

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092755 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.19(22) Дата подачи заявки
2019.05.16

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 207/48 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 1807966.5; 1905174.7

(32) 2018.05.16; 2019.04.11

(33) GB

(86) PCT/GB2019/051349

(87) WO 2019/220125 2019.11.21

(71) Заявитель:
ИНФЕКС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

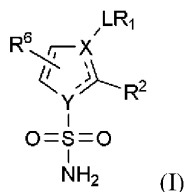
(72) Изобретатель:

Уилкинсон Эндрю, Купер Иан, Орр
Дэвид, Финлэйсон Джонатан, Бант
Адам (GB), Эппелквист Пия, Вальберг
Ханс, Уонгсел Фредрик (SE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединению формулы (I) и способам лечения с применением соединений. Соединения по изобретению могут применяться в сочетании с антибактериальными агентами для лечения бактериальных инфекций. Более конкретно, соединения формулы (I) могут применяться в сочетании с классом антибактериальных агентов, известных как карбапенемы. Новые соединения настоящего изобретения являются ферментными ингибиторами, и более конкретно, являются ингибиторами металло-β-лактамазы.



A1

202092755

202092755

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565489EA/042

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к соединениям, которые могут применяться для лечения бактериальных инфекций в сочетании с другими антибактериальными агентами, и более конкретно, в сочетании с классом антибактериальных агентов, известных как карбапенемы. Новые соединения в соответствии с настоящим изобретением являются ферментными ингибиторами, и более конкретно, ингибиторами металло- β -лактамазы.

Ежегодно по всей Европе более 4 миллионов человек заражаются бактериальной инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, что приводит к ~37000 смертей (Public Health England). Растущая распространенность бактерий с множественной лекарственной устойчивостью ухудшила результаты пациентов, увеличила продолжительность пребывания в больнице и вызвала необходимость использования «крайней меры» и потенциально токсичных противомикробных препаратов, таких как колистин и полимиксин В. По оценкам, к 2050 году, без вмешательства, резистентные к антибиотикам бактерии будут вызывать смерть более 10 миллионов человек каждый год, что эквивалентно экономическому бремени в 100 триллионов долларов США.

В клинике, устойчивые к антибиотикам грамотрицательные патогены вызывают различные инфекции, включая пневмонию, инфекции кровотока, инфекции в области хирургического вмешательства, инфекции кожи и мягких тканей и инфекции мочевыводящих путей. Существуют ограниченные варианты эффективного лечения этих микроорганизмов, и эмпирическая антибактериальная терапия часто оказывается неэффективной у пациентов, инфицированных грамотрицательными микроорганизмами из группы патогенов ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*).

В феврале 2017 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала приоритетный список бактериальных патогенов, чтобы помочь государствам-членам сосредоточить исследования и разработки на наиболее нуждающихся областях. Из этих бактерий ВОЗ отнесла следующие грамотрицательные организмы к числу наиболее приоритетных: устойчивые к карбапенему *A. baumannii*; устойчивый к карбапенему *P. aeruginosa*; устойчивые к карбапенему и вырабатывающие БЛРС *Enterobacteriaceae* (включая *K. pneumoniae* и *E. coli*). Следовательно, устойчивые к карбапенему грамотрицательные бактерии были определены как критическая неудовлетворенная медицинская потребность. Механизм действия β -лактамов, таких как карбапенемы, включает ковалентное связывание с активным сайтом транспептидаз, которые связывают пептидогликановые цепи клеточной стенки бактерий. Это приводит к ингибированию синтеза клеточной стенки и, в конечном итоге, к гибели клеток. Преимущество карбапенемов заключается в более широком спектре активности по сравнению с большинством других β -лактамов, и до недавнего времени, на их использование не

оказывало существенного влияния развитие устойчивости.

Использование карбапенемов в качестве последней линии защиты от грамотрицательных организмов с множественной лекарственной устойчивостью было поставлено под угрозу из-за появления карбапенемаз из класса металло- β -лактамаз (МБЛ). Эти ферменты связываются с карбапенемами и расщепляют β -лактамовое кольцо, что приводит к дезактивации антибиотиков. Система классификации Амблера делит известные β -лактамазные ферменты на четыре класса в соответствии с аминокислотной последовательностью. В-лактамазы классов А, С и D β -лактамаз расщепляют β -лактамы посредством временного связывания сериновой группы в активном сайте фермента с карбонилем β -лактамового кольца. Это приводит к образованию ацил-фермента и расщеплению β -лактамового кольца. Затем активированная молекула воды деацилирует промежуточный ацил-фермент, гидролизуя связь между серином и карбонилем, высвобождая дезактивированный β -лактам. МБЛ механически и структурно отличны от классов А, С и D серин- β -лактамаз. В этом случае расщепление β -лактамов происходит в одну стадию без образования ковалентного промежуточного соединения. МБЛ координируют молекулы воды и ионы цинка с остатками His, Cys и Asp в их активном сайте, где молекулы воды способствуют нуклеофильной атаке и разрыву связей внутри β -лактамового кольца. Подклассы МБЛ структурно дивергентны, при этом ферменты В1 и В3 содержат два иона цинка в активном сайте и демонстрируют широкий субстратный профиль. Ферменты группы В2 полагаются на единственный ион цинка и гидролизуют только карбапенемы. Клинически, МБЛ класса В1, включая NDM, VIM и IMP, наиболее распространены и часто идентифицируются в составе мобильных генетических элементов.

Существующие ранее ингибиторы серин- β -лактамазы (эффективные против β -лактамаз класса А, С и некоторых β -лактамаз класса D по АМБЛ) успешно восстановили активность многочисленных β -лактамов. Ингибиторы связываются с активным сайтом фермента, временно или постоянно, с высоким сродством, эффективно превосходя связывание β -лактамов. Продаваемые на рынок сочетания ингибиторов β -лактама/ β -лактамаз включают амоксициллин и клавулановую кислоту (Ко-амоксиклав) и цефтазидим и авибактам (Avycaz). В настоящее время нет ингибиторов металло- β -лактамаз (ИМБЛ) в клинической разработке или клинически доступных, что указывает на коммерческий потенциал ИМБЛ широкого спектра, которые восстанавливают активность карбапенемов.

Первым карбапенемом, использованным в клинической практике, был имипенем для лечения сложных микробных инфекций. Недостатком имипенема является его гидролиз в почках млекопитающих дегидропептидазой I (DHPI), что требует совместного составления с ингибитором дегидропептидазы циластатином. Последующие итерации карбапенема, включая меропенем, невосприимчивы к гидролизу DHPI из-за наличия метильной группы в положении 1- β карбапенемовой группы. Меропенем менее эффективен, чем имипенем, в отношении грамположительных патогенов, но обладает

повышенной эффективностью в отношении грамотрицательных организмов и широко применяется в клинике. Чтобы бороться с устойчивостью к карбапенемам, мы обнаружили ряд соединений, которые ингибируют ферменты металло- β -лактамазы. Эти соединения значительно улучшают эффективность меропенема против устойчивых к лекарствам бактерий, при совместном введении с меропенемом. Изобретение конкретно относится к этим соединениям и к сочетаниям этих соединений с карбапенемом, таким как меропенем. Изобретение также относится к способам использования указанных соединений и к фармацевтическим составам, содержащим указанные соединения.

Предполагается, что другие одобренные карбапенемы также могут получить пользу от совместного составления с соединениями по изобретению. Другие одобренные в настоящее время карбапенемы включают: эртапенем, дорипенем, панипенем, биапенем и тебипенем.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

До сравнительно недавнего времени бактериальные инфекции были одной из самых частых причин смерти, уродства и инвалидности. В 19 веке был разработан ряд классов антибиотиков, что означает, что успешное лечение бактериальных инфекций стало рутинным. Однако устойчивость микробов к антибиотикам становится серьезной проблемой, и многие считают, что это станет одной из самых серьезных проблем для здоровья человека. Действительно, у некоторых бактериальных патогенов уже стала обычным явлением множественная лекарственная устойчивость.

Самой большой неудовлетворенной потребностью в медицине является нехватка эффективных средств лечения грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Поэтому открытие новых антибиотиков, которые активны против патогенов, внесенных в список ВОЗ, вызывающих серьезную озабоченность, или лекарственных средств, которые обходят существующие механизмы бактериальной устойчивости, имеет важное значение.

В WO2015/112441 описан ряд новых ингибиторов металло- β -лактамазы и их применение, которые предназначены для снижения бактериальной резистентности к β -лактамовым антибиотикам. Соединения представляют собой ряд замещенных 1Н- и 2Н-тетразол-5-илфенилсульфонамидов.

В US2016/0272601 также описан ряд новых соединений и их применение с качестве ингибиторов металло- β -лактамазы для применения в сочетании с β -лактамовыми антибиотиками. Соединениями из этого раскрытия являются производные тиазол-4-карбоновой кислоты.

В WO2017/093727 описан другой ряд соединений, которые являются ингибиторами металло- β -лактамаз и могут применяться в лечении бактериальных инфекций. Типовыми соединениями из этого раскрытия является ряд замещенных 1Н-индолов.

Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление соединений, которые могут предотвращать или замедлять нежелательный метаболизм β -лактамов, таких как карбапенемы, и в частности меропенем. Другой целью

является предоставление составов карбапенема, например меропенема, с соединением по изобретению, которое является активным против грамотрицательных бактерий, включая устойчивые к антибиотикам организмы. Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление соединений, которые могут быть включены в составы, которые активны против бактериальных штаммов, устойчивых к одному или нескольким другим антибиотикам. Несмотря на наличие множества различных антибиотиков, известных в данной области, для множества различных инфекций, по-прежнему существует потребность в разработке антибиотиков, которые могут обеспечить эффективное лечение надежным образом. Кроме того, остается потребность в лекарственных средствах, которые могут избежать или уменьшить побочные эффекты, связанные с известными антибиотиками. Еще одной целью некоторых вариантов осуществления является обеспечение лечения, которое избирательно эффективно в выбранном интересующем месте. Другой целью некоторых вариантов осуществления является разработка лекарственных средств с подходящим фармакокинетическим профилем и продолжительностью действия после дозирования.

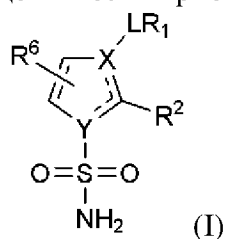
Настоящее изобретение направлено на преодоление недостатков известных карбапенемов. Настоящее изобретение также направлено на повышение эффективности существующих карбапенемов, таких как меропенем. В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение направлено на обеспечение соединения, которое может восстанавливать или продлевать активность антибиотиков (особенно карбапенемов) против устойчивых к антибиотикам бактериальных штаммов. Также целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является повышение антибиотической эффективности антибиотика против штаммов бактерий, имеющих широкий спектр ферментов металло- β -лактамазы, например некоторых или всех из VIM, NDM и IMP.

Целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление новых составов антибиотиков, которые активны против устойчивых штаммов грамотрицательных бактерий. Еще одной целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение составов антибиотиков, в которых метаболизированный фрагмент или фрагменты лекарственного средства после абсорбции являются ВПБ (в целом признаны безопасными). Еще одной целью изобретения является предоставление пролекарств, которые не зависят от вида и/или которые снижают вариабельность у разных пациентов из-за различий в метаболизме. Другой целью изобретения является предоставление пролекарств, которые способны преодолевать пищевой эффект в том смысле, что их можно вводить пациентам после еды или натощак без необходимости тщательного контроля режима дозирования относительно времени приема пищи.

Новые соединения настоящего изобретения удовлетворяют некоторым или всем вышеперечисленным целям.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте, в изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:

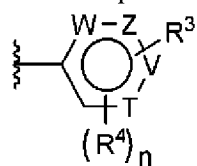


где

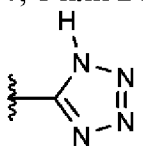
один из X и Y является N и другой является C;

L является линкерной группой, выбранной из $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b-$, в которой Q выбирают из группы, включающей: O, NH, SO₂, C=C и C≡C или Q отсутствует;

R¹ выбирают из кольца:



в котором: (a) все T, V, W и Z являются C, или (b) T является C и один или два из V, W и Z являются N и оставшиеся из них являются C, или (c) T отсутствует и один из V, W и Z является C и остальные два являются N; или R¹ является моно- или бициклическим кольцом, замещенным одной R³ группой и 0, 1 или 2 R⁴ группами;

R² является -C(O)OH, -C(O)OM или ; где M является катионом 1 группы;

R³ либо отсутствует, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: H, галоген, CN, оксо, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, $-(CH_2)_d$ -арил, $-(CH_2)_d$ -гетероарил, $-(CH_2)_e$ -гетероцикл, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -SO₂R⁵, -SO₂N(R⁵)₂, -NHSO₂R⁷, -NHCOR⁵, -CON(R⁵)₂ и -COR⁵, где каждый из вышеуказанных заместителей, отличных от H, сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, -N(R⁵)₂, -OH, -C(=O)C₁₋₆ алкил, -SO₂N(C₁₋₆ алкил)₂, $-(CH_2)_h$ OR⁵, C₁₋₆алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил и C₃₋₈ циклоалкенил;

R⁴ и R⁵ независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, галоген, -OH, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₈ циклоалкенил, $-(CH_2)_f$ -арил, $-(CH_2)_d$ -гетероарил, $-(CH_2)_g$ -гетероцикл; где каждый из R⁴ и R⁵ сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, -NH₂, -N(C₁₋₄алкил)₂, -OH, -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHC(=O)OC₁₋₆ алкил и -C(=O)OC₁₋₆ алкил;

R^6 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил;

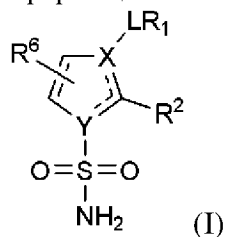
R^7 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкиламин, C_{3-8} циклоалкил и арил и 5-10-членный гетероарил;

a, b, d, e, f, g и h независимо выбирают как целые числа из 0-3;

и n является целым числом, выбранным из 0-2; и

----- представляет одинарную или двойную связь, которая требуется для удовлетворения требований валентности.

В вариантах осуществления, в изобретении представлено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль:

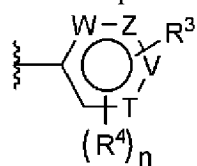


где

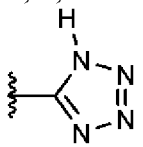
один из X и Y является N и другой является C;

L является линкерной группой, выбранной из $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b-$, в которой, Q выбирают из группы, включающей: O, NH, SO_2 , $C=C$ и $C\equiv C$ или Q отсутствует;

R^1 выбирают из кольца:



в которой: (a) все T, V, W и Z являются C, или (b) T является C и один или два из V, W и Z являются N и оставшийся из них является C, или (c) T отсутствует и один из V, W и Z является C и другие два являются N; или R^1 является моно- или бициклическим кольцом, замещенным одним R^3 группой и 0, 1, или 2 R^4 группами;

R^2 является $-C(O)OH$, $-C(O)OM$ или ; где M является катионом 1 группы;

R^3 либо отсутствует, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: H, галоген, CN, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, $-(CH_2)_d$ -арил, $-(CH_2)_d$ -гетероарил, $-(CH_2)_e$ -гетероцикл, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-NHCO_2R^7$, $-NHCOR^5$, $-CON(R^5)_2$ и $-COR^5$, где каждый из вышеуказанных заместителей, отличных от H, сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил и C_{3-8} циклоалкенил;

R^4 и R^5 независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, $-(CH_2)_f$ -арил, $-(CH_2)_d$ -гетероарил, $-(CH_2)_g$ -гетероцикл; где каждый из R^4 и R^5 сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-NH_2$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-OH$, $-SO_2N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил;

R^6 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил;

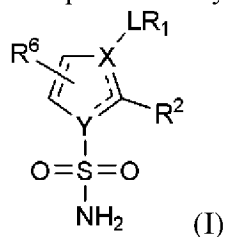
R^7 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил и арил и 5-10-членный гетероарил;

a, b, d, e, f и g независимо выбирают как целые числа из 0-3;

и n является целым числом, выбранным из 0-2; и

----- представляет одинарную или двойную связь, которая требуется для удовлетворения требований валентности.

В вариантах осуществления, в изобретении представлено соединение формулы (I):

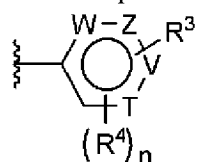


где

один из X и Y является N и другой является C;

L является линкерной группой, выбранной из $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b-$ в которой, Q выбирают из группы, включающей: O, NH, SO_2 , $C=C$ и $C\equiv C$ или Q отсутствует;

R^1 выбирают из кольца:



в которой: (a) все T, V, W и Z являются C, или (b) T является C и один или два из V, W и Z являются N и оставшийся из них является C, или (c) T отсутствует и один из V, W и Z является C и другие два являются N; или R^1 является моно- или бициклическим кольцом, замещенным одним R^3 группой и 0, 1, или 2 R^4 группами;



R^3 либо отсутствует, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: H, галоген, CN, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, $-(CH_2)_d$ -арил, $-(CH_2)_d$ -гетероарил, $-(CH_2)_e$ -гетероцикл, $-N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-NHSO_2R^7$, $-NHCOR^5$, -

$\text{CON}(\text{R}^5)_2$ где каждый из вышеуказанных заместителей, отличных от H, сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил и C_{3-8} циклоалкенил;

R^4 и R^5 независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, $-(\text{CH}_2)_f\text{-арил}$, $-(\text{CH}_2)_d\text{-гетероарил}$, $-(\text{CH}_2)_g\text{-гетероцикл}$; где каждый из R^4 и R^5 сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{ алкил})_2$, $-\text{OH}$ и $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{ алкил})_2$;

R^6 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил;

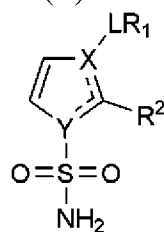
R^7 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил и арил;

a, b, d, e, f и g независимо выбирают как целые числа из 0-3;

и n является целым числом, выбранным из 0-2; и

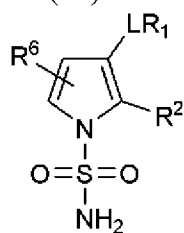
----- представляет одинарную или двойную связь, которая требуется для удовлетворения требований валентности.

В варианте осуществления, соединением формулы (I) является соединение формулы (II):



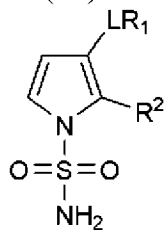
(II), в которой применяют определения, данные выше для формулы (I).

