Int.	Compuesto	Datos	MP
22	2-Amino-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 253 para $C_{10}H_{12}N_4O_2S$ RMN: 1.15 (t, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (c, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).	Intermedio 43

Intermedio 23

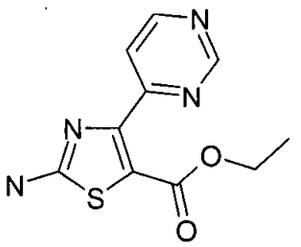
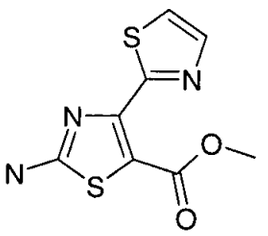
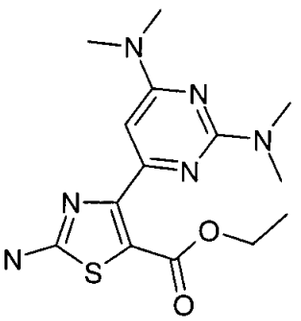
2-Amino-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

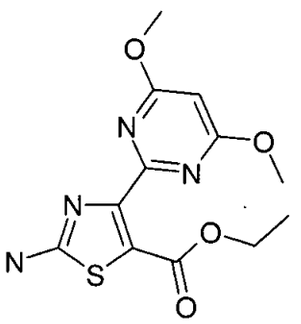
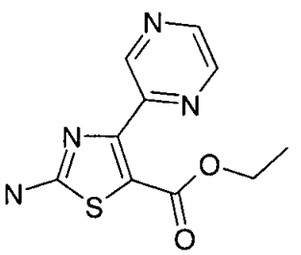
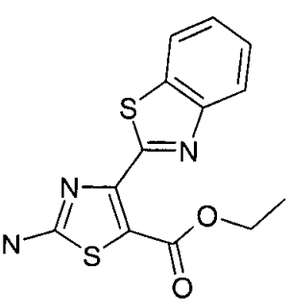


Se calentó una suspensión de 2-yodo-3-oxo-3-pirimidin-2-ilpropanoato de etilo (Intermedio 30; 1.73 g, 5.4 mmol) y tiourea (0.62 g, 8.1 mmol) en EtOH a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la reacción. El residuo se suspendió en agua y se basificó con Na_2CO_3 acuoso saturado. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron para dar un aceite naranja (0.55 g, 41%). MS (ES) $(M+H)^+$: 251 para $C_{10}H_{10}N_4O_2S$; RMN: 0.97 (t, 3H), 3.95 (c, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.05 (d, 1H)

Intermedios 24-29

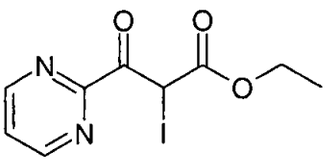
Los siguientes Intermedios se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 23 a partir de los materiales de partida (MP) indicados.

Int.	Compuesto	Datos	MP
24	2-Amino-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 251 para $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ RMN: 1.08 (t, 3H), 4.05 (c, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.86 (d, 1H), 9.21 (s, 1H)	Intermedio 31
25	2'-Amino-2,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 242 para $C_8H_7N_3O_2S_2$ RMN: 3.67 (s, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.92 (s, 2H)	Intermedio 32
26	2-Amino-4-[2,6-bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 337 para $C_{14}H_{20}N_6O_2S$ RMN: 1.22 (t, 3H), 3.19 (s, 12H), 4.21 (c, 2H), 6.75 (s, 1H), 8.21 (s, 2H)	Intermedio 33

Int.	Compuesto	Datos	MP
27	2-Amino-4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 311 para $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ RMN: 1.02 (t, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.03 (c, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.94 (s, 2H)	Intermedio 34
28	2-Amino-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 251 para $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ RMN: 1.07 (t, 3H), 4.04 (c, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.81 (s, 1H)	Intermedio 35
29	2-Amino-4-(1,3-benzotiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 306 para $C_{13}H_{11}N_3O_2S_2$ RMN: 1.16 (t, 3H), 4.15 (c, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.06 (m, 3H), 8.12 (d, 1H)	Intermedio 36

Intermedio 30

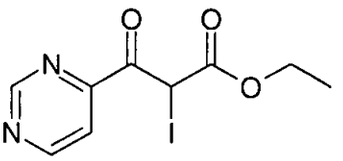
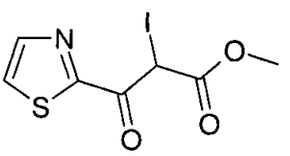
2-Yodo-3-oxo-3-pirimidin-2-ilpropanoato de etilo

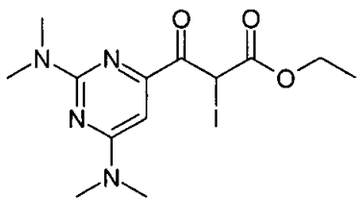
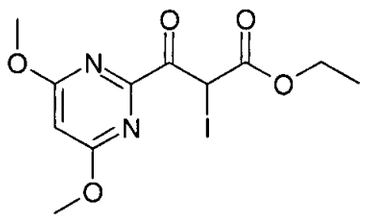
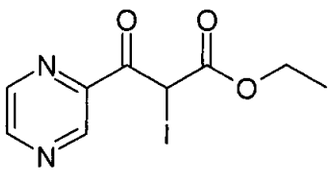
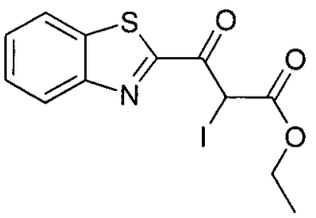


A una suspensión de 3-oxo-3-pirimidin-2-ilpropanoato de etilo (Intermedio 37; 1.19 g, 6.1 mmol) en EtOAc se le añadieron *N*-yodosucinamida (1.38 g, 6.1 mmol) y resina Amberlyst 15 (1.19 g). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se detectó por LCMS una mezcla del producto deseado y el producto bis-yodado. (Nota: procese la reacción tan pronto como se termine. Los tiempos de reacción excesivos producen la descomposición). La mezcla de reacción se filtró para eliminar la resina Amberlyst 15. El filtrado se concentró para dar un aceite naranja el cual se suspendió posteriormente en éter dietílico. El precipitado resultante se filtró y lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar un aceite naranja (1.73 g, 89%). MS (ES) $(M+H)^+$: 321 para $C_9H_9IN_2O_3$

Intermedios 31-36

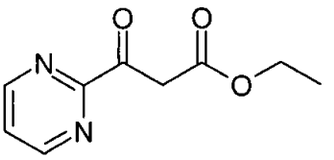
Los siguientes Intermedios se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 30 a partir de los materiales de partida (MP) indicados.

Int.	Compuesto	Datos	MP
31	2-Yodo-3-oxo-3-pirimidin-4-ilpropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 321 para $C_9H_9IN_2O_3$ RMN: 1.11 (t, 3H), 4.12 (c, 2H), 6.41 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	Intermedio 38
32	2-Yodo-3-oxo-3-(1,3-tiazol-2-il)propanoato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 312 para $C_7H_6INO_3S$	Intermedio 50

Int.	Compuesto	Datos	MP
33	3-[2,6-Bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-2-yodo-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 407 para $C_{13}H_{19}IN_4O_3$ RMN: 1.19 (t, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 4.09 (c, 2H), 6.41 (s, 1H)	Intermedio 39
34	3-(4,6-Dimetoxipirimidin-2-il)-2-yodo-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 381 para $C_{11}H_{13}IN_2O_5$	Intermedio 40
35	2-Yodo-3-oxo-3-pirazin-2-ilpropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 321 para $C_9H_9IN_2O_3$	Intermedio 41
36	3-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-yodo-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 376 para $C_{12}H_{10}INO_3S$	Intermedio 42

Intermedio 37

3-Oxo-3-pirimidin-2-ilpropanoato de etilo

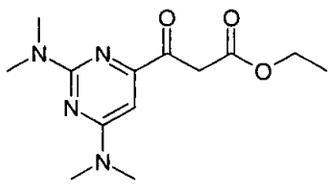
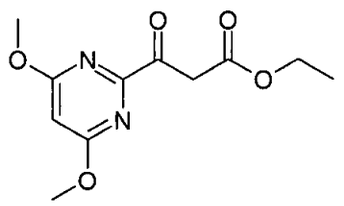
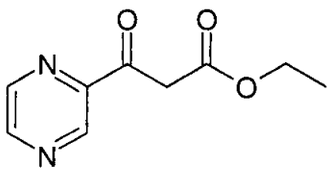
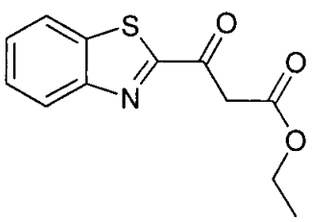
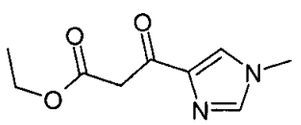


Se añadió carbonildiimidazol (1.55 g, 9.57 mmol) a una solución de ácido pirimidin-2-carboxílico (0.99 g, 7.98 mmol) en THF anhidro (20 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se empleó sin procesar o purificarla. En un matraz independiente, se suspendió monomalonato de etilo (0.94 ml, 7.98 mmol) en THF anhidro (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (5.32 ml, 15.96 mmol, 3.0 M en éter dietílico) gota a gota. Tras agitar a 0 °C durante 20 min, la solución de imidazolida cruda preparada antes se añadió lentamente. La reacción se calentó posteriormente a reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl concentrado hasta pH 5. La solución se extrajo con EtOAc (x3), se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite amarillo (1.19 g, 77%). El RMN indicó la presencia de una mezcla 2:1 de las formas ceto:enol. MS (ES) $(M+H)^+$: 195 para $C_9H_{10}N_2O_3$; RMN: 1.13-1.29 (t, 3H), 4.05-4.28 (c, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.62-7.76 (t, 1H), 8.95-9.06 (d, 2H), 11.79 (s, 4H)

Intermedios 38-43

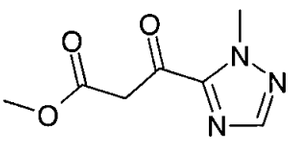
Los siguientes Intermedios se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Intermedio 37 a partir de los materiales de partida (MP) indicados.