В варианте осуществления, соединением формулы (I) может быть соединение формулы (III):



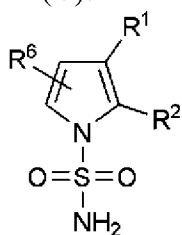
(III), в которой применяют определения, данные выше для формулы (I).

В варианте осуществления, соединением формулы (III) может быть соединение формулы (IV):



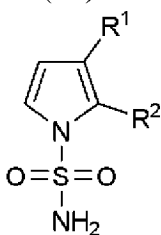
(IV), в которой применяют определения, данные выше для формулы (I).

В варианте осуществления, соединением формулы (I) может быть соединение формулы (V):



(V), в которой применяют определения, данные выше для формулы (I).

В варианте осуществления, соединением формулы (I) может быть соединение формулы (VI):



(VI), в которой применяют определения, данные выше для формулы (I).

Следовательно, в варианте осуществления Y является N и X является C.

В альтернативном варианте, Y является C и X является N.

В варианте осуществления, R¹ является 3-10-членным моно- или бициклическим кольцом. В варианте осуществления, R¹ является моно- или бициклическим кольцом (необязательно, 3-10-членным моно- или бициклическим кольцом, замещенным одной R³ группой и 0, 1 или 2 R⁴ группами. R¹ может быть карбоциклическим или гетероциклическим моно- или бициклическим кольцом. R³ группа и или каждая R⁴ группа, если присутствует, замещены на атомах кольца в моноциклической или бициклической кольцевой системе, где позволяют аспекты валентности. Как должно быть понятно специалисту в данной области техники, бициклическое кольцо может быть конденсированной кольцевой системой. Предпочтительными конденсированными кольцевыми системами являются [6,5] и [6,6] конденсированные системы колец. Они могут быть ароматическими, частично насыщенными или полностью насыщенными. Предпочтительные моноциклические кольцевые системы содержат 5 или 6 атомов в кольце.

Следовательно, R¹ может быть ароматической, частично насыщенной или полностью насыщенной кольцевой системой, где кольцевую систему выбирают из: [6,5] конденсированной кольцевой системы; [6,6] конденсированной кольцевой системы; 3-членного кольца; 4-членного кольца; 5-членного кольца или 6-членного кольца.

Следовательно, R¹ может быть ароматической, частично насыщенной или полностью насыщенной кольцевой системой, где кольцевую систему выбирают из: [6,5] конденсированной кольцевой системы; [6,6] конденсированной кольцевой системы; 5-членного кольца или 6-членного кольца. Более того, следовательно, R¹ может быть

ароматической, частично насыщенной или полностью насыщенной кольцевой системой, где кольцевую систему выбирают из: [6,5] карбоциклической или гетероциклической конденсированной кольцевой системы; [6,6] карбоциклической или гетероциклической конденсированной кольцевой системы; 3-членного карбоциклического кольца; 4-членного карбоциклического или гетероциклического кольца; 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного кольца.

Если R^1 является 6-членным кольцом, R^3 заместитель, если присутствует, предпочтительно находится в положении пара по отношению к месту его присоединения в соединении формулы (I).

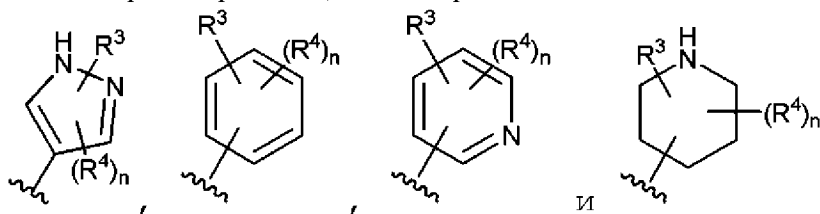
В варианте осуществления, R^1 является ароматической кольцевой системой. В одном варианте, R^1 является конденсированной бициклической ароматической кольцевой системой. R^1 также может быть моноциклической ароматической кольцевой системой. Ароматическая кольцевая система может быть карбоциклической или гетероциклической. В определенных случаях, конденсированное бициклическое кольцо является частично ароматическим с тем смысле, что только одно из двух колец является ароматическим. В некоторых вариантах, R^1 является конденсированной бициклической кольцевой системой, которая является частично ароматической.

R^1 может быть 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 6-членный арил, 10-членный гетероарил, 6-членный циклоалкил, 6-членный гетероциклоалкенил, 6-членный гетероциклоалкил, 5-членный циклоалкил, 3-членный циклоалкил или 4-членный гетероциклоалкил.

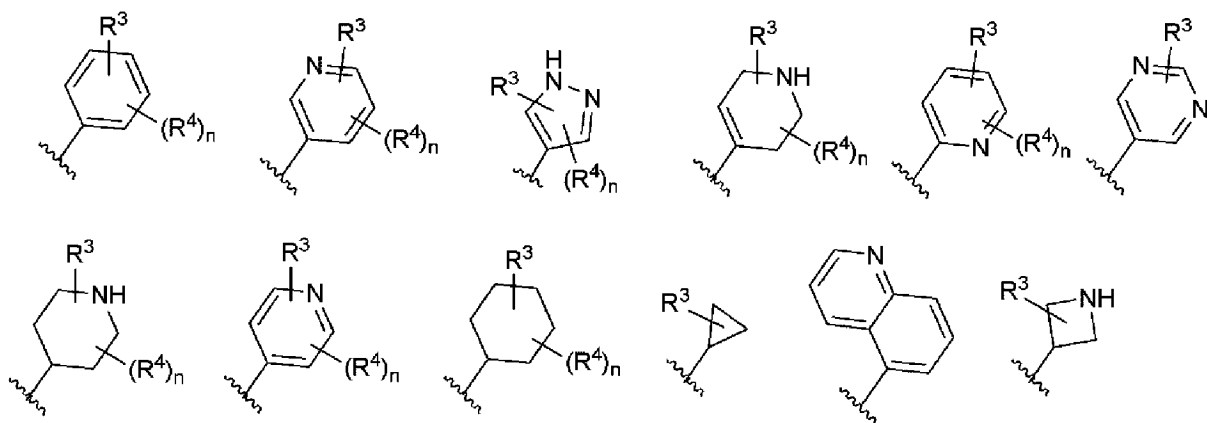
Замещенные или незамещенные хинолины, изохинолины, тетрагидрохинолины и тетрагидроизохинолины являются примерами таких колец.

В некоторых случаях, бициклическая кольцевая система может содержать два кольца, соединенных вместе одинарной связью.

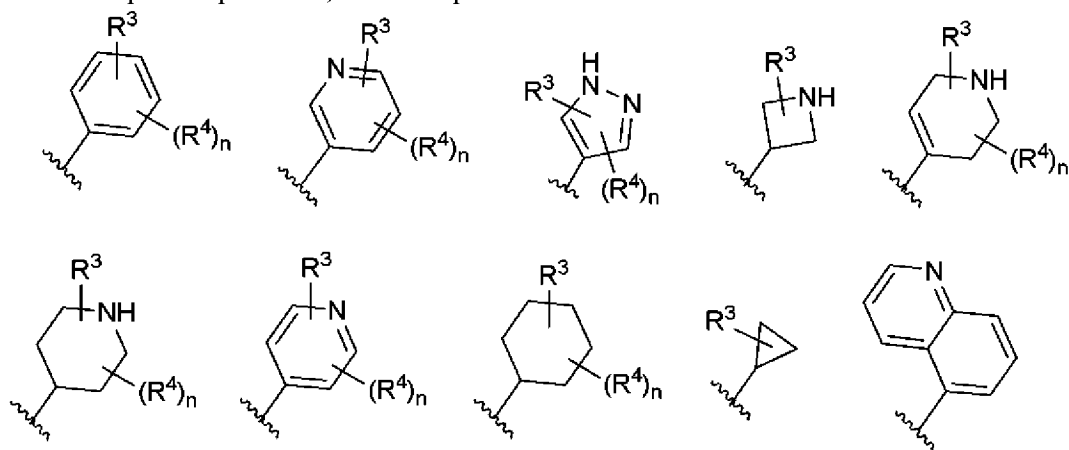
В некоторых вариантах, R^1 выбирают из:



В некоторых вариантах, R^1 выбирают из:



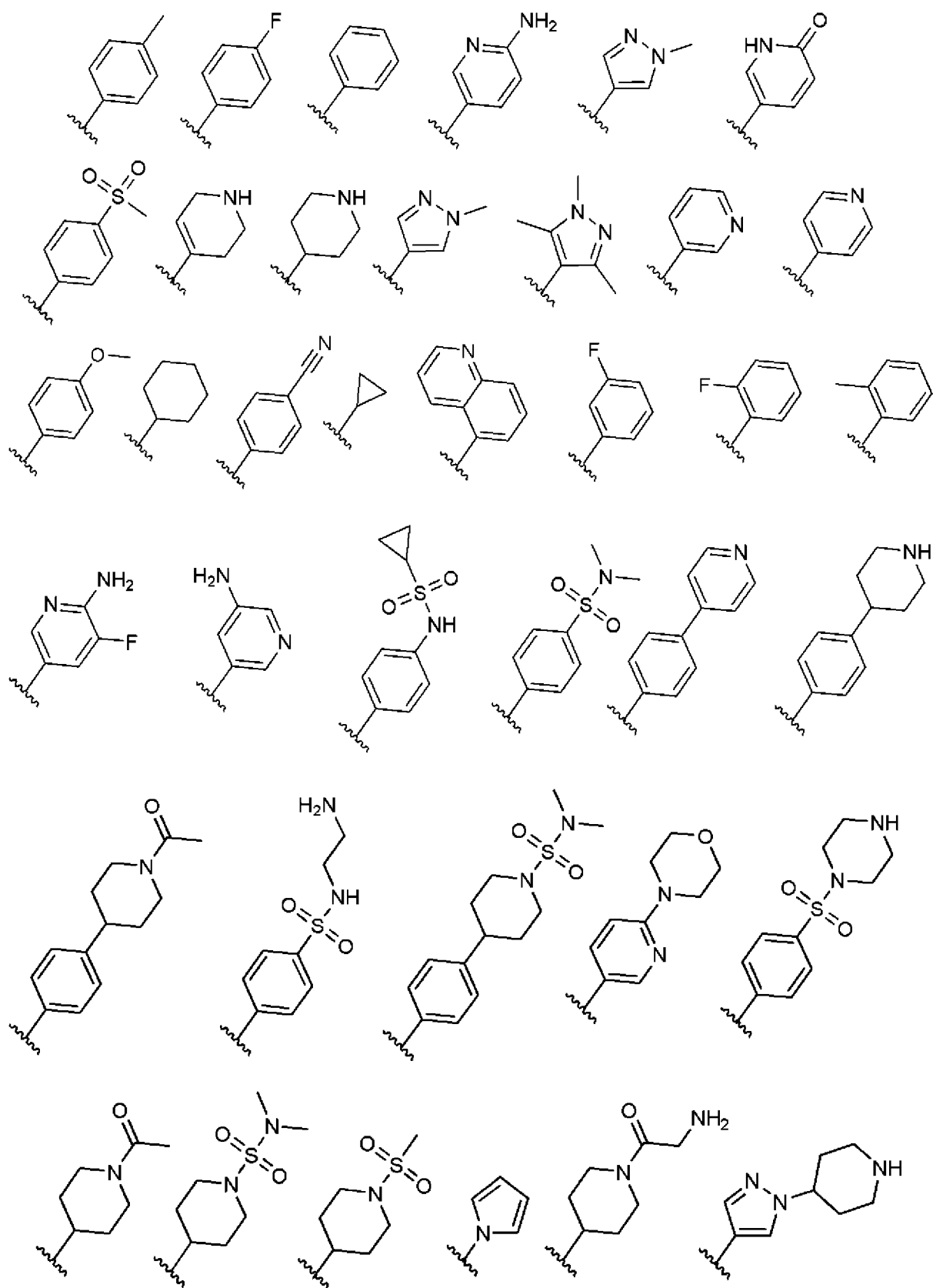
В некоторых вариантах, R^1 выбирают из:

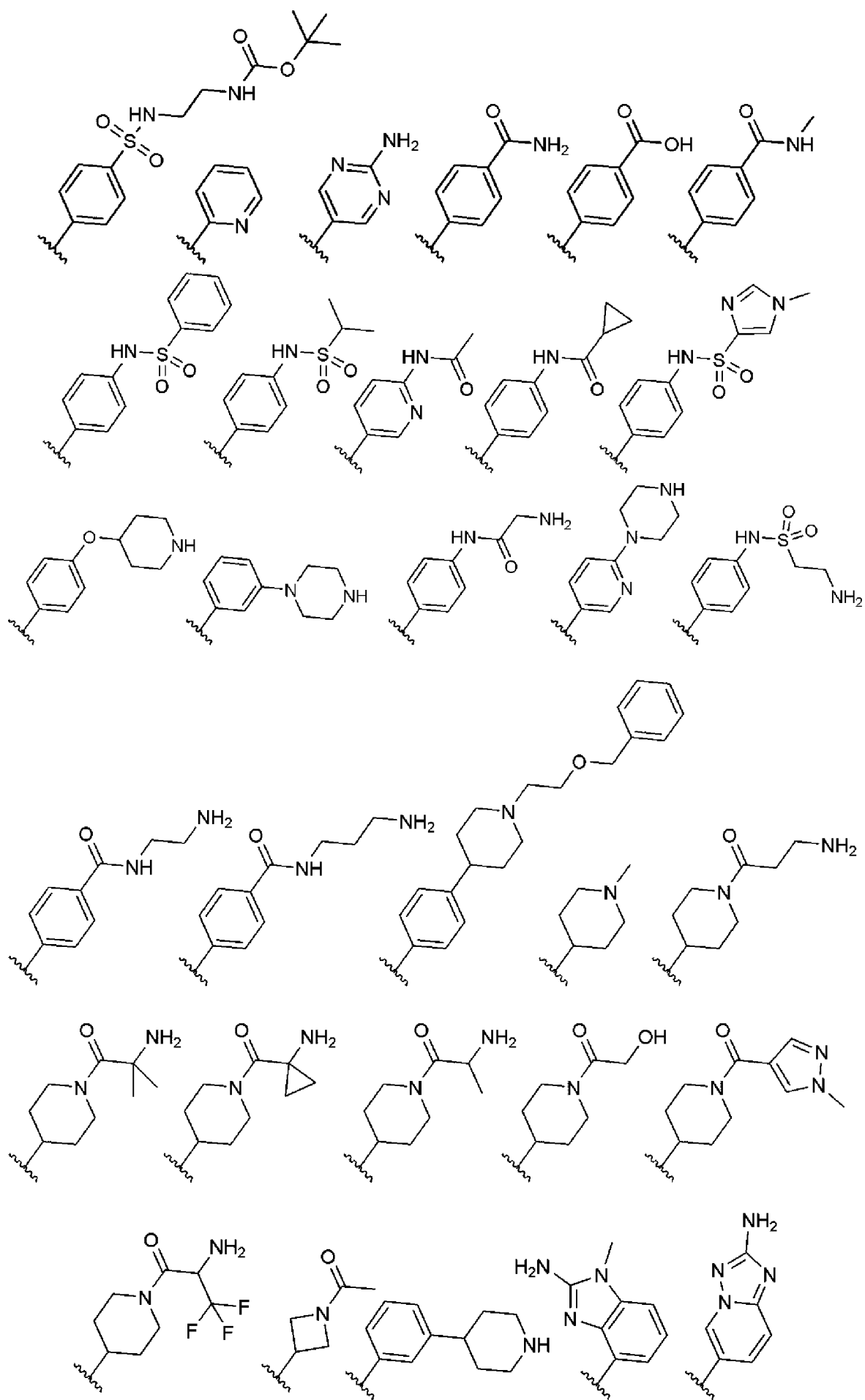


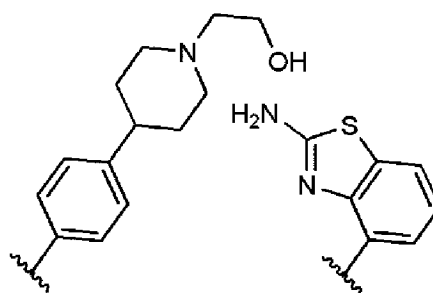
В некоторых вариантах, R^1 является арилом и является предпочтительно замещенным или незамещенным фенилом.

R^1 может быть выбран из: фенила, пиридина, пиразола, циклогексила, хинолина, тетрагидропиридина, пиридиона, цикlopентила, пиперидина, пиримидина и азетидинила.

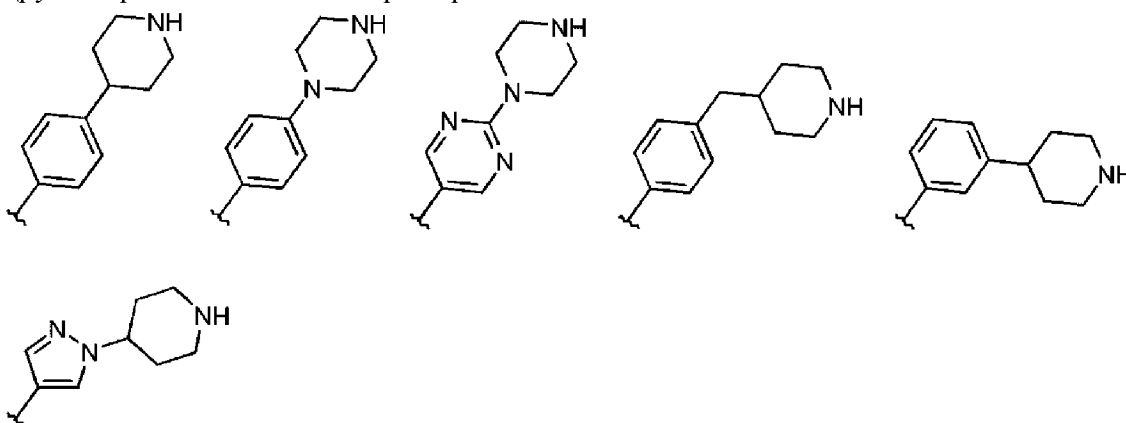
В некоторых вариантах, R^1 выбирают из:



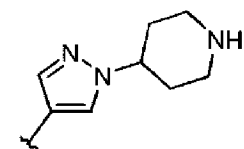




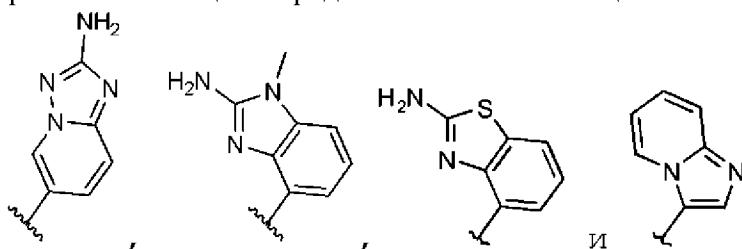
Другие предпочтительные примеры R^1 включают:



и

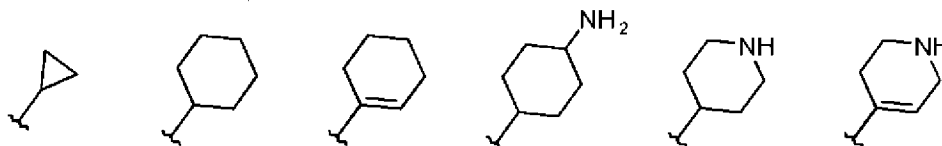


Где R^1 является бициклическим кольцом, кольцо может быть бициклическим гетероарильным кольцом. Предпочтительные кольца включают:

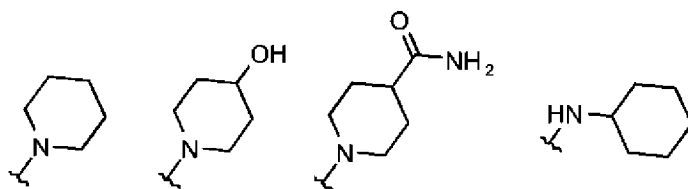


В альтернативном варианте, R^1 является насыщенным или частично насыщенным кольцевой системой. В одном варианте, R^1 является конденсированной бициклической кольцевой системой. Кольцевая система может быть карбоциклической или гетероциклической.

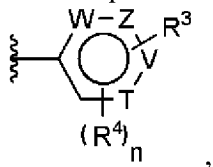
Если R^1 является насыщенным кольцом, кольцо может быть карбоциклическим или гетероциклическим и, следовательно, кольцо может быть связано через углерод или связано через азот с пиррольным скелетом. В случае углерод-связанных колец, предпочтительные кольца включают:



В случае азот-связанных колец, предпочтительные R^1 группы включают:



В альтернативном предпочтительном варианте, R^1 является



в котором все T, V, W и Z являются C и n является 1 или 2.

В альтернативном варианте R^1 , T является C, V является C, W является N и Z является C.

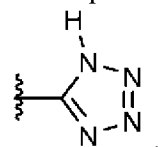
В другом альтернативном варианте R^1 , T является C, V является C, W является C и Z является N.

В другом альтернативном варианте R^1 , T является C, V является N, W является C и Z является C.

В другом предпочтительном варианте R^1 , T отсутствует, V является N, W является C и Z является N.

В варианте осуществления, R^2 является $-C(O)OH$ или $-C(O)OM$. В варианте осуществления, R^2 является $-C(O)OH$. В варианте осуществления, R^2 является $-C(O)OM$.

Альтернативно, R^2 может быть:



В вариантах осуществления R^3 либо отсутствует, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: H, галоген, CN, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, $-(CH_2)_d-C_{6-10}$ арил, $-(CH_2)_d-5-10$ -членный гетероарил, $-(CH_2)_e-3-10$ -членный гетероцикл, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-NH-SO_2R^7$, $-NHCOR^5$, $-CON(R^5)_2$ и $-COR^5$, где каждый из вышеуказанных заместителей, отличных от H, сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-SO_2NC_{1-6}$ алкил, $-(CH_2)_hOR^5$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил и C_{3-8} циклоалкенил.

В вариантах осуществления R^3 либо отсутствует, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: H, галоген, CN, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, $-(CH_2)_d-C_{6-10}$ арил, $-(CH_2)_d-5-10$ -членный гетероарил, $-(CH_2)_e-3-10$ -членный гетероцикл, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-NH-SO_2R^7$, $-NHCOR^5$, $-CON(R^5)_2$ и $-COR^5$ где каждый из

вышеуказанных заместителей, отличных от H, сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-SO_2NC_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил и C_{3-8} циклоалкенил.

В вариантах осуществления R^3 либо отсутствует, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: галоген, CN, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 3-10-членный гетероциклил, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-NHSO_2R^7$ и $-COR^5$ где каждый из вышепредставленных заместителей (предпочтительно, 3-10-членный гетероциклил) сам может быть необязательно замещен, где химически возможно, одной, двумя или тремя группами (предпочтительно, 1 или 2 группами), независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил или $-SO_2N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$.

В вариантах осуществления R^3 либо отсутствуют, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: метил, фтор, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-COOH$, $-C(=O)Me$, $-SO_2Me$, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2NH_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2NHC(=O)O^tBu$, $-C(=O)CH_2NH_2$, $-C(=O)CH_2OH$, $-C(=O)CH_2NH_2$, $-C(=O)(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)C(CH_3)_2NH_2$, $-C(=O)C(\text{циклопропил})NH_2$, $-C(=O)CH(CH_3)NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NH(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_3NH_2$, $-C(=O)$ -пиразолил, $-C(=O)$ -метилпиразолил, $-C(=O)CH(NH_2)CF_3$, $-NHC(=O)Me$, $-NHC(=O)$ -циклопропил, $-NHSO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHSO_2$ -имидазолил, $-NHSO_2$ -фенил, $-NHSO_2$ -изопропил, $-NHSO_2$ -циклопропил, $-CH_2$ -морфолин, пиридин, пиперидин, тетрагидропиридин, пиперазин, $-O$ -пиперидин, пиперидин, замещенный $-SO_2NMe_2$, пиперидин, замещенный $-C(=O)Me$, пиперидин, замещенный $-(CH_2)_2O$ -бензилом, пиперидин, замещенный $-(CH_2)_2OH$, морфолин, $-NHSO_2$ -циклопропил или $-SO_2$ -пиперазин.

В вариантах осуществления R^3 либо отсутствует, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: метил, фтор, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-SO_2Me$, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2NH_2$, $-C(=O)CH_2NH_2$ пиридин, пиперидин, пиперидин, замещенный $-SO_2NMe_2$, пиперидин, замещенный $-C(=O)Me$, морфолин, $-NHSO_2$ -циклопропил или $-SO_2$ -пиперазин.

В варианте осуществления, R^3 является арилом или гетероциклилом. В варианте осуществления, R^3 является C_{6-10} арилом или 5-10-членный гетероциклилом (необязательно, гетероарилом). В одном варианте, R^3 является фенилом. В альтернативном варианте, R^3 является гетероциклилом, т.е. он является гетероциклическим кольцом. Гетероциклическое кольцо может быть замещенным или незамещенным пиридиновым кольцом. В другом варианте, R^3 является замещенным или незамещенным пиперидином.

В вариантах осуществления, R^3 является замещенным или незамещенным фенилом, пиридином или пиразолом. Пиридиновой группой может быть 3-пиридиновая

или 4-пиридинильная группа.

Предпочтительные примеры R^3 выбирают из: $-NH_2$, оксо, метила, $-SO_2Me$, $-SO_2N(Me)_2$ и 4-пиперидинила.

R^4 независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, $-(CH_2)_f-C_{6-10}$ арил, $-(CH_2)_d-5-10$ -членный гетероарил, $-(CH_2)_g-3-10$ -членный гетероциклил; где каждый R^4 сам может быть необязательно замещен, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-NH_2$, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $-OH$, $-SO_2N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ и $-C(=O)Ompet$ -бутил.

В вариантах осуществления, R^4 выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил и замещенный или незамещенный C_{3-8} циклоалкил.

В вариантах осуществления, R^4 выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, галоген, незамещенный C_{1-6} алкил и незамещенный C_{3-8} циклоалкил.

Предпочтительно, R^4 является H, фтор или Me.

R^5 независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, $-OH$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, $-(CH_2)_f-C_{6-10}$ арил, $-(CH_2)_d-5-10$ -членный гетероарил, $-(CH_2)_g-3-10$ -членный гетероциклил; где каждый R^5 сам может быть необязательно замещен, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-NH_2$, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $-OH$, $-SO_2N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $-NHC(=O)Ompet$ -бутил и $-C(=O)Ompet$ -бутил.

R^5 независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, $-OH$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{3-8} циклоалкил; где каждый R^5 сам может быть необязательно замещен, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: $-NH_2$, $-OH$, $-SO_2N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $-NHC(=O)Ompet$ -бутил и $-C(=O)Ompet$ -бутил.

R^5 независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, $-OH$, метил, пропил, метиламин, этиламин, *n*-пропиламин, *изо*-пропиламин, трифторэтиламин, пиперидин, циклопропил, циклопропиламин, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2NHC(=O)Ompet$ -бутил, метилпиразол, пиперазин, пиперазин, замещенный $-C(=O)Ompet$ -бутилом.

В варианте осуществления, R^5 выбирают из группы, включающей: H, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил и замещенный или незамещенный C_{3-8} циклоалкил. Предпочтительно, R^5 является H.

В варианте осуществления, R^6 является H, Me, этил или CF_3 . В варианте осуществления, R^6 является H, Me или CF_3 . В некоторых вариантах R^6 является H.

в других вариантах, R^7 является C_{1-4} алкилом или C_{6-10} арилом или 5-10-членным гетероарилом или C_{1-4} алкиламином или C_{3-8} циклоалкилом. В вариантах осуществления, R^7 является *изо*-пропилом, этиламинциклопропилом, фенилом, метилимидазолилом или пиридилом. В вариантах осуществления R^7 является C_{3-8} циклоалкилом. Необязательно, R^7

является циклопропилом.

В вариантах осуществления, L отсутствует, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$ или $-\text{OCH}_2-$. В вариантах осуществления, L отсутствует. В альтернативных вариантах L является O или NH. В вариантах осуществления, L может быть $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

В вариантах осуществления, a равен 0 или 1. В вариантах осуществления, a равен 0. В вариантах осуществления, b равен 0 или 1. В вариантах осуществления, b равен 0.

В вариантах осуществления, d равен 0 или 1. В вариантах осуществления, d равен 0.

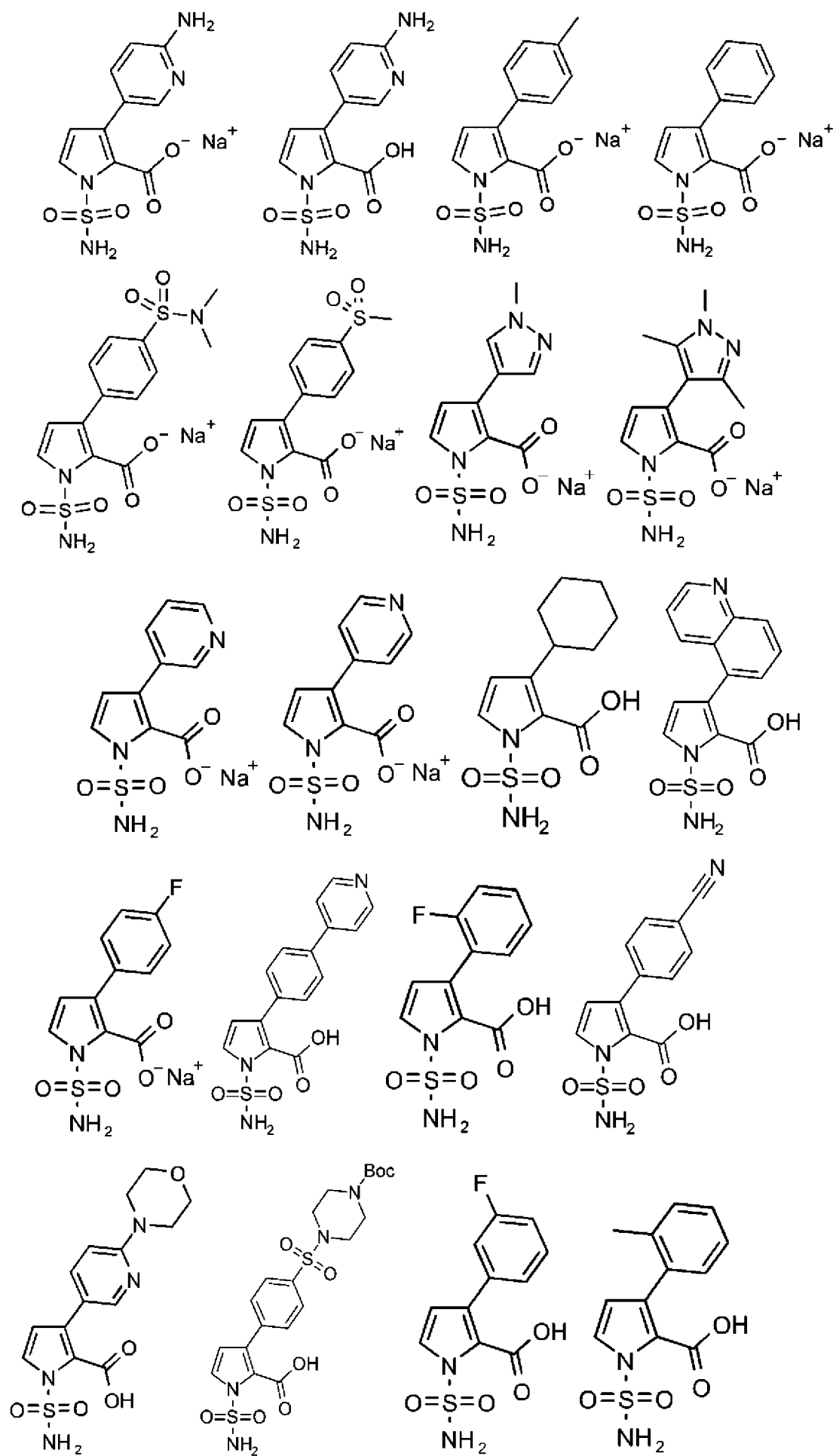
В вариантах осуществления, e равен 0 или 1. В вариантах осуществления, e равен 0. В вариантах осуществления, f равен 0 или 1. В вариантах осуществления, f равен 0. В вариантах осуществления, g равен 0 или 1. В вариантах осуществления, g равен 0.

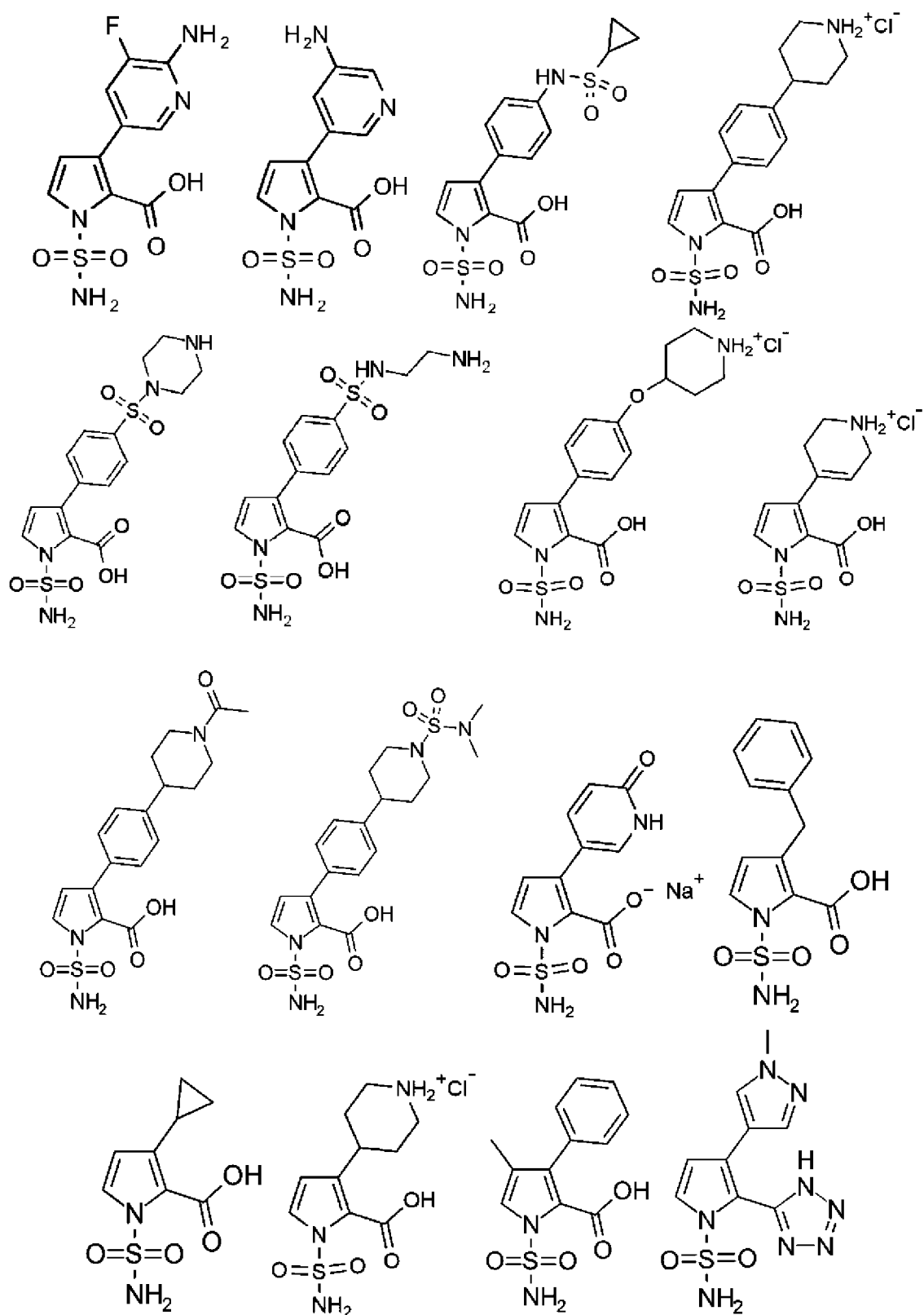
В вариантах осуществления, h равен 0, 1 или 2. В вариантах осуществления, h равен 0. В вариантах осуществления, h равен 1.