Int.	Compuesto	Datos	MP
38	3-Oxo-3-pirimidin-4-ilpropanoato de etilo	MS (ES) $(M+H)^+$:195 para $C_9H_{10}N_2O_3$ RMN: 1.14 (t, 3H, 2/3), 1.28 (t, 3H, 1/3) 4.17 (c, 2H, 2/3), 4.19 (s, 2H), 4.25 (c, 2H, 1/3), 6.34 (s, 1H, 1/3), 7.91 (d, 1H 1/3), 7.95 (d, 1H, 2/3), 9.04 (d, 1H, 1/3), 9.15 (d, 1H, 2/3), 9.30 (s, 1H, 1/3), 9.43 (s, 1H, 2/3), 12.03 (s, 1H, 2/3)	Ácido pirimidin-4-carboxílico

Int.	Compuesto	Datos	MP
39	3-[2,6-Bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 281 para $C_{13}H_{20}N_4O_3$ RMN: 1.19 (t, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.08 (s, 6H), 3.92 (s, 2H), 4.09 (c, 2H), 6.35 (s, 1H)	Ácido 2,6-bis(dimetilamino) pirimidin-4-carboxílico
40	3-(4,6-Dimetoxipirimidin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 255 para $C11H_{14}N_2O_5$	Ácido 4,6-dimetoxipirimidin -2-carboxílico
41	3-Oxo-3-pirazin-2-ilpropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 195 para $C_9H_{10}N_2O_3$ RMN: 1.15 (t, 3H), 4.11 (c, 2H), 4.18 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)	Ácido pirazin-2-carboxílico
42	3-(1,3-Benzotiazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 250 para $C_{12}H_{11}NO_3S$ RMN: 1.17 (t, 3H), 4.15 (c, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.27 (m, 2H)	Ácido 1,3-benzotiazol-2-carboxílico
43	3-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-3-oxopropanoato de etilo 	RMN: 1.25 (t, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.18 (c, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).	Ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

Intermedio 44

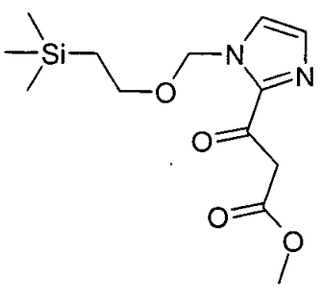
3-(1-Metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-3-oxopropanoato de metilo

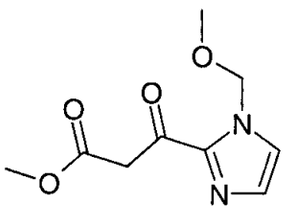
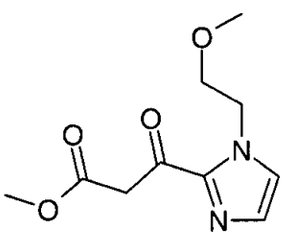
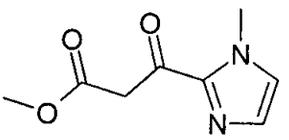
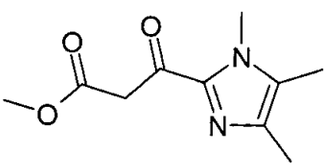


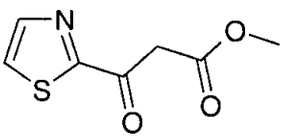
Se añadió NaH (7.84 g, 196 mmol de una dispersión al 60% en aceite) en porciones a una solución de 6.18 g (34.5 mmol) de 1-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etanono (Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* (1993), 41(7), 1226-31) en 100 ml de carbonato de dimetilo. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 horas y se obtuvo una suspensión densa. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se transfirió lentamente a HCl 1N sobre hielo. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 7 con $NaHCO_3$ antes de saturarla con NaCl y se extrajo 4 veces con EtOAc. El EtOAc se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguido de un gradiente de elución de un 50% de EtOAc en DCM). Se obtuvo el producto (5.3 g) como un aceite. RMN: 3.78 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 7.94 (s, 1H).

Intermedios 45-50

Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 44 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

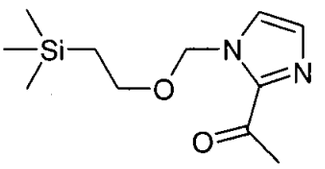
Int.	Compuesto	Datos	MP
45	3-Oxo-3-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)propanoato de metilo 	MS (ES) $(M-H)^-$: 297 para $C_{13}H_{22}NO_2Si$ RMN: -0.14 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).	Intermedio 51

Int.	Compuesto	Datos	MP
46	3-[1-(Metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-oxopropanoato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 213 para $C_9H_{12}N_2O_4$ RMN: 3.41 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).	Intermedio 52
47	3-[1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-oxopropanoato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 227 para $C_{10}H_{14}N_2O_4$ RMN: 3.18 (s, 3H), 3.61 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).	Intermedio 53
48	3-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 183 para $C_8H_{10}N_2O_3$.	1-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)etanona (Abarca-González, B.; Jones, R. A.; Medio-Simón, M.; Quilez-Pardo, J.; Sepulveda-Arques, J.; Zaballos-García, E. Synth. Comm. (1990), 20(3), 321-31).
49	3-Oxo-3-(1,4,5-trimetil-1*H*-imidazol-2-il)propanoato de metilo 	RMN: 2.21 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.10 (s, 2H).	Intermedio 54

Int.	Compuesto	Datos	MP
50	3-Oxo-3-(1,3-tiazol-2-il)propanoato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 186 para $C_7H_7NO_3S$ RMN: 3.65 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.29 (d, 1H)	1-(1,3-tiazol-2-il)etanona

Intermedio 51

1-(1-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-5-il)etanona

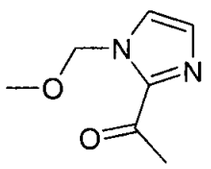
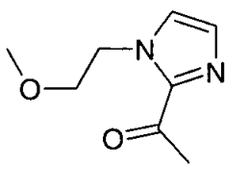
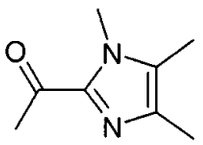


Se añadió lentamente una solución de 30 ml (75 mmol) de *n*-butillitio 2.5 M en hexanos a una solución de 8.48 g (61.3 mmol) de 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol (Lipshutz, B. H.; Huff, B.; Hagen, W. *Tetrahedron Lett.* (1988), 29(28), 3411-14) en 200 ml de THF enfriada en un baño de hielo seco-acetona. Tras agitar 1 hora, se añaden 8 ml (75 mmol) de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida rápidamente, y se deja que la solución se caliente hasta temperatura ambiente en 30 min. Tras neutralizar con NH_4Cl acuoso, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc, el cual se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguido de un gradiente de elución de un 50% de EtOAc en DCM). Se obtuvo el producto (8.5 g) como un aceite móvil. RMN: -0.13 (s, 9H), 0.82 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

Intermedios 52-54

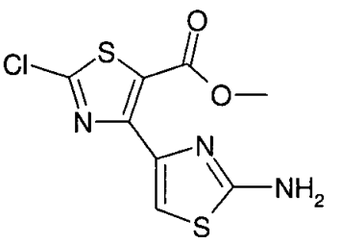
Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 51 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP

Int.	Compuesto	Datos	MP
52	1-[1-(Metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]etanona 	RMN: 2.72 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).	1-(metoximetil)-1*H*-imidazol (Manoharn, T. S.; Brown, R. S. J. Org. Chem. (1989), 54(6), 1439-42).
53	1-[1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]etanona 	MS (ES) $(M+H)^+$: 169 para $C_8H_{12}CN_2O_2$ RMN: 2.69 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).	1-(2-Metoxietil)-1*H*-imidazol (WO 2003055876 A1)
54	1-(1,4,5-Trimetil-1*H*-imidazol-2-il)etanona 	RMN: 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.71 (m, 2H).	1,4,5-Trimetil-1*H*-imidazol (US 6177575 B1)

Intermedio 55

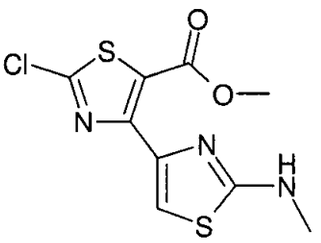
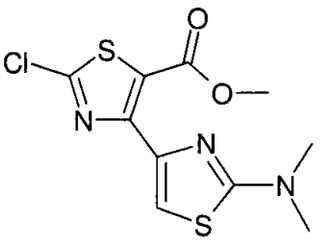
2'-Amino-2-cloro-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



Se calentó una solución de 770 mg (3.6 mmol) de 2-cloro-4-(cloroacetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 61) y 270 mg (3.6 mmol) de tiourea en 2 ml de MeOH a reflujo durante 90 min. Se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en agua y se trató con Na_2CO_3 acuoso, se recogieron los sólidos que precipitaron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar 670 mg de producto: MS (ES) $(M+H)^+$: 276 para $C_8H_6ClN_3O_2S_2$; RMN ($CDCl_3$): 3.91 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.28 (s, 1H).

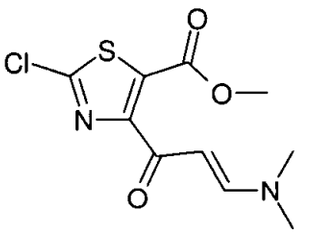
Intermedios 56-57

Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 55 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP
56	2-Cloro-2'-(metilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 290 para $C_9H_8CN_3O_2S_2$ RMN ($CDCl_3$): 3.01 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 7.71 (s, 1H).	Intermedio 61 y metiltiourea
57	2-Cloro-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES) $(M+H)^+$: 304 para $C_{10}H_{10}CN_3O_2S_2$ RMN ($CDCl_3$): 3.11 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 7.43 (s, 1H).	Intermedio 61 y *N,N*-dimetiltiourea

Intermedio 58

2-Cloro-4-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

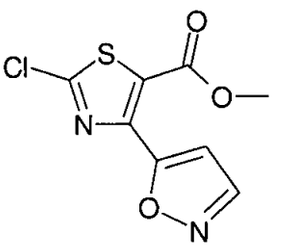


Se calentó una solución de 1 g (4.55 mmol) de 4-acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (WO 2006087543 A1) y 0.61 ml (4.6 mmol) de dimetilacetal de dimetilformamida en 4 ml de tolueno a 100 °C durante 3 horas en un reactor de microondas. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con agua, la cual se saturó posteriormente con NaCl. La solución se extrajo 3 veces con EtOAc, el cual se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El

residuo se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguido de un gradiente de elución de un 50% de EtOAc en DCM) para dar 480 mg de producto como un aceite viscoso. RMN ($CDCl_3$): 2.88 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.61 (d, 1H), 7.82 (s, 1H).