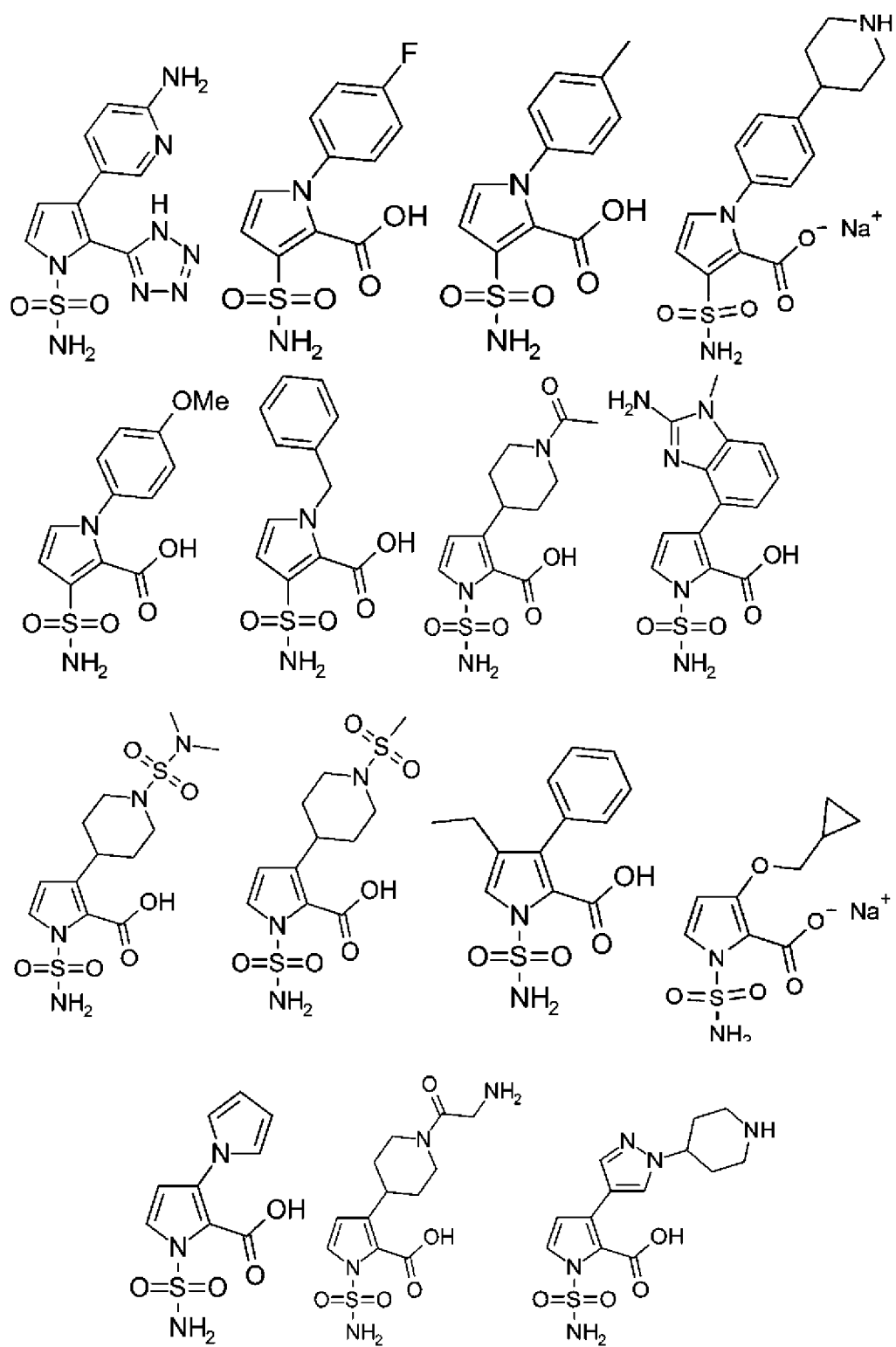
В вариантах осуществления M является Na или K, предпочтительно, Na.

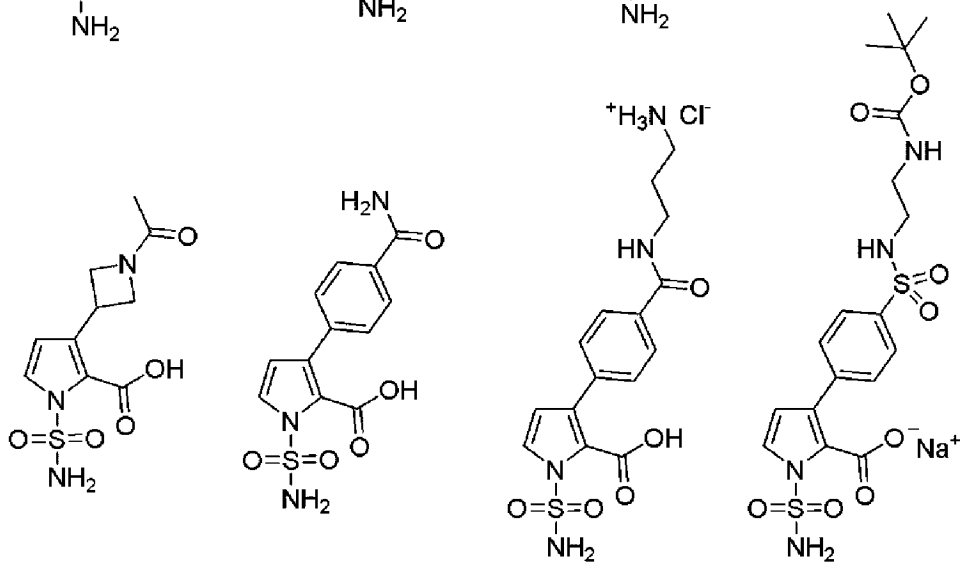
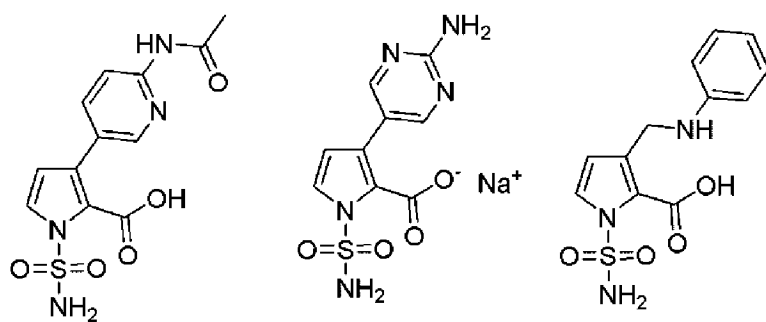
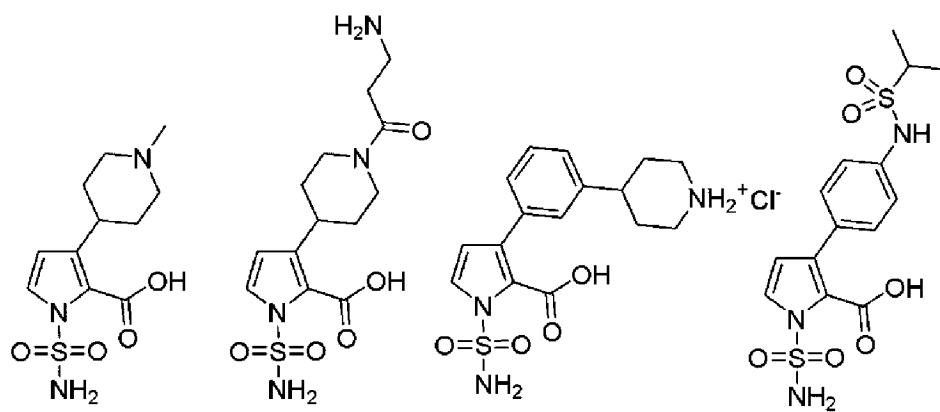
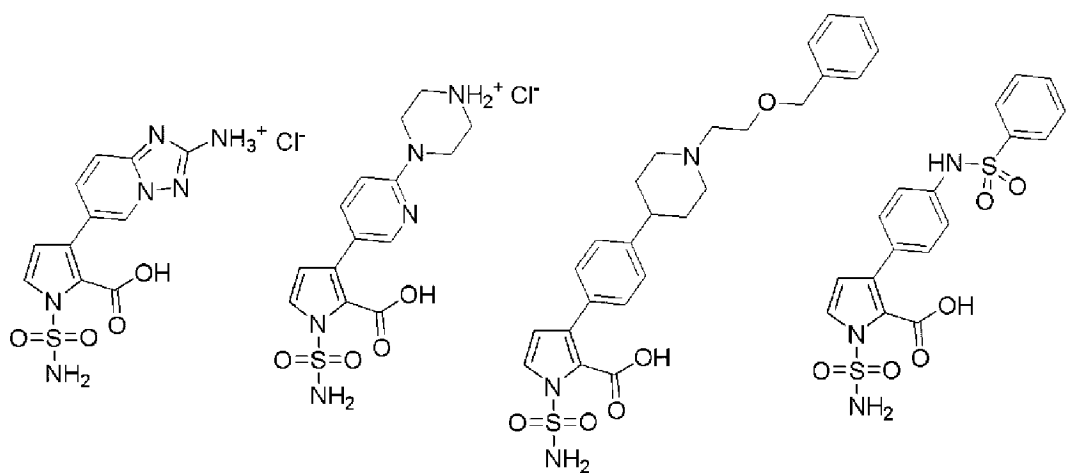
Различные варианты осуществления, описанные выше для различных заместителей, могут применяться независимо друг от друга. Эти варианты осуществления аналогично применяются ко всем другим аспектам изобретения, которые описаны ниже.

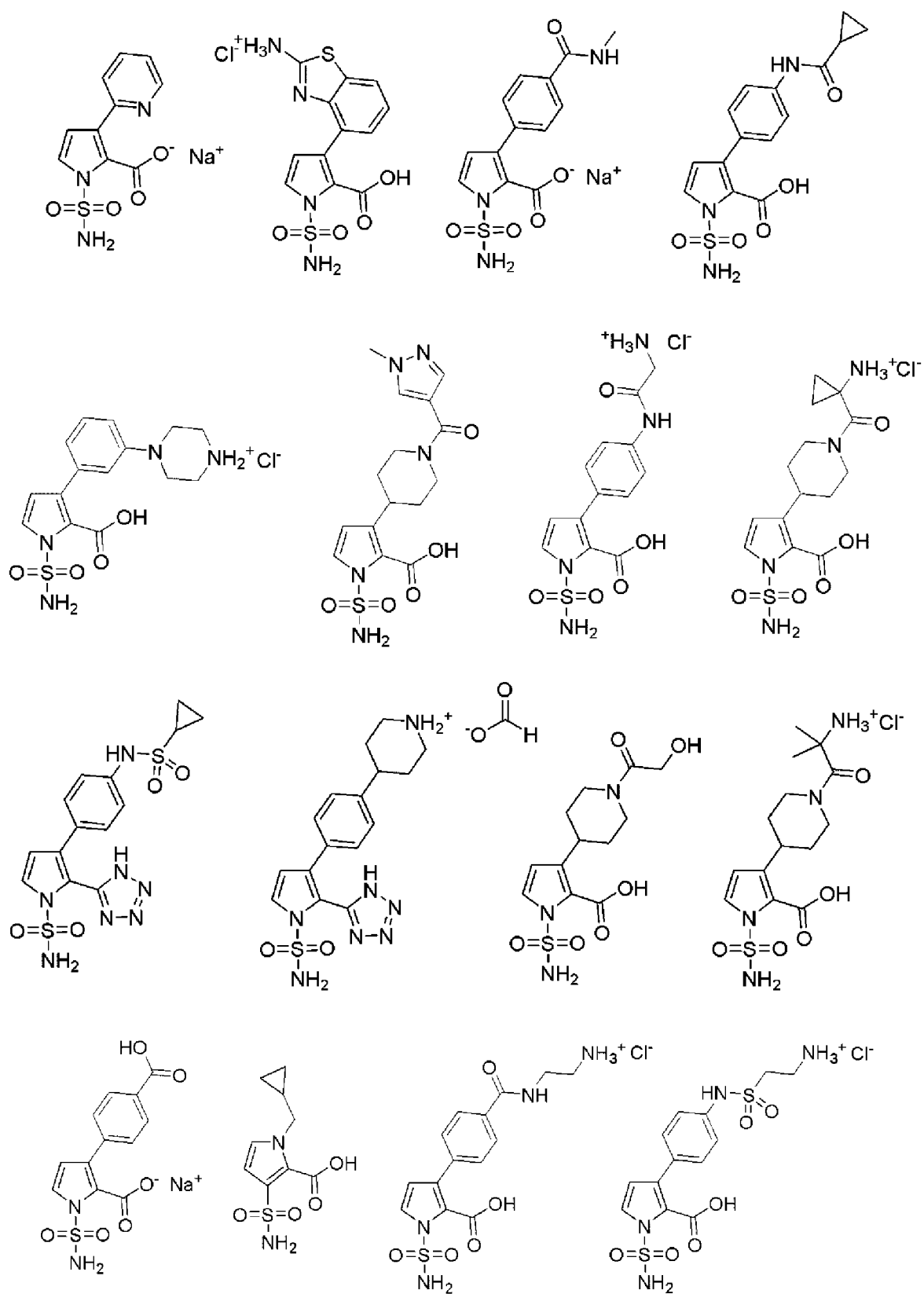
В варианте осуществления настоящего изобретения, соединение формулы (I) может быть соединением, выбранным из:

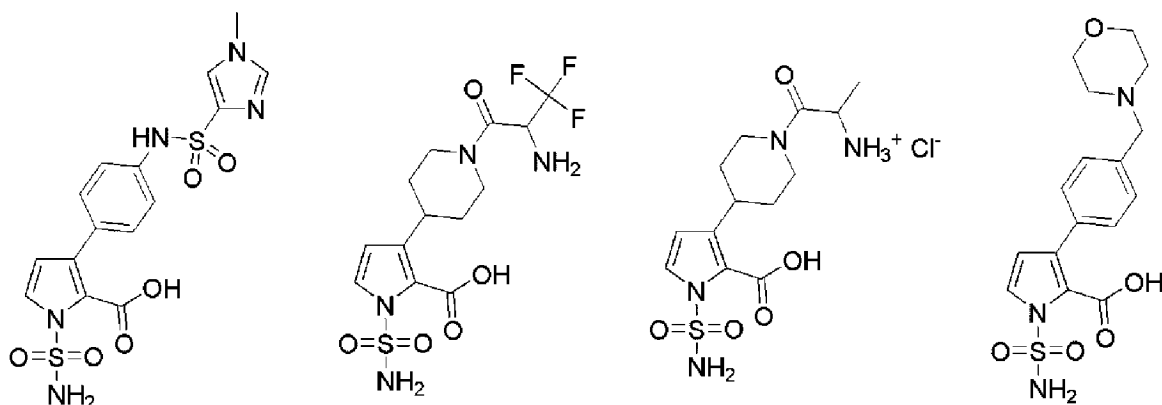






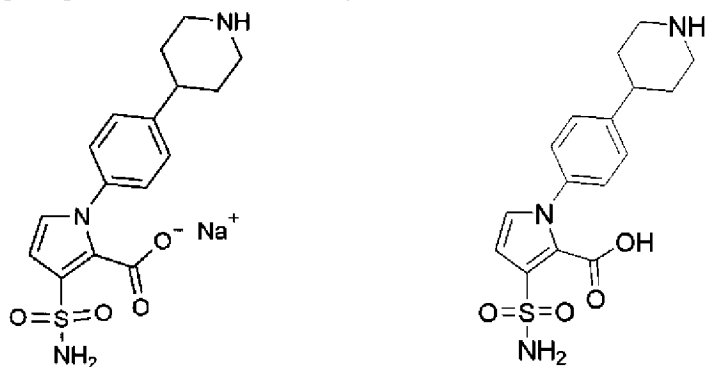






В соответствии с дополнительным аспектом изобретения предоставляется фармацевтическая композиция, которая включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Соединения по настоящему изобретению описаны в настоящей заявке как соединение или соль соединения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединение может быть превращено в соль, и соль может быть превращена в соединение, другими словами, свободную кислоту или свободное основание, соответствующие соли. Следовательно, если раскрыто соединение или раскрыта соль, настоящее изобретение также включает соответствующую форму соли, форму свободной кислоты или форму свободного основания, в зависимости от ситуации. Например, раскрытие нижеприведенной соли также охватывает раскрытие соответствующей свободной кислоты, также показанной ниже. Это применимо ко всем соединениям или солям, раскрытым в данном документе.



Соединения настоящего изобретения являются ингибиторами металло-бета-лактамазы (МБЛ). Как обсуждается выше, многие бактерии развили устойчивость к β -лактовым антибактериальным агентам (БЛА), и одним из основных механизмов устойчивости является гидролиз БЛА посредством МБЛ. Соединения настоящего изобретения решают эту проблему. В частности, ингибирование бактериальных МБЛ соединениями формулы (I) может значительно улучшить активность БЛА, когда одно или более этих соединений вводят с соединением настоящего изобретения.

Бактериальные инфекции, которые могут быть лечены с применением соединений

формулы (I) и композиций, содержащих соединения формулы (I), включают такие, которые вызваны грамотрицательными или грамположительными бактериями. Например, бактериальная инфекция может быть вызвана бактерией из одного или более следующих семейств: *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Neisseria*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Stenotrophomonas*, *Aeromonas*, *Mycobacterium*, *Morganella*, *Yersinia*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Citrobacter*, *Burkholderia*, *Brucella* или *Moraxella*.

Конкретные примеры бактерий, которые поражаются настоящим изобретением, включают бактериальные штаммы в следующих семействах бактерий: *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Klebsiella*.

Бактериальная инфекция, например, может быть вызвана одной или более бактериями, выбранными из *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Klebsiella pneumoniae*.

В одном аспекте настоящего изобретения, настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для использования для ингибирования активности металло-бета-лактамазы.

В другом аспекте, настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват для применения при лечении заболевания или расстройства, в котором задействована активность металло-бета-лактамазы.

В варианте осуществления, соединения настоящего изобретения могут быть для использования в лечении заболевания или расстройства, вызванного аэробной или анаэробной грамположительной или аэробной или анаэробной грамотрицательной бактерией. В варианте осуществления, заболевание или расстройство вызывается вырабатывающей металло-бета-лактамазу грамположительной бактерией.

В варианте осуществления, соединения настоящего изобретения могут быть для использования в лечении заболевания или расстройства, выбранного из: пневмонии, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций кровотока, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

В варианте осуществления, соединения настоящего изобретения могут быть для использования в лечении заболевания или расстройства, выбранного из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

В варианте осуществления, соединения настоящего изобретения могут быть для

использования в лечении заболевания или расстройства, выбранного из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса.

В варианте осуществления, соединения настоящего изобретения могут быть для использования в способе лечения, где соединение вводят в сочетании с одним или более БЛА.

Введение соединения или соединений формулы (I) может проводиться вместе с одним или более БЛА, все которые присутствуют в той же дозированной форме, или может быть так, что один или более БЛА представлены в отдельных дозированных формах и один или более соединений формулы (I) присутствуют в отдельных дозированных формах. В предпочтительных вариантах осуществления, эффективное антибактериальное лечение будет состоять из соединения формулы (I) и БЛА. БЛА предпочтительно является меропенемом. В другом предпочтительном варианте осуществления, соединение формулы (I) вводят совместно с БЛА, которым, предпочтительно, может быть меропенем, в одном составе, т.е. в одной дозированной форме.