Intermedio 59

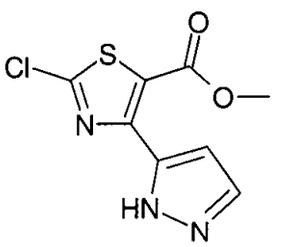
2-Cloro-4-isoxazol-5-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



Una solución de 1.18 mg (4.3 mmol) de 2-cloro-4-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 58) y 285 mg (4.1 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 4 ml de AcOH a 120 °C durante 90 min. Se eliminó el solvente y el residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuosa y EtOAc. El EtOAc se separó, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (1:1 de hexanos/DCM seguido de un gradiente de elución de un 100% de DCM) para dar 450 mg de producto como un sólido: MS (ES) $(M+H)^+$: 245 para $C_8H_5ClN_2O_3S$; RMN: 3.91 (s, 3H), 7.17(s, 1H), 8.26 (s, 1H).

Intermedio 60

2-Cloro-4-(1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

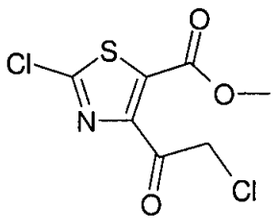


Se calentó una solución de 700 mg (2.6 mmol) de 2-cloro-4-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 58) y 193 mg (2.8 mmol) de clorhidrato de hidrazina en 4 ml de AcOH a 120 °C durante 1 hora. Se eliminó el solvente y el residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso y EtOAc. El EtOAc se separó, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El

residuo se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguido de un gradiente de elución de un 100% de EtOAc) para dar 200 mg de producto como un sólido blanco. RMN: 4.00 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 13.04 (s, 1H).

Intermedio 61

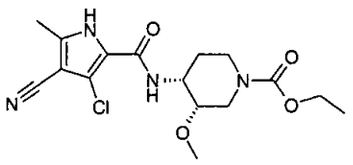
2-Cloro-4-(cloroacetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



Se calentó una solución de 2.0 g (9.1 mmol) de 4-acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (WO 2006087543 A1) y 6.3 g (18.2 mmol) de dicloroyoduro de trimetilbencilamonio en 50 ml de 1,2-dicloroetano y 20 ml de MeOH a reflujo durante 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHSO_3$ acuoso, agua y solución aucosa saturada de cloruro sódico. Tras secar ($MgSO_4$) y eliminar el solvente se obtuvieron 2.3 g de un aceite: MS (ES) $(M+H)^+$: 222 para $C_7H_5Cl_2NO_3S$; RMN ($CDCl_3$): 3.91 (s, 3H), 4.72 (s, 2H).

Intermedio 62

(3*S*,4*R*)-4-{[(3-Cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo

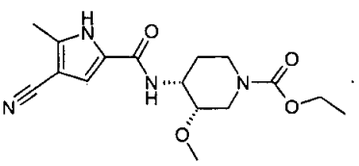


Se agitó una solución de 503 mg (2.7 mmol) de ácido 3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (Intermedio 68), (3*S*,4*R*)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo (551 mg, 2.7 mmol) (WO 2006087543 A1), hidroxibenzotriazol (0.358 mg, 2.7 mmol) y *N*-metilmorfolina (0.58 ml, 3 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente antes de añadir 1-clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.588 mg, 3 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, el crudo de la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturada, agua, HCl 1N, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Posteriormente, la porción orgánica se secó con $MgSO_4$ y

se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguido por un gradiente de elución de un 100% de EtOAc) para dar un sólido que se recristalizó con MeOH para dar 515 mg de producto como un sólido: MS (ES) $(M+H)^+$: 367 para $C_{16}H_{21}ClN_4O_4$; RMN: 1.23 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.67-3.04 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.76-4.33 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 12.73 (s, 1H).

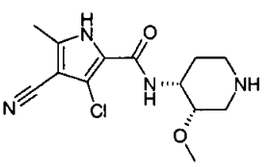
Intermedio 63

El siguiente intermedio se sintetizó mediante un método análogo al Intermedio 62 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP
63	(3*S*,4*R*)-4-{[(4-Ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo 	MS (ES) $(M-H)^-$: 333 para $C_{16}H_{22}N_4O_4$ RMN: 1.22 (t, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.77-3.14 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 4H), 3.79-4.33 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 12.21 (s, 1H).	Intermedio 69 y (3*S*,4*R*)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo (WO 2006087543 A1)

Intermedio 64

3-Cloro-4-ciano-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

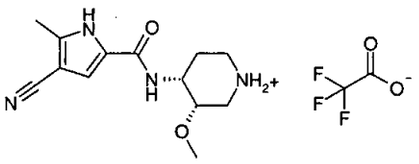


Se calentó una solución de (3*S*,4*R*)-4-{[(3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo (Intermedio 62; 578 mg, 1.57 mmol) y 0.83 ml (15.6 mmol) de NaOH al 50% en 7 ml de MeOH a 120 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se saturó con NaCl antes de extraerla 5 veces con THF. Los extractos de THF se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar material que se recristalizó con MeOH para dar 215 mg de un sólido blanco: MS (ES)

$(M+H)^+$: 297 para $C_{13}H_{17}ClN_4O_4$; RMN: 1.62 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (dm, 2H), 2.91 (dm, 1H), 3.14 (dm, 1H), 3.37 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.71 (s, 1H).

Intermedio 65

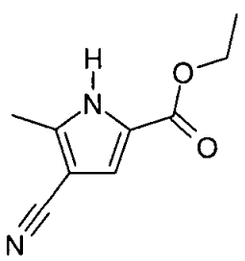
Trifluoroacetato de (3*S*,4*R*)-4-{[(4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidinio



Se calentó una solución de (3*S*,4*R*)-4-{[(4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo (Intermedio 63; 340 mg, 1.0 mmol) y 0.54 ml (10 mmol) de NaOH al 50% en 5 ml de MeOH a 120 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se saturó con NaCl antes de extraerla 5 veces con THF. Los extractos de THF se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un material que se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de un 10-20% de acetonitrilo en agua con TFA al 0.1%) para dar 200 mg de producto como la sal de TFA: MS (ES) $(M-H)^-$: 261 para $C_{16}H_{22}N_4O_4$; RMN: 1.71 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.02-3.34 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 12.21 (s, 1H).

Intermedio 66

4-Ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

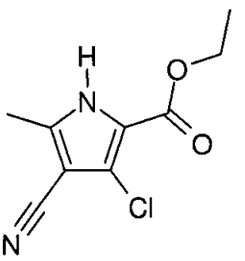


Se enfrió una solución de 3.13 g (20 mmol) de 5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (Curran, T.P.; Keaney, M.T. *J. Org. Chem.* (1996), 61(25), 9068-9069) y 4 ml de DMF en 60 ml de acetonitrilo en un baño de agua helada. Se añadió isocianato de clorosulfonilo (2 ml, 23 mmol) y la mezcla se agitó calentando hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió isocianato de clorosulfonilo extra (0.4 ml, 4.6 mmol) y la mezcla se agitó durante 3

horas. Se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (40 ml) y se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en agua y se extrajo 2 veces con 1:1 de EtOAc-éter dietílico, lavando cada extracto dos veces más con agua y una vez más con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para dar 3.5 g de un sólido blanco: MS (ES) $(M+H)^+$: 179 para $C_9H_{10}N_2O_2$; RMN: 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.17 (c, 1H), 7.16 (s, 1H), 12.59 (s, 1H).

Intermedio 67

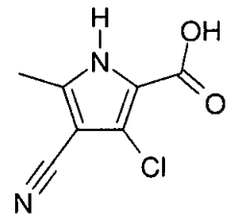
3-Cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo



Se calentó una solución de 1.72 g (11.5 mmol) de 4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 66) y 1.53 g (11.5 mmol) de *N*-clorosuccinimida en 20 ml de DMF hasta 70 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo dos veces con éter dietílico, cada extracto se lavó dos veces más con agua y una vez más con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se eliminó el solvente. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (100% de DCM seguido de un gradiente de elución de un 100% de EtOAc) para dar 790 mg de producto como un sólido: MS (ES) $(M-H)^-$: 211 para $C_9H_9ClN_2O_2$; RMN: 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.32 (c, 1H), 12.85 (s, 1H).

Intermedio 68

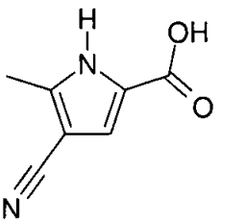
Ácido 3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Se calentó una solución de 760 mg (3.6 mmol) de 3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 67) y 3.6 ml (7.2 mmol) de LiOH 2N en 15 ml de MeOH a 100 °C durante 3 horas en un reactor de microondas. Se añadió LiOH 2N (1.0 ml) extra y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1N antes de extraerla 2 veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 610 mg de un sólido: MS (ES) $(M-H)^-$: 183 para $C_7H_5ClN_2O_2$; RMN: 2.31 (s, 3H), 12.72 (s, 1H), 13.31 (s, 1H).

Intermedio 69

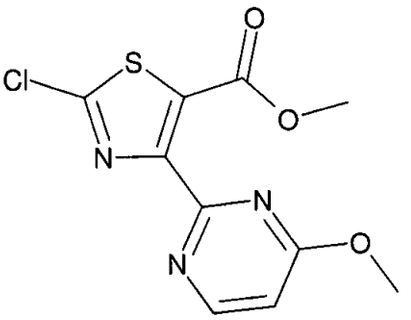
Ácido 4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico



Se calentó una solución de 390 mg (2.6 mmol) de 4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (Intermedio 66) y 2.6 ml (7.2 mmol) de LiOH 2N en 15 ml de MeOH a 100 °C durante 3 horas en un reactor de microondas. Se añadió LiOH 2N (0.5 ml) extra y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1N antes de extraerla 2 veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 317 mg de un sólido: MS (ES) $(M+H)^+$: 151 para $C_7H_6N_2O_2$; RMN: 2.31 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

Intermedio 70

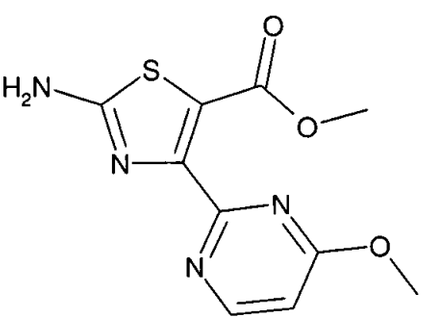
2-Cloro-4-(4-metoxipirimidin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo



Se suspendió 2-amino-4-(4-metoxipirimidin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 71; 100 mg, 0.38 mmol) en 4 ml de ácido acético glacial y 6 ml de ácido clorhídrico. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió nitrito sódico (78 mg, 1.13 mmol) en 3 ml de H_2O gota a gota. Tras agitar hasta 0 °C durante 10 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min hasta que se comprobó por LC-MS que no quedaba material de partida. Se añadió una solución de urea (50 mg) en 2 ml de H_2O gota a gota y se agitó durante 20 min. Posteriormente, se redujo el volumen de la solución a presión reducida hasta ~7 ml y se añadió solución acuosa saturada de Na_2CO_3 lentamente agitando para neutralizar la solución. El líquido resultante se extrajo con EtOAc (10 mlx3), la capa de EtOAc combinado se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite. Este se purificó posteriormente por cromatografía en columna eluyendo con hexanos/EtOAc para dar el producto deseado como un aceite (75 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 286 para $C_{10}H_8N_3O_3S$; RMN ($CDCl_3$): 3.81 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H).

Intermedio 71

2-Amino-4-(4-metoxipirimidin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo

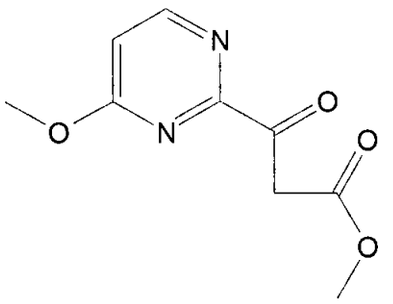


Se disolvió 3-(4-metoxipirimidin-2-il)-3-oxopropanoato de metilo (Intermedio 72; 250 mg, 1.19 mmol) en EtOAc (10 ml), se añadieron resina de intercambio iónico Amberlyst 15

(230 mg) y n-yodosuccinimida (282 mg, 1.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el material retenido en el filtro se lavó con MeOH, el filtrado combinado se concentró a sequedad. Se añadió éter y el precipitado resultante se filtró, el filtrado se concentró para dar un aceite y se secó a alto vacío. A este se le añadió tiourea cruda (136 mg, 1.78 mmol) y MeOH (10.00 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5h, se dejó enfriar hasta t. a. y el precipitado amarillento se filtró y lavó con MeOH, el material retenido en el filtro se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se mantuvo como el producto deseado (sólido blanquecino), posteriormente el filtrado se concentró a sequedad y se suspendió en solución saturada de Na_2CO_3 (10 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración. Se confirmó por LC-MS que ambos sólidos eran el producto deseado. (97 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 267 para $C_{10}H_{10}N_4O_3S$; RMN ($CDCl_3$): 3.55 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.95 (a, 2H), 8.62 (d, 1H).

Intermedio 72

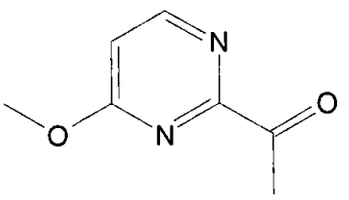
3-(4-Metoxipirimidin-2-il)-3-oxopropanoato de metilo



Se disolvió 1-(4-metoxipirimidin-2-il)etanona (Intermedio 73; 462 mg, 3.04 mmol) en carbonato de dimetilo (20 ml, 237.35 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió hidruro sódico (291 mg, 12.15 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se aumentó la temperatura hasta 100 °C y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta t. a. y se vertió lentamente sobre una solución helada de HCl 1N (20 ml), se agitó durante 5 min, el pH se volvió a ajustar a ~7 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite. Por cromatografía se obtuvo una mezcla de 2 compuestos. Tras purificar con columna eluyendo con DCM/EtOAc (100~30%) se obtuvo el producto deseado como un aceite (250 mg). Se empleó en el siguiente paso sin purificarlo más. MS (ES) $(M+H)^+$: 211 para $C_9H_{10}N_2O_4S$.

Intermedio 73

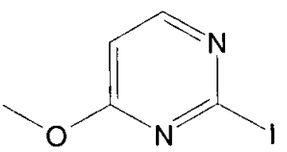
1-(4-Metoxipirimidin-2-il)etanona



Se disolvió 2-yodo-4-metoxipirimidin (Intermedio 74; 1.62 g, 6.84 mmol) en THF seco (20 ml), se enfrió hasta –10 °C, se añadió i-PrMgCl (2 M en éter, 3.42 ml, 6.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (776 mg, 7.52 mmol); la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc, gradiente) para dar el producto deseado como un sólido amarillento (470 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 153 para $C_7H_8N_2O_2$; RMN ($CDCl_3$): 2.77 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 8.62 (d, 2H).

Intermedio 74

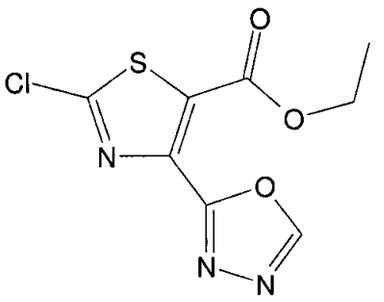
2-Yodo-4-metoxipirimidina



Se disolvió 2-cloro-4-metoxipirimidina (1.05 g, 7.26 mmol) en DCM (20 ml), se enfrió hasta –5 °C, se añadió yoduro de hidrógeno (55%, 36 mmol) gota a gota, la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas, posteriormente se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió K_2CO_3 para neutralizar la solución hasta pH=7, seguido de la adición de metabisulfito sódico al 30%. Esta mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar un sólido blanco como el producto deseado (1.62 g). MS (ES) $(M+H)^+$: 237 para $C_5H_5IN_2O$; RMN ($CDCl_3$): 4.00 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

Intermedio 75

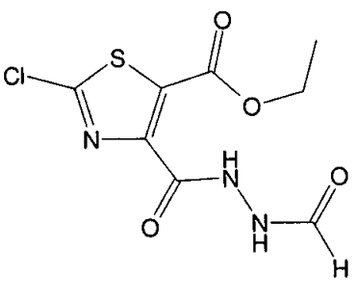
2-Cloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo



Se mezclaron 2-cloro-4-(2-formilhidrazinocarbonil)tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 76; 220 mg, 0.79 mmol), trifenilfosfina (416 mg, 1.58 mmol), tetracloruro de carbono (0.154 ml, 1.58 mmol) y DIEA (0.415 ml, 2.38 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml), se agitaron a temperatura ambiente durante la noche, se detectó por LC-MS que el MP había desaparecido y la masa del producto deseado y un subproducto. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/EtOAc) para dar el producto deseado (78 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 260 para $C_8H_6ClN_3O_3S$; RMN ($CDCl_3$): 1.36 (t, 3H), 4.40 (c, 2H), 8.59 (s, 1H).

Intermedio76

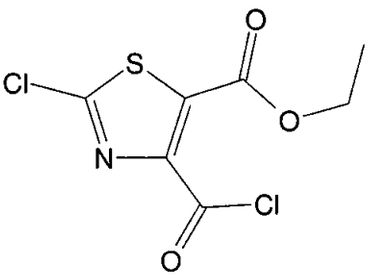
2-Cloro-4-(2-formilhidrazinocarbonil)tiazol-5-carboxilato de etilo



Se mezclaron 2-cloro-4-(clorocarbonil)tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 77; 300 mg, 1.18 mmol) y 2,6-lutidina (0.206 ml, 1.77 mmol) en 5 ml de DCM seco, se enfrió hasta 0 °C, se añadió formohidrazida (73.8 mg, 1.20 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó con una columna eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH. El producto se obtuvo como un sólido amarillento (230 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 278 para $C_8H_8ClN_3O_4S$; RMN ($CDCl_3$): 1.38 (t, 3H), 4.44 (c, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.41 (a, 1H), 11.68 (a, 1H).

Intermedio 77

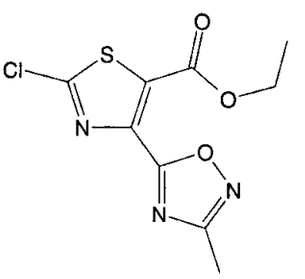
2-Cloro-4-(clorocarbonil)tiazol-5-carboxilato de etilo



Se disolvió el ácido 2-cloro-5-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico (2 g, 8.49 mmol) en DCM seco (15 ml), se añadió dicloruro de oxalilo (1.131 g, 8.91 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 2 gotas de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta cesó el burbujeo. El solvente se eliminó y el residuo se secó a alto vacío durante la noche para dar el producto deseado como un cristal (2.15 g). RMN ($CDCl_3$): 1.35 (t, 3H), 4.37 (c, 2H).

Intermedio 78

2-Cloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol-5-carboxilato de etilo

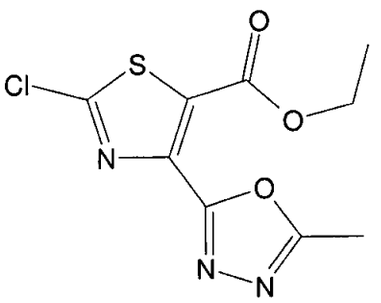


Se mezclaron 2-cloro-4-(clorocarbonil)tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 77; 300 mg, 1.18 mmol) y 2,6-lutidina (0.206 ml, 1.77 mmol) en 5 ml de DCM seco, se enfrió hasta 0 °C, se añadió (Z)-N'-hidroxiacetimidamida (WO200032565, 91 mg, 1.18 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, se añadió DMF (2 ml) para facilitar la solvatación del MP y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el DCM y la solución restante se calentó hasta 55 °C y se agitó durante 4 días. Se comprobó por LC-MS que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 mlx3), la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con $MgSO_4$, se concentró y purificó

por cromatografía en columna (Hex/EtOAc) para dar el producto deseado (cristal amarillento, 140 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 274 para $C_9H_8ClN_3O_3S$; RMN ($CDCl_3$): 1.36 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.40 (c, 2H).