Соединения формулы (I) могут быть представлены в дозированных формах, которые подходят для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), или они могут подходить для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий). Другие подходящие дозированные формы также включают те, которые предназначены для введения путем ингаляции (например, в виде тонко измельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонко измельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного или внутримышечного введения или в виде суппозитория для ректального введения). В предпочтительных вариантах осуществления пероральное или внутривенное введение является предпочтительным, наиболее предпочтительно внутривенное введение.

Пероральные дозированные составы могут содержать, вместе с активным соединением, один или несколько из следующих эксципиентов: разбавители, смазывающие вещества, связующие агенты, осушители, подсластители, ароматизаторы, красители, смачивающие вещества и вспенивающие агенты.

Если МБЛ и БЛА представлены в отдельных дозированных формах, они могут вводиться одновременно или последовательно. Обычно, предпочтительно вводить МБЛ, т.е. соединение формулы (I) по настоящему изобретению, и БЛА, т.е. антибактериальное соединение, в одной дозированной форме. Предпочтительно, она является внутривенной

дозированной формой, и более предпочтительно, она является твердой дозированной формой. Таблетки, капсулы и капли особенно предпочтительны.

Процесс контакта клетки или другого биологического материала или образцов, которые содержат бактерии, с соединениями по настоящему изобретению, эффективно означает воздействие на бактерии соединений по настоящему изобретению.

Соединения формулы (I) являются ингибиторами металло-бета-лактамазы, и поэтому в данном изобретении представлен способ ингибирования бактериальной активности металло-бета-лактамазы *in vitro* или *in vivo*. Этот способ включает контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или контакт клетки и фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

Следовательно, в одном аспекте изобретения, представлен способ ингибирования бактериальной активности металло-бета-лактамазы *in vitro* или *in vivo*, где способ включает контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; или контакт клетки с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

Настоящее изобретение также представляет способ для профилактики или лечения бактериальной инфекции у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ содержит введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества сочетания антибактериального агента с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антибактериального агента в сочетании с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

Настоящее изобретение также представляет способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, где указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сочетания антибактериального агента с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антибактериального агента в сочетании с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

В варианте осуществления, настоящее изобретение также представляет способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, вызванного аэробной или анаэробной грамположительной или аэробной или анаэробной грамотрицательной бактерией. В варианте осуществления, заболевание или расстройство вызывается вырабатывающей металло-бета-лактамазу грамположительной бактерией.

В варианте осуществления, настоящее изобретение также представляет способ

лечения заболевания или расстройства, выбранного из: пневмонии, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций кровотока, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

В варианте осуществления, настоящее изобретение также представляет способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

В варианте осуществления, настоящее изобретение также представляет способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса.

В варианте осуществления, антибактериальным агентом является карбапенем. Не ограничивающие примеры карбапенемов включают: меропенем, фаропенем, имипенем, эртапенем, дорипенем, панипенем/бетамипрон и биапенем, а также разупенем, тебипенем, ленапенем и томопенем.

Настоящее изобретение также представляет способ ингибирования бактериальной инфекции, где указанный способ включает контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в сочетании с подходящим антибактериальным агентом. Контакт клетки может происходить *in vitro* или *in vivo*, где *in vivo* контакт является предпочтительным.

Другой аспект изобретения представляет соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, для применения в терапии.

Другой аспект настоящего изобретения представляет соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, для применения в лечении бактериальной инфекции. Лечение может быть терапевтическим или превентивным, т.е. профилактическим. В предпочтительных вариантах осуществления, лечение является терапевтическим; это означает, что лечение снижает общий уровень бактериальной инфекции.

Другой аспект изобретения представляет набор частей, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или

фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и БЛА. Набор может быть представлен вместе с инструкциями для применения в лечении бактериальных инфекций и/или упаковкой, которая обеспечивает объединенную дозу соединения формулы (I) и БЛА.

Химические термины, используемые в описании, имеют общепринятые значения в данной области техники.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин «алкил» включает прямые и разветвленные алкильные группы и их аналоги, содержащие от 1 до 6 атомов углерода. Ссылки на отдельные алкильные группы, такие как «пропил», относятся только к версии с прямой цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как «изопропил», относятся только к версии с разветвленной цепью. Так же, C₄ алкил может быть бутилом с прямой цепью, вторичным бутилом (втор-бутилом) или третичным бутилом (трет-бутилом). В каждом случае термин может иметь любое значение в рамках приведенного выше определения независимо от любого другого использования термина. Тот же комментарий применим к другим терминам, определенным в этой спецификации, которые используются многократно и поэтому независимо выбираются в каждом случае из общего определенного значения.

Чтобы избежать сомнений, термин «C₃₋₈циклоалкил» означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или бицикло[2.2.1]гептил; и термин «C₃₋₈циклоалкенил» означает углеводородное кольцо, содержащее, по меньшей мере, одну двойную связь, например, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил, такой как 3-цилогексен-1-ил, или циклооктенил.

Термин «арил» означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентные, так и двухвалентные соединения. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил и подобные. В конкретном варианте, арилом является фенил.

Гетероциклическое кольцо может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Ароматические гетероциклические соединения обычно называют гетероарильными кольцами.

Термин «гетероциклил», «гетероциклический» или «гетероцикл» означает неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую, конденсированную, мостиковую или спиробициклическую гетероциклическую кольцевую систему(ы). Термин гетероциклил включает как одновалентные, так и двухвалентные соединения. Моноциклические гетероциклические кольца содержат от около 3 до 12 (предпочтительно, от 3 до 7) кольцевых атомов, с от 1 до 5 (предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы, в кольце. Бициклические

гетероциклы содержат от 7 до 17 атомов, предпочтительно от 7 до 12 атомов в кольце. Бициклические гетероциклы содержат от около 7 до около 17 кольцевых атомов, предпочтительно от 7 до 12 кольцевых атомов. Бициклические гетероциклические кольца могут быть конденсированными, спиро- или мостиковыми кольцевыми системами. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил, и замещенные циклические простые эфиры. Гетероциклы, содержащие азот, включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и подобные. Типовые серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2Н-тиопиран и гексагидротиепин. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. Для гетероциклов, содержащих серу, также включены гетероциклы с окисленной серой, содержащие группы SO или SO₂. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как 1,1-диоксид тетрагидротиена и 1,1-диоксид тиоморфолинила. Подходящим значением для гетероциклильной группы, которая несет 1 или 2 оксо (=O) или тиоксо (=S) заместителя, является, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретными гетероциклильными группами являются насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклилы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, например, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, 1,1-диоксид тетрагидротиенила, тиоморфолинил, 1,1-диоксид тиоморфолинила, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Специалисту будет понятно, что любой гетероцикл может быть связан с другой группой через любой подходящий атом, например через атом углерода или азота. Однако ссылка в данном документе на пиперидино или морфолино относится к пиперидин-1-ильному или морфолин-4-ильному кольцу, которое связано через азот кольца.

Под “мостиковыми кольцевыми системами” понимают кольцевые системы, в которых два кольца имеют более чем два общих атома, см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, страницы 131-133, 1992. Примеры мостиковых гетероциклильных кольцевых систем включают аза-бицикло[2.2.1]гептан, 2-оха-5-азабицикло[2.2.1]гептан, аза-бицикло[2.2.2]октан, аза-бицикло[3.2.1]октан и хинуклидин.

Термин «гетероарил» или «гетероароматический» означает ароматическое моно-, би- или полициклическое кольцо, включающее один или несколько (например, от 1 до 4, особенно 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Термин

гетероарил включает одновалентные соединения и двухвалентные соединения. Примеры гетероарильных групп включают моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов в кольце, и чаще, от пяти до десяти членов в кольце. Гетероарильная группа может быть, например, 5- или 6-членным моноциклическим кольцом или 9- или 10-членным бициклическим кольцом, например бициклической структурой, образованной из конденсированных пяти- и шестичленных колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать вплоть до около четырех гетероатомов, обычно выбранных из азота, серы и кислорода. Обычно гетероарильное кольцо будет содержать вплоть до 3 гетероатомов, чаще всего, вплоть до 2, например, один гетероатом. В одном варианте, гетероарильное кольцо содержит, по меньшей мере, один атом азота в кольце. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или, по существу, не основными, как в случае азота индола или пиррола. В общем, количество основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые amino заместители кольца, будет меньше пяти.

Примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3-b]фуранил, 2H-фуоро[3,2-b] пиранил, 5H-пиридо[2,3-d]оксазинил, 1H-пиразоло[4,3-d]оксазолил, 4H-имидазо[4,5-d]тиазолил, пиразино[2,3-d]пиридазинил, имидазо[2,1-b]тиазолил, имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинил. “Гетероарил” также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, где, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим кольцом и одно или несколько других колец являются не ароматическими, насыщенными или частично насыщенными кольцами, при условии, что, по меньшей мере, одно кольцо содержит одно или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензтиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразинил и 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил.

Примеры пятичленных гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил и тетразолил.

Примеры шестичленных гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил.

5- или 6-членные гетероциклические кольца предпочтительны.

Различные функциональные группы и заместители, составляющие соединения формулы I, обычно выбирают так, чтобы молекулярная масса соединения формулы I не превышала 1000. Чаще всего, молекулярная масса соединения будет составлять меньше 900, например, меньше 800, или меньше 700, или меньше 650, или меньше 600. Более предпочтительно, молекулярная масса составляет меньше 550 и, например, составляет 500 или меньше.

Изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли с катионами группы I (например, Na^+), катионами группы II (например, K^+) или соли аммония (например, NH_4^+). Соединения по настоящему изобретению также могут образовывать хлористоводородную соль, фосфатную соль или соли другой неорганической кислоты, когда в соединении по изобретению присутствует основной азот. Соли могут также включать кислотнo-аддитивные и основные соли соединений.

Подходящие кислотнo-аддитивные соли формируют из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцепат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 1,5-нафталиндисульфонат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Подходящие основные соли формируют из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометаминa и цинка. Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например, гемисульфат и гемикальциевые соли. Для обзора подходящих солей см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть получены, например, одним или несколькими из следующих способов:

(i) взаимодействием соединения по настоящему изобретению с желаемой кислотой или основанием;

(ii) удалением кислотной или основной лабильной защитной группы из подходящего предшественника соединения по изобретению или раскрытием кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с применением желаемой кислоты или основания; или

(iii) превращением соли соединения по изобретению в другую взаимодействием с

подходящей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Эти методы обычно проводят в растворе. Образовавшаяся соль может выпадать в осадок и собираться фильтрованием или может быть восстановлена путем выпаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Соединения в соответствии с данным изобретением, т.е. соединения формулы (I), в некоторых обстоятельствах могут существовать во множестве разных таутомерных форм, и ссылки на соединения формулы I включают все такие формы.

Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются расположением атомов, называются «изомерами».

Изомеры, которые различаются расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называются «диастереомерами», и те, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями, называются «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, оно связано с четырьмя разными группами, оно известно как хиральное соединение. Хиральное соединение может существовать в форме одного или обеих его пар энантиомеров (в случае единственного хирального центра). Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описывается правилами R- и S-секвенирования Канна-Ингольда-Прелога. Если в молекуле имеется более одного хирального центра, то количество предполагаемых стереоизомеров равно 2^n , где n равно количеству хиральных центров; единственным исключением является наличие симметрии в молекуле, приводящей к уменьшению числа изомеров с максимального значения 2^n .

Соединения по настоящему изобретению могут обладать одним или более асимметрическими центрами; такие соединения поэтому могут быть получены как отдельные (R)- или (S)-стереоизомеры или их смеси.

Некоторые из соединений по изобретению могут иметь геометрические изомерные центры (E- и Z- изомеры).

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все изомерные формы и их смеси, которые обладают ингибирующей активностью в отношении металло-бета-лактамазы.

Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в “Advanced Organic Chemistry”, 7th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2013).

Соединения формулы I, содержащие аминую функциональную группу, также могут образовывать N-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы I, которое содержит аминую функциональную группу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько аминных функциональных групп, один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-

оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы обработкой соответствующего амина окисляющим агентом, таким как перекись водорода или надкислота (например, пероксикарбоновая кислота); это описано в обычных учебниках, таких как Advanced Organic Chemistry, J. March, упомянутом выше. N-оксиды могут быть получены множеством способов, которые известны специалистам в данной области техники; например, взаимодействием соединения амина с *m*-хлорпероксибензойной кислотой (мХПБК) в растворителе, таком как дихлорметан.

Данное изобретение также охватывает соединения по изобретению, определенные здесь, которые содержат одно или более изотопных замещений. Например, Н может быть в любой изотопной форме, включающей ^1H , $^2\text{H(D)}$ и $^3\text{H(T)}$; С может быть в любой изотопной форме, включающей ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; и О может быть в любой изотопной форме, включающей ^{16}O и ^{18}O ; и подобные. Также, изотопные варианты N, S и P могут быть использованы.

СИНТЕЗ И ПРИМЕРЫ

Следующие ниже соединения представляют собой примеры соединений, которые могут быть синтезированы в соответствии с изобретением. Некоторые из соединений были также протестированы в биологическом анализе, и результаты представлены ниже. Соединения проявляют активность в качестве ингибиторов металло-бета-лактамазы и, таким образом, могут применяться при лечении инфекций, особенно инфекций, устойчивых к антибиотикам.

Общая экспериментальная часть

Реакции с использованием микроволн проводят с применением микроволнового синтезатора Biotage InitiatorTM в герметично закрытых пробирках.

В этом документе используются следующие сокращения:

Bn - бензил

Woc - *трет*-бутилоксикарбонил

Cbz - карбоксибензил

ДХМ - дихлорметан

ДМЭ - 1,2-диметоксиэтан

ДМФ - N, N-диметилформамид

ДМСО - диметилсульфоксид

ГБТУ - гексафторфосфат *N, N, N', N'*-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-ил)урония

Hoveyda-Grubbs Catalyst® 2 поколения - дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](2-изо-пропоксифенилметил)ен)рутений(II)

NMP - 1-метил-2-пирролидинон

Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

SEM - 2-(триметилсилил)этоксиметил

ТФК - трифторуксусная кислота

ТГФ - тетрагидрофуран

XPhos Pd G2 - хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-

бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

Аналитические методы

Все ^1H и ^{19}F ЯМР спектры получают на Bruker AVI 500 с 5 мм QNP. Химические сдвиги выражают в частях на миллион (δ) и относят к растворителю. Константы взаимодействия J выражают в Герцах (Гц).

ЖХ-МС получают на Waters Alliance ZQ (способы А, В, С и Е) или Waters Acquity H-class UPLC (способ D) с применением способов, подробно описанных ниже. Длины волн составляют 254 и 210 нм.

Способ А

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0×50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 6 мкл

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% муравьиная кислота

Время	%А	%В	%С
Исходная	90	5	5
4,0	0	95	5
6,0	0	95	5

Способ В

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0×50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 6 мкл

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% аммиак (водн.)

Время	%А	%В	%С
Исходная	90	5	5
4,0	0	95	5
6,0	0	95	5

Способ С

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0×50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 6 мкл

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% муравьиная кислота

Время	%А	%В	%С
Исходная	95	0	5
2,0	95	0	5
12,0	0	95	5
14,0	0	95	5

Способ D

Колонка: CSH C18, 2,1×100 мм, 1,7 мкм. Скорость потока: 0,6 мл/мин. Объем

впрыска: 5 мкл

Подвижная фаза: А=вода+0,1% муравьиная кислота, В=ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота

Время	%А	%В
Исходная	98	2
0,5	98	2
6,5	2	98
7,5	2	98

Способ Е

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0×50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 6 мкл

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% аммиак (водн.)

Время	%А	%В	%С
Исходная	97,5	0	2,5
3,0	0	95	5
5,0	0	95	5

Препаративную ВЭЖХ хроматографию проводят с применением Waters Auto Lynx Mass Directed Fraction Collector с применением способов, подробно описанных ниже.

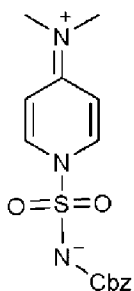
Способ А

Колонка: CSH C18, 30×100 мм, 5 мкм. Скорость потока: 80 мл/мин. Объем впрыска: 2500 мкл. Время хроматографирования: 6,5 минут (интервал градиента ниже), затем 1,25 минут 95% (%В в А).

Подвижная фаза А=вода+0,1% муравьиная кислота, В=ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота

Наименование способа	Интервал градиента (%В в А)
0,60-0,80 мин.	2-12%
0,80-1,00 мин.	5-15%
1,00-1,11 мин.	8-18%
1,22-1,33 мин.	15-25%
1,78-1,90 мин.	40-50%

Промежуточное соединение 1: [(Бензилокси)карбонил]({[4-(диметилиминимил)-1,4-дигидропиридин-1-ил]сульфонил})азанид

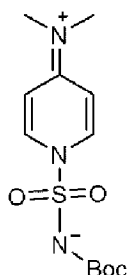


Раствор бензилового спирта (12,0 мл, 116 ммоль) в ДХМ (200 мл) охлаждают до 0°C, затем по каплям добавляют хлорсульфонилоизоцианат (10,0 мл, 115 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 минут, 4-(диметиламино)пиридин (28,0 г, 230 ммоль) добавляют порциями и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Полученную смесь разбавляют ДХМ (200 мл), промывают водой (3×200 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (33,9 г, 96%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44-8,52 (м, 2H), 7,28-7,37 (м, 3H), 7,24-7,27 (м, 2H), 6,93-6,97 (м, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,23 (с, 6H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,54 мин, m/z=336,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2: *трет*-Бутоксикарбонил-[(4-диметилиминиио-1-пиридил)сульфонил]азанид

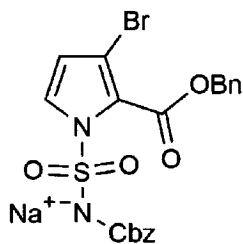


Раствор *трет*-бутилового спирта (4,41 мл, 46,1 ммоль) в ДХМ (100 мл) охлаждают до 0°C, затем по каплям добавляют хлорсульфонилоизоцианат (4,0 мл, 46,1 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 минут, 4-(диметиламино)пиридин (11,3 г, 92,1 ммоль) добавляют порциями, и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Полученную смесь разбавляют ДХМ (100 мл), промывают водой (3×100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (7,32 г, 53%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42-8,48 (м, 2H), 7,03-7,09 (м, 2H), 3,22 (с, 6H), 1,26 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,10 мин, m/z=302,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3: [(Бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1Н-пиррол-1-ил}сульфонил)азанид натрия



Стадия А: Бензил 1-(бензолсульфонил)-3-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Раствор диизопропиламина (11,7 мл, 83,5 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) охлаждают до -78°C , затем по каплям добавляют раствор *n*-бутиллития (2,5 М в гексане, 26,7 мл, 66,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 10 минут, нагревают до -10°C , затем сразу же охлаждают до -78°C . Раствор 1-(бензолсульфонил)-3-бром-1Н-пиррола (15,9 г, 55,6 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) затем добавляют по каплям. После перемешивания при -78°C в течение 1 часа, раствор бензилхлорформиата (14,3 мл, 100 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляют по каплям в течение периода 90 минут, и смесь перемешивают при -78°C в течение еще 1 часа. Реакционную смесь затем гасят добавлением по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл), затем нагревают до комнатной температуры. После разбавления смеси дополнительным насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), продукт экстрагируют в этилацетат (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (2×100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) с получением желаемого продукта в виде оранжевого масла (14,4 г, 62%).