Intermedio 79

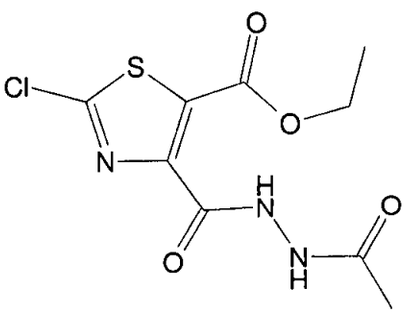
2-Cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo



Se mezclaron 4-(2-acetilhidrazinocarbonil)-2-clorotiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 80; 264 mg, 0.91 mmol), trifenilfosfina (475 mg, 1.81 mmol), tetracloruro de carbono (0.176 ml, 1.81 mmol) y diisopropiletilamina (0.484 ml, 2.72 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/EtOAc) para dar el producto deseado como un sólido (211 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 274 para $C_9H_8ClN_3O_3S$; RMN ($CDCl_3$): 1.37 (t, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.40 (c, 2H).

Intermedio 80

4-(2-Acetilhidrazinocarbonil)-2-clorotiazol-5-carboxilato de etilo

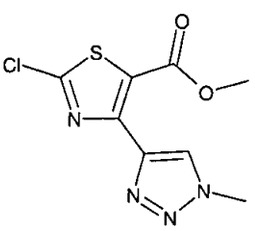
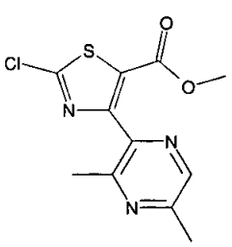
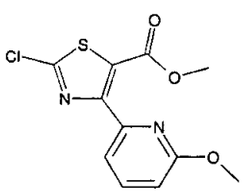


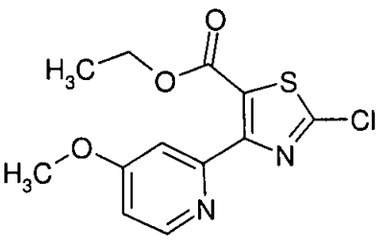
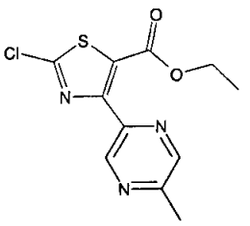
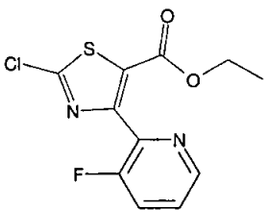
Se mezclaron 2-cloro-4-(clorocarbonil)tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 77; 300 mg, 1.18 mmol) y 2,6-lutidina (0.206 ml, 1.77 mmol) en 5 ml de DCM seco, se enfrió hasta 0 °C, se añadió acetohidrazida (97 mg, 1.18 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. El

solvente se eliminó y el residuo se purificó con una columna eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH. El producto se obtuvo como un sólido amarillento (264 mg). MS (ES) $(M+H)^+$: 274 para $C_9H_{10}ClN_3O_4S$; RMN ($CDCl_3$): 1.39 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 4.45 (c, 2H), 8.55 (d, 1H), 11.66 (d, 1H).

Intermedio 81-86

Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 1 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

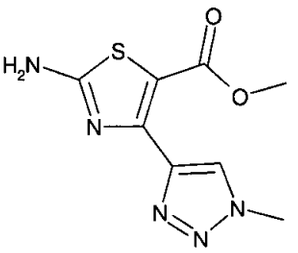
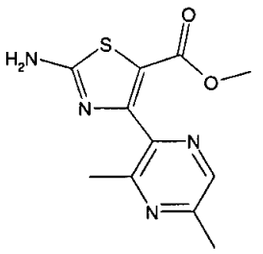
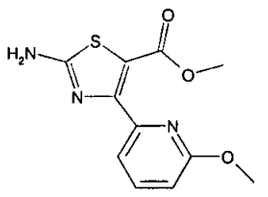
Int.	Compuesto	Datos	MP
81	2-Cloro-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 259 (MH^+) para $C_8H_7ClN_4O_2S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.9(s, 3H); 4.18 (s, 3H); 8.71(s, 1H).	Intermedio 87
82	2-Cloro-4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 284 (MH^+) para $C_{11}H_{10}ClN_3O_2S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2.43 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 8.42 (s, 1H).	Intermedio 88
83	2-Cloro-4-(6-metoxipiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 285 (MH^+) para $C_{11}H_9ClN_2O_3S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3.85 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 6.85 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.73 (t, 1H).	Intermedio 89

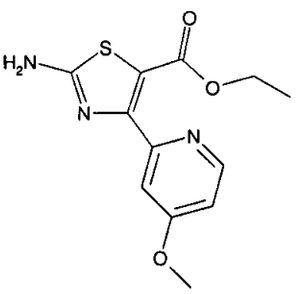
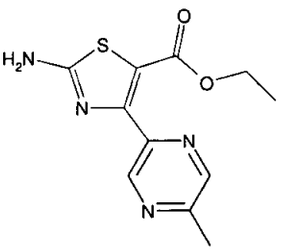
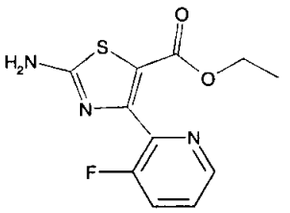
Int.	Compuesto	Datos	MP
84	2-Cloro-4-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 299 (MH^+) para $C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1.32 (t, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.21 (c, 2H); 6.77 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.40 (d, 1H).	Intermedio 90
85	2-Cloro-4-(5-metilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 284 (MH^+) para $C_{11}H_{10}ClN_3O_2S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2.43 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 8.42 (s, 1H).	Intermedio 91
86	2-Cloro-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 287 (MH^+) para $C_{11}H_8ClFN_2O_2S$ ^{1}H-RMN: 1.25 (t, 3H); 4.28 (c, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 8.62 (d, 1H).	Intermedio 92

Intermedio 87-92

Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 16 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

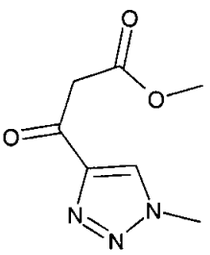
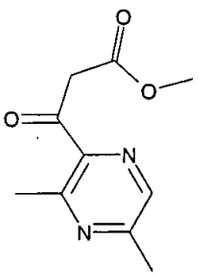
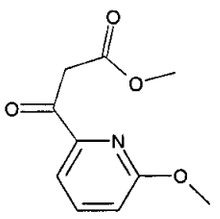
Int.	Compuesto	Datos	MP

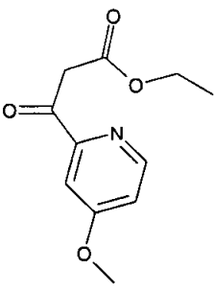
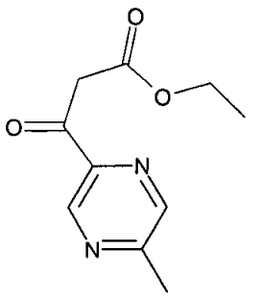
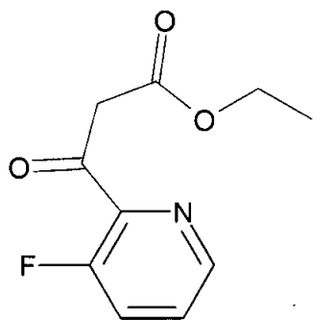
Int.	Compuesto	Datos	MP
87	2-Amino-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de 2-metilo 	MS (ES): 240 (MH^+) para $C_8H_9N_5O_2S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3.80 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 8.16 (s, 1H).	Intermedio 93
88	2-Amino-4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 278 (MH^+) para $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2.49 (s, 3H); 2.59 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 6.90 (a, 2H); 8.44 (s, 1H).	Intermedio 94
89	2-Amino-4-(6-metoxipiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 266 (MH^+) para $C_{11}H_{11}N_3O_3S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3.75 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 6.27 (a, 2H); 6.77 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.63 (t, 1H).	Intermedio 95

Int.	Compuesto	Datos	MP
90	2-Amino-4-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 280 (MH^+) para $C_{12}H_{13}N_3O_3S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1.20 (t, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.15 (c, 2H); 6.27 (a, 2H); 6.83 (dd, 1H); 7.33 (d, 1H); 8.47 (d, 1H).	Intermedio 96
91	2-Amino-4-(5-metilpirazin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 278 (MH^+) para $C_{11}H_{12}N_4O_2S$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1.30 (t, 3H); 1.57 (s, 2H); 2.65 (s, 3H); 4.30 (c, 2H); 8.55 (s, 1H); 8.91 (s, 1H).	Intermedio 97
92	2-Amino-4-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ES): 268 (MH^+) para $C_{11}H_{10}FN_3O_2S$ ^{1}H-RMN: 1.01 (t, 3H); 3.99 (c, 2H); 7.53 (dd, 1H); 7.77 (t, 1H); 7.95 (s, 2H); 8.44 (d, 1H).	Intermedio 98

Intermedio 93-98

Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 44 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP
93	3-(1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-oxopropanoato de metilo 	MS (ES): 184 (MH^+) para $C_7H_9N_3O_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3.74 (s, 3H); 4.14 (s, 2H); 4.16 (s, 3H); 8.10 (s, 1H).	1-(1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etanona Bull Soc Chim Belg [BSCBAG] 1991, 100 (4), 289-290
94	3-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)-3-oxopropanoato de metilo 	MS (ES): 209 (MH^+) para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2.55 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 8.48 (s, 1H).	1-(3,5-Dimetilpirazin-2-il)etanona
95	3-(6-Metoxipiridin-2-il)-3-oxopropanoato de metilo 	MS (ES): 210 (MH^+) para $C_{10}H_{11}NO_4$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 3.71 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 4.09 (s, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.72 (t, 1H).	1-(6-Metoxipiridin-2-il)etanona

Int.	Compuesto	Datos	MP
96	3-(4-Metoxipiridin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES): 224 (MH^+) para $C_{11}H_{13}NO_4$	3-(4-Metoxipiridin-2-il)etanona
97	3-(5-Metilpirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES): 209 (MH^+) para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 1.23 (t, 3H); 2.66 (s, 3H); 4.12 (s, 2H); 4.20 (c, 2H); 8.48 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).	1-(5-Metilpirazin-2-il)etanona
98	3-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo 	MS (ES): 212 (MH^+) para $C_{10}H_{10}FNO_3$ ^{1}H-RMN: 1.15 (t, 3H); 3.99 (c, 2H); 4.10 (s, 2H); 7.45 (dd, 1H); 8.36 (t, 1H); 8.56 (d, 1H).	1-(3-Fluoropiridin-2-il)etanona

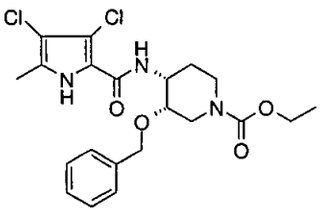
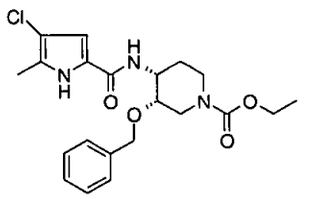
Intermedio 99

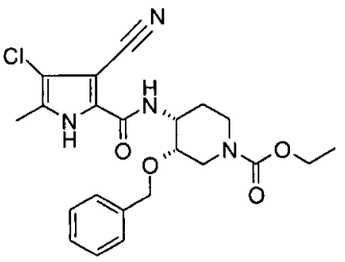
(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-(benciloxi)piperidin-1-carboxilato de etilo

Se separó el 4-amino-3-(benciloxi)piperidin-1-carboxilato de etilo racémico (WO2006087543) por HPLC quiral (Chiralpak AD 5X50 cm, 20u, 85% de hexano, 15% de etanol:metanol (1:1), 0.1 % de dietilamina) para dar el producto deseado.

Intermedio 100-102

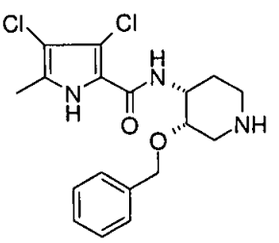
Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 62 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

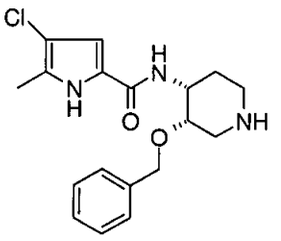
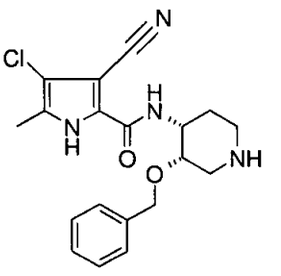
Int.	Compuesto	Datos	MP
100	(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo 	MS (APCI): 454 (M+H) ^{1}H-RMN: δ 1.22 (s a, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.65 (s a, 1H), 4.09 (s a, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 7.12 (s a, 1H), 7.35 (m, 5H), 12.16 (s, 1H).	Intermedio 99 y ácido 3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (WO2006087543)
101	(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.19 (t, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.09 (c, 4H), 4.38 (m, 3H), 4.63 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.27 (d, 5H), 7.64 (m, 1H), 11.56 (s, 1H).	Intermedio 99 y ácido 4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (WO2006087543)

Int.	Compuesto	Datos	MP
102	(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN: 1.21 (t, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 4.06 (m, 3H), 4.24 (c, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 7.29 (d, 3H), 7.38 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).	Intermedio 99 y ácido 4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Intermedio 103-105

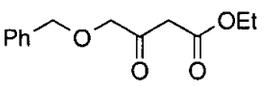
Los siguientes intermedios se sintetizaron mediante un método análogo al Intermedio 64 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP
103	*N*-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)piperidin-4-il]-3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida 	MS (APCI): 382 (M+H) ^{1}H-RMN: 2.17 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.88 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.16 (s a, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.09 (s a, 1H), 12.09 (m, 1H). HPLC: 96.39%	Intermedio 100

Int.	Compuesto	Datos	MP
104	*N*-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)piperidin-4-il]-4-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida 	^{1}H-RMN: 1.43 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.06 (s a, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.32 (dd, 5H), 7.59 (d, 1H), 11.62 (s, 1H).	Intermedio 101
105	*N*-[(3*S*,4*R*)-3-(Benciloxi)piperidin-4-il]-4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida 	^{1}H-RMN: 1.64 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.27 (d, 1H), 4.19 (s a, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.54 (d, 1H).	Intermedio 102

Intermedio 106

4-(Benciloxi)-3-oxobutanoato de etilo

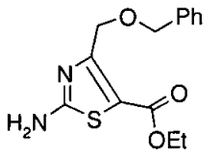


Se suspendió hidruro sódico (145 g, 6.06 mol) en tetrahidrofurano (3.0 L). Se añadieron alcohol bencílico (328 g, 3.03 mol) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (500 g, 3.03 mol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar 500 g (69%) de 4-(benciloxi)-3-oxobutanoato de etilo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (t, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.22 (c, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.38 (m, 5H).

Intermedio 107

2-Amino-4-[(benciloxi)metil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

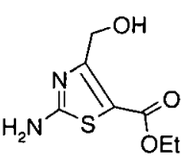


Se disolvió 4-(benciloxi)-3-oxobutanoato de etilo (Intermedio 106, 100 g, 0.42 mol) en acetato de etilo (800 mL), se añadieron resina de intercambio iónico amberlyst 15 (100 g) y *N*-yodo-succinimida (104.4 g, 0.47 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se particionó entre acetato de etilo y agua (1:1), y la capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio y se concetró a sequedad para dar un sólido, que se secó a alto vacío. A este residuo, se añadieron tiourea (48.0 g, 0.63 mol) y metanol (500 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 50 min, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 300 mL). La capa orgánica resultante se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida, se añadió éter dietílico y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. El solido formado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para dar 2-amino-4-[(benciloxi)metil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco, 25 g (20%)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, 3H), 4.19 (c, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.80 (s, 2H).

Intermedio 108

2-Amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

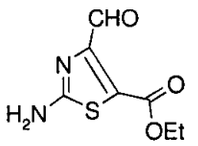


A una solución de anisol de cloruro de aluminio (9.1 g, 68.4 mmol) se le añadió 2-amino-4-[(benciloxi)metil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 107, 2.0 g, 6.84 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió metanol a la mezcla de reacción seguido de la eliminación del solvente al vacío. Se añadió agua helada al residuo resultante y se agitó durante ½ h. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener 2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0.6 g, 47%) como un sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, 3H), 4.14 (c, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 7.74 (s, 2H).

Intermedio 109

2-Amino-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

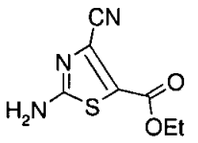


A una solución de 2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 108, 1.0 g, 4.9 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadió dióxido de manganeso (6.5 g, 74.2 mmol) y se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-amino-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0.7 g, 70%) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 4.28 (c, 2H), 8.01 (s, 2H), 10.28 (s, 1H).

Intermedio 110

2-Amino-4-ciano-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



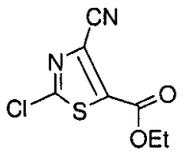
A una solución de 2-amino-4-formil-1,3-tiazole-5-carboxilato de etilo (Intermedio 109, 7.0 g, 35.1 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) se le añadió una solución acuosa de amoniaco (50 mL) y yodo (8.89 g, 35.1 mMmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó

durante 5 h y el sólido formado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar 2-amino-4-ciano-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (3.0 g; 48%) como un sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H), 4.26 (c, 2H), 8.31 (s, 2H).

Intermedio 111

2-Cloro-4-ciano-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

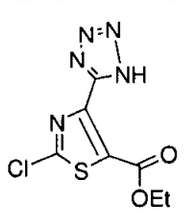


A una suspensión de 2-amino-4-ciano-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 110, 1.0 g, 5.5 mmol) en ácido acético (3 mL) a 0 °C y se añadió HCl (10 mL), nitrito sódico (1.05 g, 15.1 mM) en agua (10 mL) gota a gota. Tras agitar a 0 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de urea (0.6 g, 10.1 mmol) en agua (5 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato sódico sólido y solución aucosa saturada de bicarbonato sódico. El líquido resultante se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 mL) y la capa de acetato de etilo combinado se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seco con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-4-ciano-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0.6 g, 60%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, 3H), 4.47 (c, 2H).

Intermedio 112

2-Cloro-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de 2-cloro-4-ciano-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 111, 8.0 g, 37.1 mmol) en dioxano (300 mL) se le añadió azido-trimetilsilano (21.2 g, 185.1 mmol) y

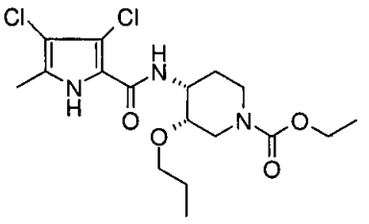
óxido de dimetilestaño (0.6 g, 3.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y se concentró a presión reducida. De la purificación por HPLC preparativa se obtuvo 2-cloro-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, 3.0 g (31%) .
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (t, 3H), 4.27 (c, 2H)

Intermedio 113
(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de etilo

Se separó el 4-amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de etilo racémico (WO2006087543) por HPLC quiral (Chiralpak AD 5X50 cm, 20u, 85% de hexano, 15% de etanol:metanol (1:1), 0.1 % de dietilamina) para dar el producto deseado.

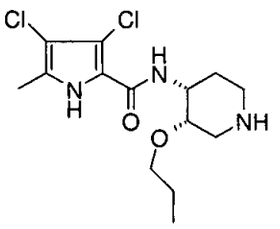
Intermedio 114

El siguiente intermedio se sintetizó mediante un método análogo al Intermedio 62 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP
114	(3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de etilo 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.86 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.50-1.52 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.95 (m, 3H), 3.29 (s a, 1H), 4.01-4.02 (c, 2H), 4.12-4.23 (m, 4H).	Intermedio 113 y ácido etil-(3*S*,4*R*)-3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (WO2006087543)

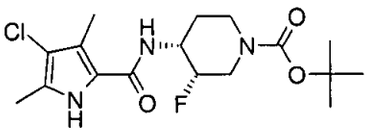
Intermedio 115

El siguiente intermedio se sintetizó mediante un método análogo al Intermedio 64 a partir del material de partida (MP) que se indica en la siguiente tabla.