Дополнительный продукт выделяют повторной очисткой смешанных фракций, которые вытекают прямо из первой колонки, хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (5,84 г, 25%).

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,88-7,92 (м, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,56 (д, $J=3,47$ Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,32-7,40 (м, 5H), 6,39-6,42 (м, 1H), 5,27 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=4,03 мин, $m/z=419,9/421,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: Бензил 3-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору бензил 1-(бензолсульфонил)-3-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (20,2 г, 48,1 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) добавляют раствор фторида тетрабутиламмония (1 М в ТГФ, 57,7 мл, 57,7 ммоль) по каплям, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасят добавлением воды (200 мл) и экстрагируют в этилацетат (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (2×200 мл), насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30), затем хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:ДХМ, градиентное элюирование от 90:10 до 0:100), затем хроматографией на

колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:ТГФ, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла, которое отверждается при выстаивании (10,27 г, 76%).

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 9,31 (шс, 1H), 7,45-7,48 (м, 2H), 7,32-7,40 (м, 3H), 6,84 (т, $J=3,15$ Гц, 1H), 6,34 (т, $J=2,84$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,52 мин, $m/z=278,1/280,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

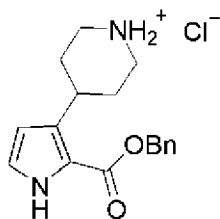
Стадия С: [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанид натрия

Раствор бензил 3-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (10,27 г, 36,7 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) охлаждают до 0°C в атмосфере азота, затем порциями добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 2,20 г, 55,0 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 5 минут, добавляют [(бензилокси)карбонил]({4-(диметилиминимил)-1,4-дигидропиридин-1-ил}сульфонил)азанид (13,5 г, 40,3 ммоль), и реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения до 0°C, реакцию гасят добавлением по каплям воды (100 мл), концентрируют при пониженном давлении для удаления органических растворителей, и экстрагируют в этилацетат (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат:метанол, градиентное элюирование от 50:50:0 до 0:100:0 до 0:90:10) с получением желаемого продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (10,5 г, 56%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,51-7,56 (м, 2H), 7,26-7,35 (м, 9H), 6,18 (д, $J=3,15$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,85 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,31 мин, $m/z=491,0/493,0$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Промежуточное соединение 4: Гидрохлорид бензил-3-(4-пиперидил)-1H-пиррол-2-карбоксилата



Стадия А: *трет*-Бутил 4-(2-бензилоксикарбонил-1H-пиррол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 4-этилпиперидин-1-карбоксилата (422 мкл, 4,78 ммоль) и бензил 2-изоцианоацетата (1,26 г, 7,17 ммоль) в безводном NMP (10 мл) под аргоном добавляют карбонат серебра (132 мг, 478 мкмоль), и реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтруют через Celite®, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), затем этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (2×50 мл), насыщенным раствором

соли (50 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 75:25) с получением желаемого продукта в виде бесцветной камеди (740 мг, 40%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,97 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 5H), 6,85 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,15 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,10-4,20 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 2,60-2,80 (м, 2H), 1,81 (шд, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,50-1,60 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,95$ мин, $m/z=385,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

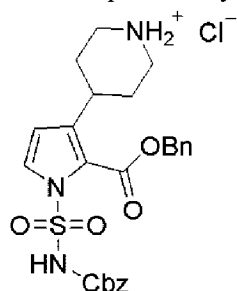
Стадия В: Гидрохлорид бензил-3-(4-пиперидил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата

4М HCl в 1,4-диоксане (4,72 мл, 18,9 ммоль) добавляют к раствору *трет*-бутил 4-(2-бензилоксикарбонил-1Н-пиррол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (850 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (5 мл, с несколькими каплями метанола) при комнатной температуре. Через 18 часов все летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (697 мг, 98%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta=11,73$ (шс, 1H), 8,87 (шс, 1H), 8,71 (шс, 1H), 7,49-7,30 (м, 5H), 6,94 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,10 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,35-3,24 (м, 3H), 2,88-2,75 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,81-1,67 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): $\text{VY}=2,25$ мин, $m/z=285,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 5: Гидрохлорид бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилата



Стадия А: *трет*-Бутил-4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат, натриевая соль

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 2,34 г, 48,9 ммоль) добавляют к ТГФ (50 мл) и охлаждают до -10°C под азотом. После охлаждения, *трет*-бутил 4-(2-бензилоксикарбонил-1Н-пиррол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (6,26 г, 16,3 ммоль), растворенный в ТГФ (30 мл), медленно добавляют к смеси. После завершения добавления, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 минут, затем охлаждают до -10°C . Бензил N-хлорсульфонилкарбамат (4,47 г, 17,9 ммоль) добавляют порциями, сохраняя температуру -10°C . После завершения добавления, смесь перемешивают при -10°C в течение 1 часа, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 1 часа. Реакцию осторожно гасят водой (40 мл) и насыщенным раствором соли (40 мл), экстрагируют этилацетатом (2×150 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают, пока не останется приблизительно 10 мл

этилацетата. Смесь разбавляют диэтиловым эфиром (100 мл) с получением твердого вещества, которое перемешивают в течение 10 минут, затем фильтруют с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (4,6 г, 38%). Его применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,24 мин, $m/z=596,5$ $[M-H]^-$.

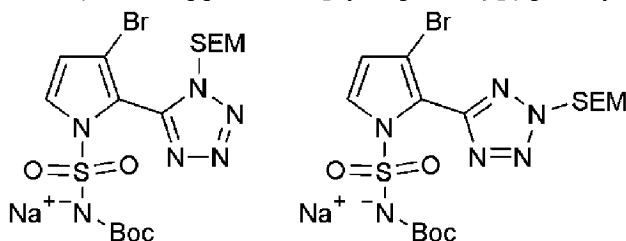
Стадия В: Гидрохлорид бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилата

трет-Бутил-4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат, натриевую соль (4,6 г, 7,70 ммоль) добавляют к 4М HCl в 1,4-диоксане (20 мл) и перемешивают в течение 3 часов. Смесь разбавляют 1,4-диоксаном (20 мл) и фильтруют. Фильтрат затем разбавляют диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое сушат вакуумной фильтрацией, создавая над поверхностью атмосферу азота, с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (3,70 г, 81%).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (шс, 1H), 8,40 (шс, 1H), 7,50 (шд, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,3-7,4 (м, 9H), 6,12 (шс, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,3-3,2 (м, 2H), 3,1-3,0 (м, 1H), 2,7-2,6 (м, 2H), 1,8-1,6 (м, 4H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,24 мин, $m/z=498,2$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 6: Натрий {[3-бром-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-тетразол-5-ил)-1H-пиррол-1-ил]сульфонил}[(трет-бутоксикарбонил)азанид и натрий {[3-бром-2-(2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2H-тетразол-5-ил)-1H-пиррол-1-ил]сульфонил}[(трет-бутоксикарбонил)азанид



Стадия А: 5-(3-Бром-1H-пиррол-2-ил)-1H-тетразол

Азид натрия (1,08 г, 16,6 ммоль) добавляют к смеси 3-бром-1H-пиррол-2-карбонитрила (1,42 г, 8,3 ммоль) и хлорида цинка (570 мг, 4,2 ммоль) в пропан-2-оле (20 мл) и воде (40 мл), и полученный раствор нагревают при 100°C в течение 17 часов под азотом. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, повторно загружают азид натрия (1,08 г, 16,6 ммоль) и нагревают при 100°C в течение еще 17 часов. Реакционную смесь повторно загружают азидом натрия (1,08 г, 16,6 ммоль) и нагревают при 100°C в течение еще 20 часов. Реакционную смесь повторно загружают азидом натрия (500 мг, 8,0 ммоль) и нагревают при 100°C в течение еще 20 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и осторожно гасят раствором, содержащим смесь гидроксида натрия (8,36 г) и нитрита натрия (11,04 г) в воде (80 мл). Полученный раствор экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл). Водный слой собирают, разбавляют

этилацетатом (60 мл), охлаждают до 0°C и подкисляют добавлением по каплям 6М HCl_(водн.) (pH 14 до pH 1). Полученный раствор перемешивают в течение 30 минут, и полученные слои разделяют. Водный слой затем экстрагируют этилацетатом (2×40 мл). Органические экстракты объединяют с исходным органическим слоем, сушат над MgSO₄ и фильтруют. ДМФ (30 мл) добавляют к фильтрату, и этилацетат удаляют при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде раствора в ДМФ. Продукт применяют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Способ E): ВУ=1,19 мин, m/z=212,1/214,1 [M-H]⁻.

Стадия В: 5-(3-Бром-1Н-пиррол-2-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-тетразол и 5-(3-бром-1Н-пиррол-2-ил)-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2Н-тетразол

Карбонат калия (5,04 г, 36,8 ммоль) и 2-(хлорметоксиэтил)триметилсилан (2,19 мл, 12,5 ммоль) добавляют к раствору 5-(3-бром-1Н-пиррол-2-ил)-1Н-тетразола (1,78 г, 8,3 ммоль, предполагаемый количественный выход со Стадии А) в ДМФ (30 мл) и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре под азотом. Реакционную смесь гасят водой (60 мл), и водный слой экстрагируют этилацетатом (4×50 мл). Объединенные экстракты промывают 1:1 раствором насыщенного раствора соли и воды (2×50 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, градиент 0-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением желаемого продукта в виде смеси изомеров (1,08 мг, 38%).

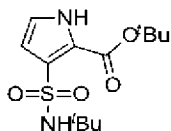
ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,44 мин, m/z=342,1/344,1 [M-H]⁻ и ВУ=3,58 мин, m/z=342,1/344,1 [M-H]⁻.

Стадия С: Натрий {[3-бром-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-пиррол-1-ил]сульфонил}[(*трет*-бутоксикарбонил)азанид и натри {[3-бром-2-(2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-пиррол-1-ил]сульфонил}[(*трет*-бутоксикарбонил)азанид

Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 109 мг, 2,7 ммоль) добавляют к раствору 5-(3-бром-1Н-пиррол-2-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-тетразола и 5-(3-бром-1Н-пиррол-2-ил)-2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2Н-тетразола (625 мг, 1,82 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) и перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре под азотом. *трет*-Бутоксикарбонил-[(4-диметилиминийо-1-пиридил)сульфонил]азанид (657 мг, 2,18 ммоль) добавляют в реакционную смесь и нагревают до 70°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят водой (10 мл) и летучие органические вещества удаляют при пониженном давлении. Оставшийся водный раствор экстрагируют этилацетатом (3×30 мл) и объединенные экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, градиент 5-100% этилацетат/петролейный эфир, затем 0-20% метанол/этилацетат) с получением смеси желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (514 мг, 52%).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,29 мин, $m/z=521,1/523,1$ $[M-H]^-$ и ВУ=3,90 мин, $m/z=521,1/523,1$ $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 7: *трет*-Бутил 3-(*трет*-бутилсульфамоил)-пиррол-2-карбоксилат



Стадия А: 1-(Бензолсульфонил)пиррол-3-сульфонилхлорид

Раствор 1-(бензолсульфонил)пиррола (10 г, 48,3 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) охлаждают до 0°C, затем по каплям добавляют хлорсульфоновую кислоту (6,43 мл, 96,5 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Тионилхлорид (3,87 мл, 53,1 ммоль) добавляют по каплям, затем нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Дополнительный тионилхлорид (704 мкл, 9,65 ммоль) добавляют, затем нагревают при кипении с обратным холодильником в течение еще 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасят осторожным добавлением на лед (500 г). Выпавшее в осадок твердое вещество выделяют вакуумной фильтрацией на спеченной воронке, промывают водой и сушат в вакууме с получением желаемого продукта в виде темно-коричневого твердого вещества (12,1 г, 82%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,0-8,0 (м, 2H), 7,7-7,8 (м, 1H), 7,6-7,7 (м, 2H), 7,26 (дд, $J=2,4, 3,3$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=1,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,31 (дд, $J=1,6, 3,2$ Гц, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,51 мин, $m/z=304,1/306,1$ $[M-H]^-$.

Стадия В: *N*-*трет*-бутил-1H-пиррол-3-сульфонамид

К раствору 1-(бензолсульфонил)пиррол-3-сульфонилхлорида (12,1 г, 39,6 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляют *трет*-бутиламин (10,4 мл, 98,9 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляют водой (80 мл), с последующим добавлением моногидрата гидроксида лития (4,15 г, 98,9 ммоль) и нагреванием до 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до 0°C, подкисляют 2М $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$ и разделяют с этилацетатом (100 мл). Двухфазную смесь фильтруют через Celite®, слои разделяют и водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (6,12 г, 76%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,35 (шс, 1H), 7,2-7,2 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,8-6,8 (м, 1H), 6,29 (дт, $J=1,6, 2,7$ Гц, 1H), 1,09 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,05 мин, $m/z=201,3$ $[M-H]^-$.

Стадия С: 1-Бензил-*N*-*трет*-бутил-пиррол-3-сульфонамид

Раствор *N*-*трет*-бутил-1H-пиррол-3-сульфонамида (3,0 г, 14,8 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) охлаждают до 0°C с последующим добавлением гидрида натрия (60% в

минеральном масле, 712 мг, 17,80 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 5 минут добавляют бензилбромид (2,64 мл, 22,3 ммоль), затем нагревают до комнатной температуры в течение более 2 часов. После охлаждения до 0°C, смесь гасят добавлением по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл), и продукт экстрагируют в этилацетате (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток растирают с диэтиловым эфиром (40 мл), и твердое вещество выделяют и сушат вакуумной фильтрацией с получением желаемого продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (2,92 г, 67%).

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,3-7,4 (м, 3H), 7,18 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,1-7,1 (м, 2H), 6,6-6,7 (м, 1H), 6,45 (дд, J=1,7, 3,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,29 (с, 1H), 1,26 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,26 мин, m/z=291,3 [M-H]⁻.

Стадия D: *трет*-Бутил 1-бензил-3-(*трет*-бутилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

Раствор 1-бензил-*H*-*трет*-бутилпиррол-3-сульфонамида (2,92 г, 10,0 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) охлаждают до -78°C в атмосфере азота, затем по каплям добавляют раствор *n*-бутиллития (2,5М в гексане, 9,99 мл, 25,0 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 минут, раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (2,75 мл, 12,0 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 4 часов, затем гасят добавлением по каплям раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют в этилацетат (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 60:40) с получением желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (2,93 г, 75%).

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,3-7,3 (м, 3H), 6,9-7,0 (м, 2H), 6,74 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,24 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,87 мин, m/z=391,3 [M-H]⁻.

Стадия E: *трет*-Бутил 3-(*трет*-бутилсульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

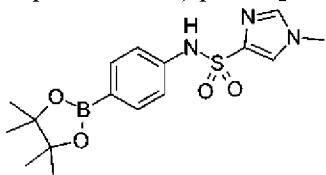
К суспензии *трет*-бутил 1-бензил-3-(*трет*-бутилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (500 мг, 1,27 ммоль), 20% гидроксида палладия на угле (179 мг, 127 мкмоль) и 10% палладия на угле (50% влажный, 136 мг, 64 мкмоль) в этаноле (20 мл) добавляют формиат аммония (803 мг, 12,7 ммоль), затем нагревают до 50°C в атмосфере азота в течение 1 часа, затем кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Добавляют еще формиат аммония (803 мг, 12,7 ммоль), затем нагревают до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Добавляют еще 20% гидроксид палладия на угле (179 мг, 127 мкмоль), 10% палладий на угле (50% влажный, 136 мг, 63,69 мкмоль) и формиат аммония (803 мг, 12,7 ммоль) с последующим нагреванием до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через Celite® и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток повторно растворяют в ДХМ (10 мл), промывают водой (10 мл), сушат

над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 40:60) с получением желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (200 мг, 52%).