Int.	Compuesto	Datos	MP
115	3,4-Dicloro-5-metil-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-propoxipiperidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida 	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0.88 (t, 3H), 1.51-1.52 (c, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.81-2.84 (m, 1H), 3.02-3.03 (d, 1H), 3.05-3.06 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.34 (s a, 1H), 3.49 (c, 2H), 4.06 (s a, 1H), 7.05 (d, 1H).	Intermedio 114

Intermedio 116

(3*S*,4*R*)-4-{[(4-Cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

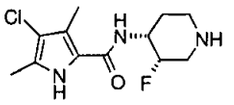


En un matraz de fondo redondo de 100 mL se introdujeron el ácido 4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (WO 2006087543,1.5 g, 8.64 mmol), HATU (3.94 g, 10.37 mmol) y DIEA (3.32 ml, 19.01 mmol) en DCM (43.2 ml) para dar una solución marrón. A esta se le añadió 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S, 4R)-*tert*-butilo (WO 2006087543, 1.886 g, 8.64 mmol) y la mezcla se dejó agitar a t. a. durante la noche. Posteriormente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (2 mL) y se añadió agua para precipitar el producto. El sólido obtenido de esta forma se filtró, se lavó con agua y posteriormente hexano, y se secó al vacío para dar el compuesto del título (3.00 g).

MS (ES$^+$-55): 318 para $C_{13}H_{17}ClFN_3O_3$ (M-55)

Intermedio 117

4-Cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

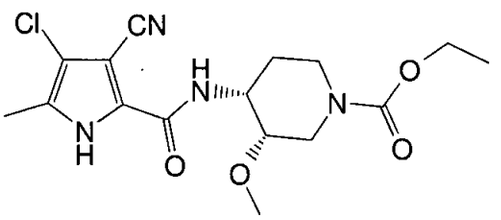


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se introdujeron (3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 116, 3.0 g, 8.02 mmol) en HCl 4N en dioxano (20.06 ml, 80.25 mmol) para dar una solución amarilla que se calentó a 55 °C durante 6.5 h. Se confirmó el final de la reacción por TLC y LCMS. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadió metanol (15 ml) al residuo, posteriormente la mezcla se evaporó a sequedad. Se añadió agua (15 ml) al residuo y la mezcla se neutralizó con NaOH al 14% hasta pH~7.0. El sólido que precipitó se secó al vacío para dar 4-cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il]-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1.212 g).

MS (ES^+): 274 para $C_{12}H_{17}ClFN_3O$

Intermedio 118

(3*S*,4*R*)-4-{[(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo



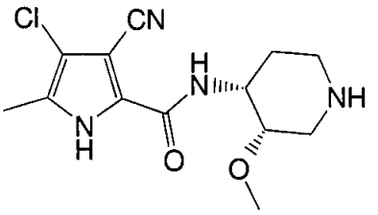
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el ácido 4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (WO 2006087543,540 mg, 2.93 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se añadieron DIEA (2.55 ml, 14.63 mmol) y HATU (1335 mg, 3.51 mmol), y se agitó durante 5 minutos y posteriormente se añadió 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato ((1R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metanosulfonato de (3S, 4R)-etilo (WO2006087543, 1271 mg, 2.93 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante la noche a t. a. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS el cual detectó el final de la reacción tras agitar la mezcla de reacción durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío para dar (3*S*,4*R*)-4-

{[(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo (1000 mg).

MS (ES^+): 369 para $C_{16}H_{21}ClN_4O_4$

Intermedio 119

4-Cloro-3-ciano-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il]-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

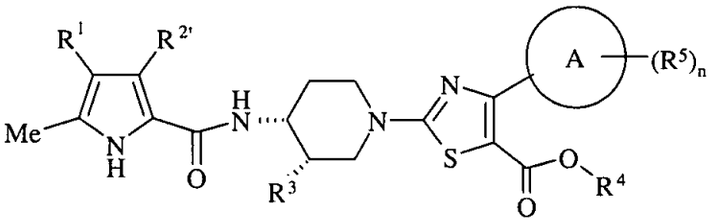


En un matraz de fondo redondo de 250 mL se disolvió 4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de (3*S*, 4*R*)-etilo (Intermedio 118, 1 g, 2.71 mmol) en EtOH (10 mL). Posteriormente, se añadió NaOH (solución 10 M) (1.084 g, 27.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 2 días. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se añadió agua helada (25 ml) y la mezcla se neutralizó con HCl 6N (pH 7), se sometió a ultrasonidos y el sólido precipitado se filtró y se secó a alto vacío para dar el producto como un sólido marrón pálido (0.650 g).

MS (ES^+): 297 para $C_{13}H_{17}ClN_4O_2$

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula **(Ia)**:



(Ia)

R^{1} es cloro o ciano;

R$^{2'}$ es hidrógeno, cloro, ciano o metilo;

R^{3} es fluoro, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, aliloxi y benciloxi;

R^{4} es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El **anillo A** es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{6}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto –N=, dicho nitrógeno puede formar un compuesto cuaternario con un grupo metilo;

R^{5} es un sustituyente de un carbono y se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, sulfo, formilo, ureido, hidroxiiminometilo, *N*-hidroxiformamido, hidrazinocarbonilo, *N*-hidroxietanimidoílo, amino(hidroxiimino)metilo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alcanoiloxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino, C_{1-4}alcanoilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo, *N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo, *N'*-(C_{1-4}alquil)ureido, *N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$ureido, *N*-(C_{1-4}alquil)-*N*-(C_{1-4}alcoxi)carbamoílo, C_{1-4}alquilS(O)$_a$ donde a es 0-2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, C_{1-4}alcoxicarbonilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)sulfamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$sulfamoílo, C_{1-4}alquilsulfonilamino, C_{1-4}alquilsulfonilaminocarbonilo, *N'*-(C_{1-4}alquil)hidrazinocarbonilo, *N',N'*-(C_{1-4}alquil)$_2$hidrazinocarbonilo, carbociclil-R^{7}- o heterociclil-R^{8}-; donde R^{5} puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{9}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{10};

n es 0, 1, 2 ó 3;

R^9 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, C_{1-4}alquilo, C_{2-4}alquenilo, C_{2-4}alquinilo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alcanoiloxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino, C_{1-4}alcanoilamino, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo, C_{1-4}alquilS(O)$_a$ donde a es 0-2, C_{1-4}alcoxicarbonilo, *N*-(C_{1-4}alquil)sulfamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$sulfamoílo, C_{1-4}alquilsulfonilamino, C_{1-4}alcoxicarbonilamino, carbociclil-R^{11}- o heterociclil-R^{12}-; donde R^9 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más R^{13}; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{14};

R^6, **R^{10}** y **R^{14}** se seleccionan independientemente entre C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcanoílo, C_{1-4}alquilsulfonilo, C_{1-4}alcoxicarbonilo, carbamoílo, *N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, *N,N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; donde R^6, R^{10} y R^{14} pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^7, **R^8**, **R^{11}** y **R^{12}** se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{15})-, -C(O)-, -N(R^{16})C(O)-, -C(O)N(R^{17})-, -S(O)$_p$-, -SO_2N(R^{18})- o -N(R^{19})SO_2-; donde R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-4}alquilo y p es 0-2;

R^{13} y **R^{20}** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, etenilo, etinilo, metoxi, etoxi, 2-trimetilsililetoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoílo, *N*-etilcarbamoílo, *N,N*-dimetilcarbamoílo, *N,N*-dietilcarbamoílo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoílo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoílo, *N*-etilsulfamoílo, *N,N*-dimetilsulfamoílo, *N,N*-dietilsulfamoílo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoílo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo A es heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto –N=, dicho nitrógeno puede formar un compuesto cuaternario con un grupo metilo; donde:

R^6 es C_{1-4}alquilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20}; y

R^{20} se selecciona entre metoxi o etoxi.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde el anillo A es piridilo, 2*H*-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo; donde

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20}; y

R^{20} se selecciona entre metoxi o etoxi.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde el anillo A es 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo, 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo, 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3-dimetilimidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 2*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 2-piridilo, benzotiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, tiazol-2-ilo o tiazol-4-ilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde el anillo A es 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo.

6. El compuesto de la reivindicación 4, donde el anillo A es pirimidin-2-ilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo A es un carbociclilo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde n es 0.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde n es 1, 2 ó 3 y R^5 se selecciona del grupo conformado por amino, *N*-metilamino, *N,N*-dimetilamino, metilo y metoxi.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el anillo A, R^5 y n forman juntos 1*H*-imidazol-2-ilo, 2,6-bis(dimetilamino)pirimidin-4-ilo, 2-piridilo, 2*H*-pirazol-3-ilo, pirimidin-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-dimetilaminotiazol-4-ilo, 2-metilaminotiazol-4-ilo, 1,3-dimetilimidazol-2-ilo, 1,4,5-trimetilimidazol-2-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, benzotiazol-2-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo, 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo, 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^1 es cloro.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R^1 es ciano.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde $R^{2'}$ es hidrógeno.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde $R^{2'}$ es cloro.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^3 se selecciona entre fluoro, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, aliloxi y benciloxi.

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde R^3 es metoxi.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^4 es hidrógeno.

19. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 es cloro o ciano;

$R^{2'}$ es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo;

El anillo A es piridilo, 2*H*-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, benzotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo donde dicho imidazolilo o 1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un nitrógeno por un grupo seleccionado de R^6; y donde si dicho imidazolilo puede formar un compuesto cuaternario en un resto –N= con un grupo metilo;

R^6 es metilo o etilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono por un grupo seleccionado de R^{20};

R^{20} se selecciona entre metoxi o etoxi;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, *N*-(C_{1-4}alquil)amino o *N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino; y

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 es cloro o ciano;

$R^{2'}$ es hidrógeno o cloro;

R^3 es fluoro o metoxi;

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo;

El anillo A es 1-(2-metoxietil)imidazol-2-ilo, 1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-ilo, 1-(metoximetil)imidazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3-dimetilimidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 2*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 2-piridilo, benzotiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, tiazol-2-ilo o tiazol-4-ilo;

R^5 es un sustituyente en el carbono y se selecciona entre amino, metilo, metoxi, metilamio o dimetilamino;

n es 0-2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

21. El compuesto de la reivindicación 1, donde:
R^1 y $R^{2'}$ son cloro;
R^3 es metoxi;
R^4 es hidrógeno;
El anillo A es 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilo o pirimidin-2-ilo;
n es 0;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

22. Un compuesto seleccionado del grupo conformado por:
Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-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-pirimidin-4-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)-2,4'-bi-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-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-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-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-4-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-fluoropiperidin-1-il)-2,4'-bi-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-piridin-2-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-fluoropiperidin-1-il)-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico;
Ácido bis(dimetilamino)pirimidin-4-il-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 bis(dimetilamino)pirimidin-4-il-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-(4,6-dimetoxipirimidin-2-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-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico;

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

Ácido 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-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-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-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-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-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-(1*H*-imidazol-2-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-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-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-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-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-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico;

Trifluoroacetato de 2-[5-carboxi-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-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io;

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*H*-pirazol-5-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-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-pirazol-5-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-[1-(2-metoximetil)-1*H*-imidazol-2-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-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoximetil)-1*H*-imidazol-2-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-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-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-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-{[(4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-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-(1,4,5-trimetil-1*H*-imidazol-2-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)-4,4'-bi-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)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-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)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-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-fluoropiperidin-1-il)-4,4'-bi-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-fluoropiperidin-1-il)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-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-fluoropiperidin-1-il)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-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-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-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-(1-metil-1*H*-imidazol-4-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-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-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-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2'-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2'-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2,4'-bi-1,3-tiazol-5'-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

4-[2,6-Bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-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-carboxilato de etilo;

4-[2,6-Bis(dimetilamino)pirimidin-4-il]-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-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-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-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pyrrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-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-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(metoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-isoxazol-5-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-isoxazol-5-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(4-Ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-Cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1,4,5-trimetil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2'-Amino-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2'-Amino-2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2'-(metilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-2'-(dimetilamino)-4,4'-bi-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3-Cloro-4-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo;

Yoduro de 2-[2-((3*S*,4*R*)-4-{[(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io;

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

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-Dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(pirimidin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tiazol-5-carboxilato de etilo;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-dicloro-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-(4-metoxipiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(pirimidin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(3-fluoropiridin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(5-metilpirazin-2-il)tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-((3*S*,4*R*)-4-(4-Cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamido)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)tiazol-5-carboxílico;

Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirazin-2-iltiazol-5-carboxílico;

Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirazin-2-iltiazol-5-carboxílico;

Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirimidin-4-iltiazol-5-carboxílico;

Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}-4-pirimidin-4-iltiazol-5-carboxílico;

Éster etílico del ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-5-carboxílico;

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

Ácido 2-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fluoropiperidin-1-il}-4-pirazin-2-iltiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il]-4-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-il]-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il]-4-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-carboxílico;

Ácido 2-[(3*S*,4*R*)-4-{[(4-cloro-3-ciano-5-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-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-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

24. Un método para inhibir la ADN girasa bacteriana y/o la topoisomerasa IV bacteriana en un animal de sangre caliente que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25. Un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

26. Un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente que lo necesite, que comprende administrar al animal una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

27. El método de la reivindicación 26, en el que la infección bacteriana se selecciona del grupo conformado por neumonía adquirida en la comunidad, neumonía adquirida en el hospital, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que el animal de sangre caliente es un ser humano.

29. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente.

30. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para usar en la inhibición de la ADN girasa y/o topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente.

31. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que la infección bacteriana se selecciona del grupo conformado por neumonía adquirida en la comunidad, neumonía adquirida en el hospital, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina.

33. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, en el que el animal de sangre caliente es un ser humano.

34. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente.

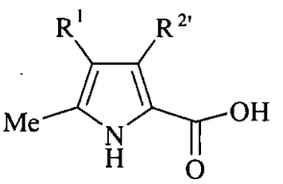
35. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la inhibición de la ADN girasa y/o topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente.

36. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

37. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, neumonía adquirida en el hospital, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina o enterococos resistentes a la vancomicina.

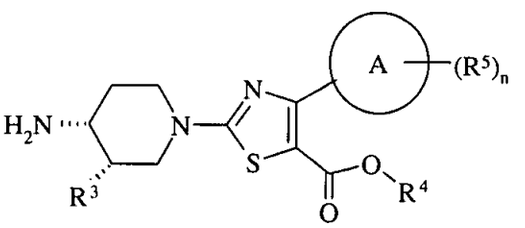
38. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

Proceso a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **(II')**:



(II')

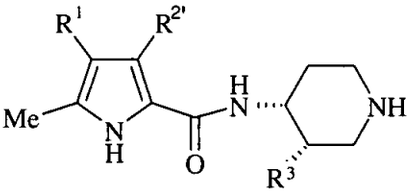
o un derivado de ácido activado de este; con un compuesto de fórmula **(III)**:



(III)

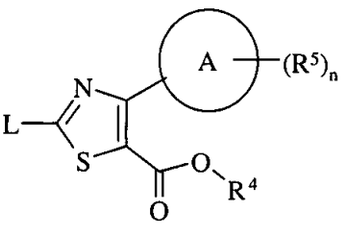
o

Proceso b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **(IV')**:



(IV')

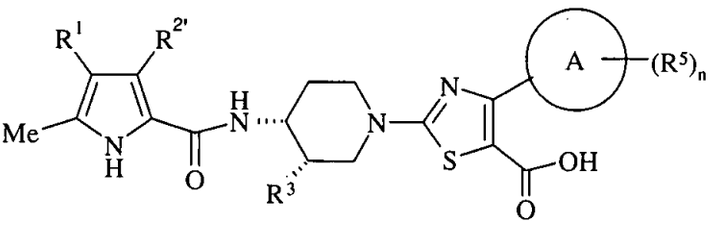
con un compuesto de fórmula **(V)**:



(V)

donde L es un grupo saliente; o

Process c) preparar un compuesto de fórmula **(Ia)**, donde R^4 es C_{1-4}alquilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **(Ia)**, que es un compuesto de fórmula **(VI')**:



(VI')

con un compuesto de fórmula **(VII)**:

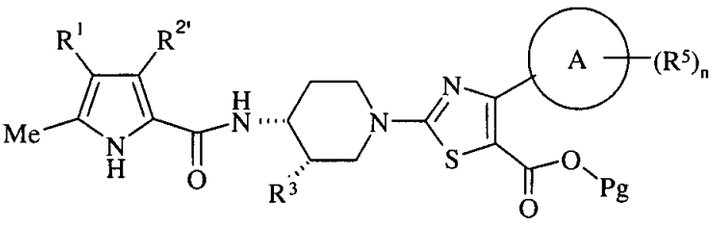
R^{4a}-OH

(VII)

donde R^{4a} es C_{1-4}alquilo;

o

Proceso d) para preparar compuestos de fórmula **(Ia)** donde R^4 es hidrógeno; que comprende desproteger un compuesto de fórmula **(VIII')**:



(VIII')

donde Pg es un grupo protector de ácidos carboxílicos;

y posteriormente, si fuese necesario:

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

ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable; y/o

iv) purificar quiralmente el compuesto de fórmula **(Ia)**.

3 79

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050431

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D417/08

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	WO 2005/026149 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BREEZE ALEXANDER LOUIS [] 24 de marzo de 2005 (2005-03-24) el documento entero ------	1-38
A	WO 2006/087543 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; DANGE) 24 de agosto de 2006 (2006-08-24) el documento entero ------	1-38

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
14 de agosto de 2008	25/08/2008

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional	Funcionario autorizado
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016	Bader, Karl Günther

380

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional Nº: PCT/GB2008/050431

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005026149 A	24-03-2005	AT 373650 T	15-10-2007
		AU 2004272338 A1	24-03-2005
		BR PI0414330 A	07-11-2006
		CA 2538552 A1	24-03-2005
		DE 602004009089 T2	12-06-2008
		EP 1664025 A1	07-06-2006
		ES 2291934 T3	01-03-2008
		HK 1091491 A1	07-03-2008
		IS 8403 A	07-04-2006
		JP 2007505092 T	08-03-2007
		KR 20070026318 A	08-03-2007
		MX PA06002847 A	14-06-2006
		US 2006223801 A1	05-10-2006
		UY 28510 A1	29-04-2005
WO 2006087543 A	24-08-2006	AR 053683 A1	16-05-2007
		AU 2006215399 A1	24-08-2006
		CA 2598423 A1	24-08-2006
		CN 101163693 A	16-04-2008
		EP 1853586 A1	14-11-2007
		JP 2007326882 A	20-12-2007
		JP 2007326883 A	20-12-2007
		JP 2008024715 A	07-02-2008
		JP 4058106 B2	05-03-2008
		JP 2008500321 T	10-01-2008
		KR 20070113233 A	28-11-2007
		UY 29384 A1	02-10-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/026149 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BREEZE ALEXANDER LOUIS [). 24 March 2005 (2005-03-24) the whole document	1-38
A	WO 2006/087543 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; DANGE) 24 August 2006 (2006-08-24) the whole document	1-38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 August 2008	25/08/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/050431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005026149 A	24-03-2005	AT 373650 T	15-10-2007
		AU 2004272338 A1	24-03-2005
		BR PI0414330 A	07-11-2006
		CA 2538552 A1	24-03-2005
		DE 602004009089 T2	12-06-2008
		EP 1664025 A1	07-06-2006
		ES 2291934 T3	01-03-2008
		HK 1091491 A1	07-03-2008
		IS 8403 A	07-04-2006
		JP 2007505092 T	08-03-2007
		KR 20070026318 A	08-03-2007
		MX PA06002847 A	14-06-2006
		US 2006223801 A1	05-10-2006
		UY 28510 A1	29-04-2005
WO 2006087543 A	24-08-2006	AR 053683 A1	16-05-2007
		AU 2006215399 A1	24-08-2006
		CA 2598423 A1	24-08-2006
		CN 101163693 A	16-04-2008
		EP 1853586 A1	14-11-2007
		JP 2007326882 A	20-12-2007
		JP 2007326883 A	20-12-2007
		JP 2008024715 A	07-02-2008
		JP 4058106 B2	05-03-2008
		JP 2008500321 T	10-01-2008
		KR 20070113233 A	28-11-2007
		UY 29384 A1	02-10-2006

383

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-001889- -00000-0000

Fecha: 2010-01-08 16:56:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 382

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que p[illegible] solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

384

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 001889
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050431
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 1 2 7 1

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

'99 ENE. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

386

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 001889
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050431
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	01272

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 ENE. 2011.
adpa11