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 9,21 (шс, 1H), 6,83 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,75 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 1,61 (с, 9H), 1,22 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,29 мин, $m/z=301,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Промежуточное соединение 8: 1-Метил- H -[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1H-имидазол-4-сульфонамид

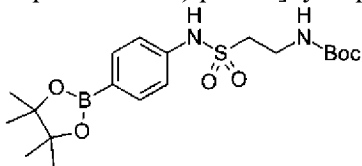


К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (500 мг, 2,28 ммоль) и пиридина (369 мкл, 4,56 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляют 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорид (453 мг, 2,51 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (50 мл), промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток растирают с диэтиловым эфиром, и твердое вещество выделяют фильтрацией с получением желаемого продукта в виде бледно-розового твердого вещества (677 мг, 82%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,46 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 1,26 (с, 12H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,16 мин, $m/z=364,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 9: *трет*-Бутил-N-(2-{[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]сульфамоил}этил)карбамат



Стадия А: N-(4-Бромфенил)-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этан-1-сульфонамид

К раствору 4-броманилина (1,05 г, 6,12 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляют 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этан-1-сульфонилхлорид (500 мг, 1,83 ммоль) порциями, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. В реакционную смесь добавляют пиридин (148 мкл, 1,83 ммоль) и перемешивают в течение еще 24 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (50 мл), промывают водой (50 мл), 2М $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$ (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток перекристаллизовывают из этанола, фильтруют и промывают петролейным эфиром с получением желаемого продукта в виде

кремовых кристаллов (534 мг, 71%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,86 (дд, $J=3,1, 5,3$ Гц, 2H), 7,76 (дд, $J=3,1, 5,3$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,25-7,17 (м, 3H), 4,07 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,46 (т, $J=5,9$ Гц, 2H). ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,58 мин, $m/z=407,1/409,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия В: *трет*-Бутил N-{2-[(4-бромфенил)сульфамоил]этил}карбамат

К раствору N-(4-бромфенил)-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этан-1-сульфонамида (534 мг, 1,30 ммоль) в этаноле (10 мл) при 80°C добавляют гидрат гидразина (140 мкл, 1,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 часов. Твердое вещество удаляют фильтрацией и промывают этанолом. Фильтраты концентрируют досуха, и остаток суспендируют в ДХМ (30 мл), затем добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (344 мкл, 1,50 ммоль) и перемешивают при 20°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрируют досуха и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 50:50) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (412 мг, 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,40 (м, 3H), 7,19 (шд, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,04 (шс, 1H), 3,60 (кв, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,26-3,19 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,83 мин, $m/z=377,2/379,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

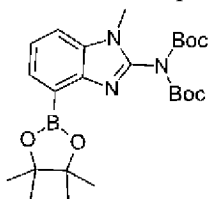
Стадия С: *трет*-Бутил-N-(2-{[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]сульфамоил}этил)карбамат

Раствор *трет*-бутил N-{2-[(4-бромфенил)сульфамоил]этил}карбамата (254 мг, 670 мкмоль), бис(пинаколато)диборона (340 мг, 1,34 ммоль) и ацетата калия (197 мг, 2,01 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (20 мл) перемешивают под аргоном в течение 10 минут, затем добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24,5 мг, 33,5 мкмоль). Реакционную смесь нагревают при 85°C в течение 18 часов, затем разбавляют этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и фильтруют через Celite®. Фильтрат отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 60:40) с получением неочищенного продукта в виде прозрачной камеди (364 мг неочищенный остаток).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,25-7,16 (м, 3H), 5,04 (шт, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,58 (шд, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,34 (с, 12H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,29 мин, $m/z=425,4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Промежуточное соединение 10: *трет*-Бутил N-[(*трет*-бутоксикарбонил)-N-[1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]карбамат



Стадия А: *трет*-бутил *H*-(4-бром-1-метил-бензимидазол-2-ил)-*H*-*трет*-бутоксикарбонил карбамат

К перемешиваемой суспензии 4-бром-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-2-амин (725 мг, 3,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют триэтиламин (447 мкл, 3,21 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,54 г, 7,06 ммоль). После прекращения шипения, реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром (10 мл) и промывают водой (3×10 мл). Органический экстракт сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют досуха и растирают с петролейным эфиром с получением желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (1,12 г, 81%).

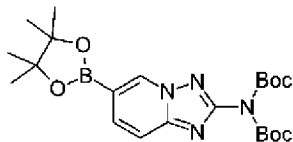
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,42 (с, 18H).

Стадия В: *трет*-Бутил N-[(*трет*-бутоксикарбонил)-N-[1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-1,3-бензодиазол-2-ил]карбамат

Раствор *трет*-бутил *H*-(4-бром-1-метил-бензимидазол-2-ил)-*H*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (388 мг, 910 мкмоль), бис(пинаколато)диборона (347 мг, 1,37 ммоль), ацетата калия (268 мг, 2,73 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 55 мкмоль) в ДМЭ (4 мл) в атмосфере азота нагревают при 90°C облучением микроволнами в течение 8 часов. В реакционную смесь повторно загружают еще Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 55 мкмоль) и бис(пинаколато)диборон (347 мг, 1,37 ммоль) и нагревают в течение еще 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, суспендируют в диэтиловом эфире и фильтруют через Celite®. Фильтрат выпаривают досуха, затем очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (272 мг, 63%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ=7,80 (дд, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,1, 7,3 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,42 (с, 18H), 1,39 (с, 12H).

Промежуточное соединение 11: *трет*-Бутил *H*-*трет*-бутоксикарбонил-*H*-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]карбамат



Стадия А: *трет*-Бутил *H*-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-*H*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

К перемешиваемой суспензии 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (1,00 г, 4,69 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют триэтиламин (720 мкл, 5,16 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (29 мг, 235 мкмоль), затем ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,25 г, 10,3 ммоль). Через 16 часов, реакционную смесь концентрируют, растворяют в диэтиловом эфире (20 мл) и промывают водой (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический экстракт сушат над Na₂SO₄, фильтруют,

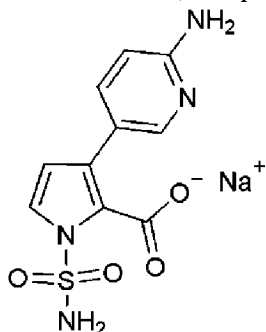
концентрируют досуха и растирают с петролейным эфиром с получением желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества (1,29 г, 66%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (с, 1H), 7,62 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 1,47 (с, 18H).

Стадия В: *трет*-Бутил *N*-*трет*-бутоксикарбонил-*H*-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]карбамат

Перемешиваемый раствор $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (44 мг, 60,5 мкмоль), трифенилфосфина (16 мг, 60,5 мкмоль) и ацетата калия (178 мг, 1,81 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) в атмосфере азота нагревают при 90°C в течение приблизительно 5 минут. Добавляют раствор *трет*-бутил *H*-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (500 мг, 1,21 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (369 мг, 1,45 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и нагревание продолжают в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (5 мл) и фильтруют через Celite®. Фильтрат промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 мл), водой (3 мл) и насыщенным раствором соли (3 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (261 мг, 46%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,88 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=9,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,9$, 0,9 Гц, 1H), 1,45 (с, 18H), 1,37 (с, 12H).

Пример 1 (натриевая соль): 3-(6-Аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль



Стадия А: Натрий {[3-(6-аминопиридин-3-ил)-2-[(бензилокси)карбонил]-1H-пиррол-1-ил]сульфонил}[(бензилокси)карбонил]азанид

Смесь натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (100 мг, 0,19 ммоль), 6-аминопиридин-3-бороновой кислоты (33 мг, 0,24 ммоль) и карбоната натрия (64 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,5 мл) дегазируют барботированием азота в течение 5 минут с последующим добавлением $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 мг, 0,021 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C при облучении микроволнами в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют в этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:метанол, градиентное элюирование от 100:0 до 80:20),

затем растирают с диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (59 мг, 58%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=2,36$, 8,67 Гц, 1H), 7,40-7,45 (м, $J=3,00$, 6,50 Гц, 2H), 7,25-7,35 (м, 9H), 6,63 (шс, 2H), 6,57 (д, $J=8,83$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=3,15$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,85 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,68 мин, $m/z=507,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

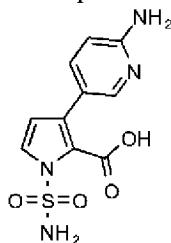
Стадия В: 3-(6-Амиопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль

К раствору натрий {[3-(6-амиопиридин-3-ил)-2-[(бензилокси)карбонил]-1H-пиррол-1-ил]сульфонил}[(бензилокси)карбонил]азанида (59 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляют 10% палладия на угле (50% влажный, 25 мг, 0,023 ммоль) и полученную суспензию гидрируют под 1 атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через Celite® и концентрируют досуха при пониженном давлении, растирают с диэтиловым эфиром, фильтруют и сушат при 40°C в вакууме с получением желаемого продукта в виде бледно-коричневого твердого вещества (17 мг, 51%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (шс, 2H), 8,04 (дд, $J=0,63$, 1,58 Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=2,21$, 8,51 Гц, 1H), 7,04 (д, $J=3,15$ Гц, 1H), 6,37 (дд, $J=0,95$, 8,51 Гц, 1H), 6,13 (д, $J=3,15$ Гц, 1H), 5,75 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ С): ВУ=1,35 мин, $m/z=281,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 1 (свободная кислота): 3-(6-Амиопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 3-(6-амино-3-пиридил)-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

Смесь натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (2,97 г, 5,76 ммоль), 6-амиопиридин-3-бороновой кислоты (872 мг, 6,32 ммоль) и трехосновного фосфата калия (3,83 г, 18,0 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) дегазируют барботированием азота в течение 15 минут с последующим добавлением XPhos Pd G2 (474 мг, 0,60 ммоль). Полученную смесь нагревают до 45°C в атмосфере азота в течение 6 часов. Добавляют еще 6-амиопиридин-3-бороновую кислоту (249 мг, 1,81 ммоль), затем нагревают при 45°C в течение ночи. Добавляют еще 6-амиопиридин-3-бороновую кислоту (249 мг, 1,81 ммоль) и XPhos Pd G2 (474 мг, 0,60 ммоль), затем нагревают при 45°C в течение еще 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют в

этилацетате (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток растирают с ДХМ (30 мл), выделяют фильтрацией и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:1М аммиак в метаноле, градиентное элюирование от 100:0 до 80:20). Выпавшее в осадок твердое вещество из чистых фракций колонки выделяют фильтрацией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (980 мг, 34%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,34 (шс, 1H), 7,94 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (шс, 2H), 7,86 (шдд, $J=2,2$, 9,1 Гц, 1H), 7,4-7,5 (м, 2H), 7,35 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,2-7,3 (м, 8H), 6,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,85 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,64 мин, $m/z=507,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 3-(6-Амиопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору бензил 3-(6-амино-3-пиридил)-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (980 мг, 1,93 ммоль) в смеси метанола (50 мл) и 1,4-диоксана (50 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% влажный, 165 мг, 0,77 ммоль), и полученную суспензию гидрируют в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через Celite®, затем промывают 1М аммиаком в растворе метанола (50 мл) и концентрируют эти фильтраты досуха при пониженном давлении. Остаток растирают с диэтиловым эфиром (30 мл), твердое вещество выделяют и сушат вакуумной фильтрацией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (445 мг, 81%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (шс, 2H), 7,99 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=2,4$, 8,7 Гц, 1H), 7,38 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,29 (шс, 2H).

ЖХ-МС (Способ Е): ВУ=0,91 мин, $m/z=281,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Методика превращения свободной кислоты в натриевую соль

К суспензии 3-(6-амино-3-пиридил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,77 ммоль) в смеси этанола (5 мл) и воды (2,5 мл) добавляют 2М водный раствор гидроксида натрия (886 мкл, 1,77 ммоль) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении, подвергают азеотропной перегонке с этанолом (2×50 мл) и сушат при пониженном давлении с получением желаемой натриевой соли в виде беловатого твердого вещества (539 мг, 100%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (шс, 2H), 8,03 (дд, $J=0,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=2,5$, 8,5 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,35 (дд, $J=0,9$, 8,5 Гц, 1H), 6,08 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,72 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ D): ВУ=1,90 мин, $m/z=283,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методика превращения натриевой соли в свободную кислоту

Раствор 3-(6-амино-3-пиридил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты, натриевой соли (10 мг, 0,033 ммоль) в ДМСО (0,04 мл) разбавляют водой (0,3 мл), затем

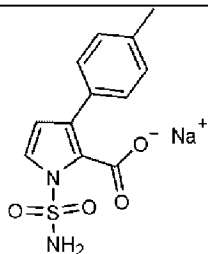
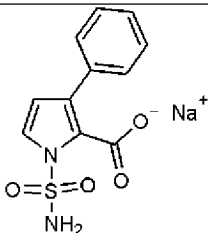
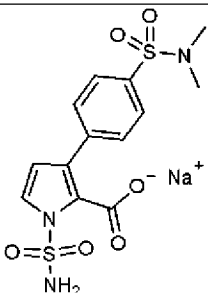
по каплям добавляют 2М HCl_(водн.) (0,1 мл, 0,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут, выпавшее в осадок твердое вещество выделяют вакуумной фильтрацией, промывают водой (0,2 мл) и сушат в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4 мг, 43%).

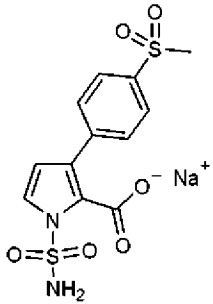
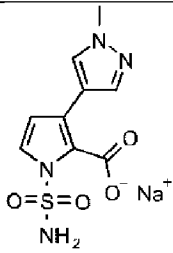
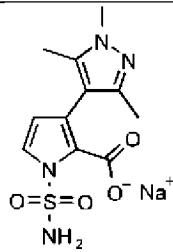
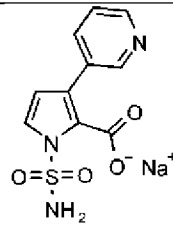
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (шс, 2H), 7,98 (дд, J=0,7, 2,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,31 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,25 (шс, 2H).

ЖХ-МС (Способ D): ВУ=1,52 мин, m/z=283,0 [M+H]⁺.

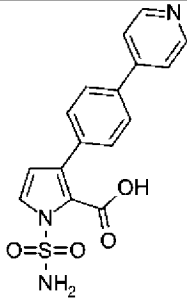
Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоте (свободная кислота или натриевая соль), начиная с натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида.

Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 2 (натриевая соль)		3-(<i>n</i> -толил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (шс, 2H), 7,42 (д, J=7,88 Гц, 2H), 7,08 (д, J=7,88 Гц, 2H), 7,07 (д, J=3,15 Гц, 1H), 6,18 (д, J=3,15 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ C): ВУ=7,17 мин, m/z=279,1 [M-H] ⁻ .
Пример 3 (натриевая соль)		3-Фенил-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (шс, 2H), 7,46 (д, J=7,25 Гц, 2H), 7,34 (т, J=7,57 Гц, 2H), 7,23-7,30 (м, 2H), 6,31 (шд, J=2,84 Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ C): ВУ=6,57 мин, m/z=265,1 [M-H] ⁻ .
Пример 4 (натриевая соль)		3-[4-(Диметилсульфамоил)фенил]-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,60 (шс, 2H), 7,72-7,76 (м, 2H), 7,68-7,72 (м, 2H), 7,31 (шд, J=2,52 Гц, 1H), 6,42 (д, J=3,15 Гц,

			1H), 2,64 (с, 6H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=6,47 мин, m/z=372,0 [M-H] ⁻ .
Пример 5 (натриевая соль)		3-(4-Мэтансульфонилфенил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,04 (шс, 2H), 7,81-7,77 (м, 4H), 7,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=3,23 мин, m/z=343,0 [M-H] ⁻ .
Пример 6 (натриевая соль)		3-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,15 (шс, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=0,41 мин, m/z=271,1 [M+H] ⁺ .
Пример 7 (натриевая соль)		1-Сульфамойл-3-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,47 (шс, 2H), 7,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,89 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=2,81 мин, m/z=299,1 [M+H] ⁺ .
Пример 8 (натриевая соль)		3-(Пиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,21 (шс, 2H), 8,69 (дд, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=8,0, 4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,26 (д, J=3,2 Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=1,74

			мин, $m/z=268,0$ $[M+H]^+$.
Пример 9 (натриевая соль)		3-(Пиридин-4-ил)-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,05 (шс, 2H), 8,44-8,42 (м, 2H), 7,59-7,58 (м, 2H), 7,06 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=3,3$ Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=0,41 мин, $m/z=268,1$ $[M+H]^+$.
Пример 10**† (натриевая соль)		3-Циклогексил-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,00 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 1,75-1,55 (м, 5H), 1,31-1,12 (м, 6H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=4,36 мин, $m/z=271,1$ $[M-H]^-$.
Пример 11† (натриевая соль)		3-(5-Хинолил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,51 (шс, 2H), 8,90-8,80 (м, 1H), 8,14 (шд, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,23 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=2,58 мин, $m/z=318,1$ $[M+H]^+$.
Пример 12 (натриевая соль)		3-{4-[(2-{[(<i>tert</i> -Бутокси)карбонил]амино}этил)сульфамоил]фенил}-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (шс, 2H), 7,75-7,73 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,04 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,82-6,79 (м, 1H), 6,28 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,00-2,95 (м, 2H), 2,76-2,71 (м, 2H), 1,35 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ C): ВУ=7,07 мин, $m/z=487,2$

			[M-H] ⁻ .
Пример 13*† (свободная кислота)		3-[4-(Пиридин-4-ил)фенил]- 1-сульфамоил-1Н-пиррол-2- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d ₆) δ 8,63 (дд, J=1,6, 4,7 Гц, 2H), 8,51 (шс, 2H), 7,7- 7,8 (м, 6H), 7,06 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J=3,2 Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=2,55 мин, m/z=344,0 [M+H] ⁺ .

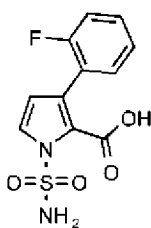
* Для придания растворимости, 7М аммиак в метаноле применяют в качестве соразтворителя на стадии гидрирования.

** Получают как описано с применением (циклогекс-1-ен-1-ил)бороновой кислоты.

† Стадию сочетания Сузуки проводят при обычном нагревании.

‡ Промывку HCl_(водн.) проводят во время проведения стадии сочетания Сузуки.

Пример 14 (свободная кислота): 3-(2-Фторфенил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(2-фторфенил)пиррол-2-карбоксилат

Смесь натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1Н-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (200 мг, 0,39 ммоль), (2-фторфенил)бороновой кислоты (60 мг, 0,43 ммоль) и безводного трехосновного фосфата калия (247 мг, 1,16 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (1,0 мл) дегазируют барботированием азота в течение 5 минут. XPhos Pd G2 (61 мг, 0,08 ммоль) добавляют в реакционную смесь и нагревают при 45°C при облучении микроволнами в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют в этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты промывают 2М HCl_(водн.) (2×10 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества/камеди (142 мг, 72%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,42 (д, J=3,15 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 7H), 7,27-7,21 (м, 5H), 7,19-7,14 (м, 2H), 6,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,97 (с, 2H).

¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) δ -115,27 (с, 1F).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,07 мин, m/z=507,1 [M-H]⁻.

Стадия В: 3-(2-Фторфенил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота

К раствору бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-(2-фторфенил)пиррол-2-карбоксилата (142 мг, 0,28 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% влажный, 59 мг, 0,028 ммоль), и полученную суспензию гидрируют под 1 атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через Celite®, затем промывают метанолом (2×40 мл) и концентрируют объединенные фильтраты досуха при пониженном давлении. Остаток растирают с диэтиловым эфиром/петролевым эфиром, затем с диэтиловым эфиром/пентаном, фильтруют и сушат в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (8,8 мг, 10%).

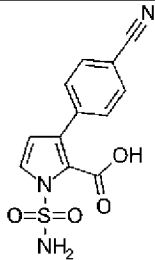
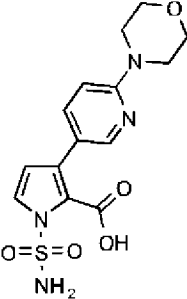
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (шс, 2H), 7,38 (тд, $J=7,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 3H), 6,11 (шд, $J=1,6$ Гц, 1H).

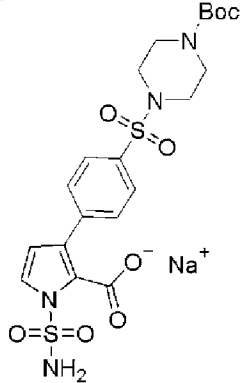
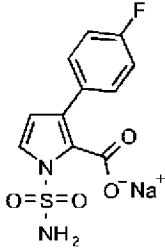
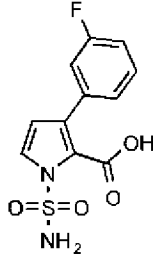
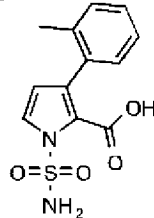
^{19}F ЯМР (471 МГц, ДМСО- d_6) δ -114,19 (с, 1F).

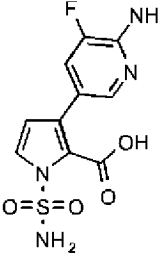
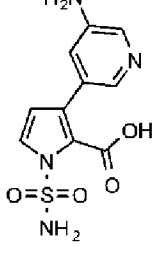
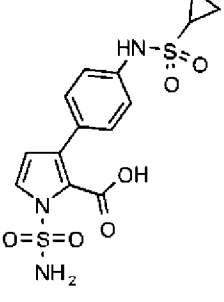
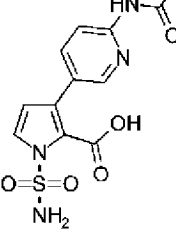
ЖХ-МС (Способ С): ВУ=6,35 мин, $m/z=283,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

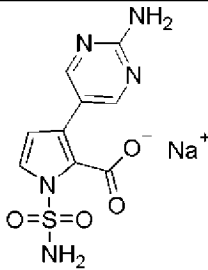
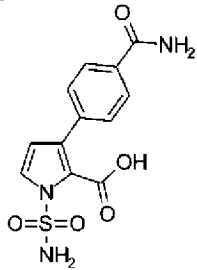
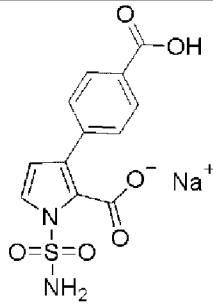
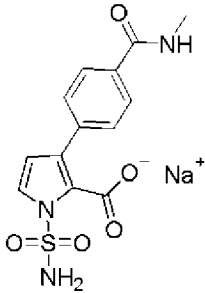
Другие примеры

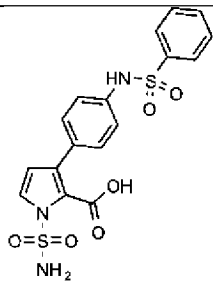
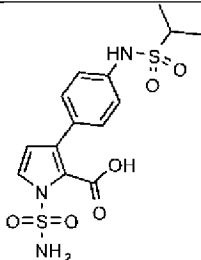
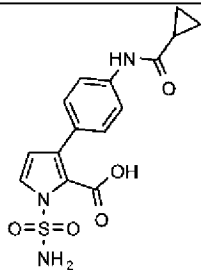
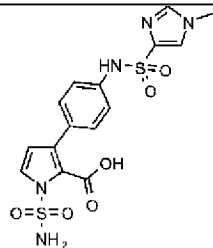
Следующие примеры получают аналогично 3-(2-фторфенил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоте, начиная с натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида.

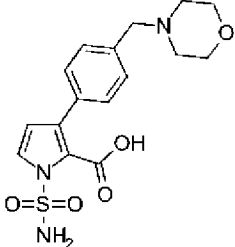
Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 15* (свободная кислота)		3-(4-Цианофенил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 (шс, 2H), 7,78 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=3,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ Е): ВУ=0,89 мин, $m/z=290,0$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.
Пример 16*†† (свободная кислота)		3-[6-(Морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,80-7,79 (м, 1H), 7,05 (шс, 3H), 6,77 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,20-6,17 (м, 1H), 3,71 (дд, $J=5,63, 4,63$ Гц, 4H), 3,42 (дд, $J=6,00, 4,63$ Гц, 4H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=1,25 мин, $m/z=351,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. Препаративная

			ВЭЖХ (Способ А): 0,80-1,00 мин.
Пример 17*†††† (натриевая соль)		3-[4-(4- <i>tert</i> -бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)сульфонилфенил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06 (шс, 2H), 7,83-7,81 (м, 2H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,08 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,41-3,39 (м, 4H), 2,87-2,85 (м, 4H), 1,34 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=7,81 мин, $m/z=513,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.
Пример 18†† (натриевая соль)		3-(4-Фторфенил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (шс, 2H), 7,58 (дд, $J=8,5, 6,0$ Гц, 2H), 7,09 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J=2,7$ Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=5,84 мин, $m/z=283,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.
Пример 19 (свободная кислота)		3-(3-Фторфенил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (шс, 2H), 7,48 (шд, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,08-7,06 (с, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,28 (д, $J=3,2$ Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=6,63 мин, $m/z=283,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.
Пример 20 (свободная кислота)		3-(о-Толил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (шс, 2H), 7,26 (шс, 1H), 7,18-7,07 (м, 4H), 6,06 (шс, 1H), 2,14 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=5,68 мин, $m/z=279,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 21 (свободная кислота)		3-(6-Амино-5-фтор-3-пиридил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,12 (шс, 2H), 7,91, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=13,2, 1,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,22 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,04 (шс, 2H), ¹⁹ F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d ₆) δ -141,07 (с, 1F). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=0,51 мин, m/z=299,0 [M-H] ⁻ .
Пример 22‡ (свободная кислота)		3-(5-Амино-3-пиридил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,21 (шс, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,09 (шт, J=2,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=0,40 мин, m/z=281,0 [M-H] ⁻ .
Пример 23 (свободная кислота)		3-[4-(Циклопропилсульфониламино)фенил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,61 (шс, 1H), 9,07 (шс, 2H), 7,40 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,00 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,3 Гц, 4H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=2,51 мин, m/z=384,1 [M-H] ⁻ .
Пример 24 (свободная кислота)		3-(6-Ацетамидо-3-пиридил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,40 (с, 1H), 9,18 (шс, 2H), 8,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (шд, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,9 Гц,

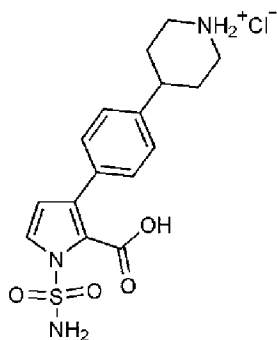
			1H), 7,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,24 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,21 мин, m/z=323,3 [M-H] ⁻ .
Пример 25 ^{††} (натриевая соль)		3-(2-Аминопиримидин-5-ил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,26 (шс, 2H), 8,37 (с, 2H), 7,07 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,45 (с, 2H), 6,16 (д, J=3,0 Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,42 мин, m/z=282,2[M-H] ⁻ .
Пример 26* (свободная кислота)		3-(4-Карбамоилфенил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,05 (шс, 2H), 7,91 (шс, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,25 (шс, 1H), 7,04 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,28 (д, J=3,0 Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ В): ВУ=0,31 мин, m/z=308,1 [M-H] ⁻ .
Пример 27* (натриевая соль)		3-(4-Карбоксифенил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,95 (шс, 1H), 8,46 (шс, 2H), 7,91 (м, 2H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (м, 1H), 6,40 (д, J=3,0 Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,41 мин, m/z=309,2 [M-H] ⁻ .
Пример 28* (натриевая соль)		3-[4-(Метилкарбамоил)фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота, натриевая соль	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 7,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,13 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,19 (д, J=3,0 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ А):

			ВУ=2,18 мин, m/z=322,2 [M-H] ⁻ .
Пример 29*† (свободная кислота)		3-[4-(Бензолсульфонамидо)фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,22 (шс, 1H), 8,96 (шс, 2H), 7,79 (шд, J=7,3 Гц, 2H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,48-7,38 (м, 2H) 7,07-6,87 (м, 3H), 6,14 (д, J=2,9 Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,00 мин, m/z=420,2 [M-H] ⁻ .
Пример 30*† (свободная кислота)		3-[4-(Изопропилсульфониламино)фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,66 (шс, 1H), 9,04 (шс, 2H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 2H), 7,02 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,17 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,28-3,18 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,9 Гц, 6H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,71 мин, m/z=386,2 [M-H] ⁻ .
Пример 31*† (свободная кислота)		3-[4-(Циклогоранекарбониламино)фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,15 (с, 1H), 9,05 (шс, 2H), 7,48 (с, 4H), 7,00 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,21-6,14 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 0,86-0,74 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,64 мин, m/z=348,2 [M-H] ⁻ .
Пример 32*† (свободная кислота)		3-[4-[(1-Метилимидазол-4-ил)сульфониламино]фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,10 (шс, 1H), 9,03 (шс, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,98 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,13

			(д, J=2,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,39 мин, m/z=424,3 [M-H] ⁻ .
Пример 33 ^{†,†††} (свободная кислота)		3-[4-(Морфолинометил)фенил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,19 (шс, 1H), 8,43 (шс, 2H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,31-7,27 (м, 3H), 6,32 (шс, 1H), 3,60 (шт, J=4,2 Гц, 4H), 3,53 (шс, 2H), 2,43 (шс, 4H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,73 мин, m/z=364,3 [M-H] ⁻ .

*Стадию сочетания Сузуки проводят при обычном нагревании. [†] Промывка водным хлоридом аммония заменяет промывку HCl во время обработки на стадии сочетания Сузуки. ^{††} Водная промывка заменяет промывку HCl во время обработки на стадии сочетания Сузуки. [‡] Для улучшения растворимости, 7М аммиак в метаноле применяют в качестве сорастворителя на стадии гидрирования. ^{‡‡} Для улучшения растворимости, 1,4-диоксан применяют в качестве сорастворителя на стадии гидрирования. ^{‡‡‡} Стадию гидрирования ограничивают до времени реакции 15 минут для того, чтобы избежать нежелательного дебензилирования.

Пример 34 (гидрохлорид): Гидрохлорид 3-[4-(Пиперидин-4-ил)фенил]-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-(4-{1-[(*трет*-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил}фенил)-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанид

Смесь натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (100 мг, 0,19 ммоль), *трет*-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (93 мг, 0,24 ммоль) и карбоната натрия (64 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,5 мл) дегазируют барботированием азота в течение 5 минут с последующим добавлением

Pd(dppf)Cl_2 (15 мг, 0,021 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C при облучении микроволнами в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляют вода (3 мл) и экстрагируют в этилацетат (3×3 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:метанол, градиентное элюирование от 100:0 до 90:10) и растирают с диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта в виде серого твердого вещества (25 мг, 19%).

^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,46 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,18-7,30 (м, 10H), 7,08-7,11 (м, 2H), 7,04-7,08 (м, 2H), 6,19 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,22 (шд, $J=12,9$ Гц, 2H), 2,89 (шс, 2H), 2,70 (тт, $J=3,4$, 12,1 Гц, 1H), 1,81 (шд, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,57 (дкв, $J=4,4$, 12,7 Гц, 2H), 1,51 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=4,16 мин, $m/z=672,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия В: Гидрохлорид бензил 1-({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-3-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]-1H-пиррол-2-карбоксилата

К раствору натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-(4-{1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}фенил)-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (25 мг, 0,036 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляют 5М HCl в пропан-2-оле (1,0 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь затем концентрируют досуха при пониженном давлении и растирают с диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (21 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,52 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,30-7,35 (м, 5H), 7,22-7,30 (м, 5H), 7,18 (шд, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,08 (шд, $J=6,9$ Гц, 2H), 6,32 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,54 (шд, $J=11,0$ Гц, 2H), 3,18 (шт, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,92 (шт, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,08 (шд, $J=13,9$ Гц, 2H), 1,93 (шкв, $J=11,9$ Гц, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,06 мин, $m/z=574,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: Гидрохлорид 3-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору гидрохлорида бензил 1-({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-3-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]-1H-пиррол-2-карбоксилата (21 мг, 0,034 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляют 10% палладия на угле (50% влажный, 7 мг, 7 мкмоль), и полученную суспензию гидрируют под 1 атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через Celite® и концентрируют досуха при пониженном давлении, растирают с диэтиловым эфиром и сушат при 40°C в вакууме с получением желаемого продукта в виде бледно-коричневого твердого вещества (11 мг, 85%).

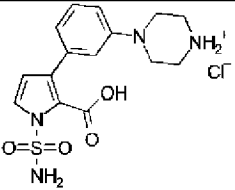
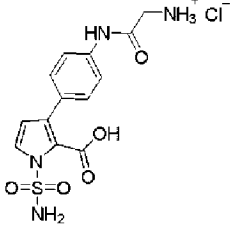
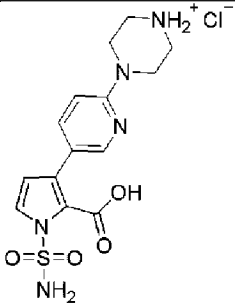
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,13 (шс, 1H), 8,96 (шс, 1H), 8,87 (шс, 1H), 8,20 (шс, 2H), 7,41 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,36 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,99 (шкв, $J=11,0$ Гц, 2H), 2,86 (тт, $J=3,0$, 12,20 Гц, 1H), 2,40-2,60 (м, 2H), 1,81-1,99 (м, 4H). Мультиплет на 2,40-2,60 частично перекрывается остаточным пиком ДМСО.

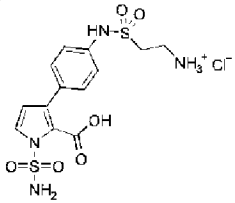
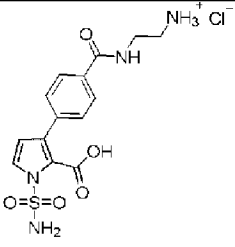
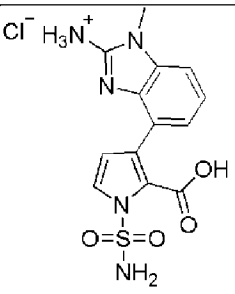
ЖХ-МС (Способ D): ВУ=2,18 мин, $m/z=350,2$ $[M+H]^+$.

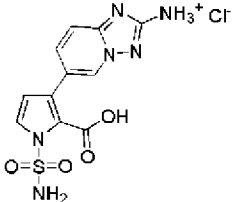
Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично гидрохлориду 3-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты, начиная с натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1Н-пиррол-1-ил} сульфонил)азанида.

Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 35 (свободная кислота)		3-[4-(Пиперазин-1-сульфонил)фенил]-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (с, 2Н), 7,83-7,81 (м, 2Н), 7,60-7,58 (м, 2Н), 7,06 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 6,31 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 2,81-2,78 (м, 4Н), 2,73-2,72 (м, 4Н). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=5,34 мин, $m/z=415,0$ $[M+H]^+$. Препаративная ВЭЖХ (Способ А): 1,00-1,11 мин.
Пример 36* (свободная кислота)		3-{4-[(2-Аминоэтил)сульфамойл] фенил}-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 2Н), 7,77 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,69 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,07 (д, $J=3,3$ Гц, 1Н), 6,30 (д, $J=3,3$ Гц, 1Н), 2,92-2,89 (м, 2Н), 2,79-2,76 (м, 2Н). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=2,30 мин, $m/z=389,1$ $[M+H]^+$. Препаративная ВЭЖХ (Способ А): 0,80-1,00 мин.
Пример 37** (гидрохлорид)		3-[4-(Пиперидин-4-илокси)фенил]-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота, гидрохлорид	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (шс, 2Н), 8,28 (шс, 2Н), 7,30-7,40 (м, 3Н), 6,99 (шд, $J=7,9$ Гц, 2Н), 6,30 (шс, 1Н), 4,68 (шс, 1Н), 3,10-3,30 (м, 2Н) 3,00-3,10 (м, 2Н),

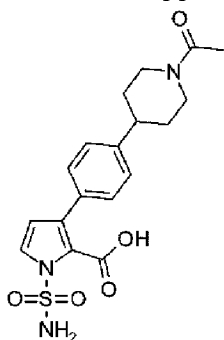
			Мультиплет на 3,39-3,37 частично перекрывается остаточной водой. ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,15 мин, $m/z=348,3$ $[M+H]^+$.
Пример 41 (гидрохлорид)		3-(3-(Пиперазин-1-илфенил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота, гидрохлорид	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,15 (шс, 1H), 9,00 (шс, 2H), 8,19 (с, 2H), 7,41 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,02 (шс, 1H), 6,95 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,34 (шс, 4H), 3,96 (шс, 4H). Пик на 3,34 частично перекрывается остаточной водой. ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,10 мин, $m/z=349,3$ $[M-H]^-$.
Пример 42*††† (гидрохлорид)		3-[4-[(2-Аминоацетил)амино]фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота, гидрохлорид	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 8,28 (шс, 5H), 7,62 (шд, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,48-7,32 (м, 3H), 6,35 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,81 (с, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,61 мин, $m/z=337,3$ $[M-H]^-$.
Пример 43*†††† (гидрохлорид)		3-(6-(Пиперазин-1-ил-3-пиридил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота, гидрохлорид	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (шс, 2H), 8,21-8,15 (м, 2H), 7,81 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,66 (шс, 1H), 3,89-3,81 (м, 4H), 3,26-3,18 (м, 4H). ЖХ-МС

			(Способ В): ВУ=0,38 мин, $m/z=352,1$ $[M+H]^+$.
Пример 44 (гидрохлорид)		3-[4-(2-Аминоэтилсульфонил-амино)фенил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота, гидрохлорид	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,21 (шс, 1H), 10,23 (шс, 1H), 8,26 (шс, 2H), 7,95 (шс, 3H), 7,43 (шд, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40 (шд, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,46 (шт, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,19-3,16 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,01 мин, $m/z=387,3$ $[M-H]^-$.
Пример 45* (гидрохлорид)		3-[4-(2-Аминоэтилкарбамоил)фенил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота, гидрохлорид	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,26 (шс, 5H), 7,87 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,65 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,53 (кв, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,99 (т, $J=5,5$ Гц, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,64 мин, $m/z=351,3$ $[M-H]^-$.
Пример 46††† (гидрохлорид)		3-(2-Амино-1-метилбензимидазол-4-ил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота, гидрохлорид	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,80 (шс, 1H), 8,27 (шс, 4H), 7,57 (шс, 1H), 7,48 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 1H), 7,15 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=5,20 мин, $m/z=334,3$ $[M-H]^-$.

Пример 47††† (гидрохлорид)		3-(2-Амино- [1,2,4]триазоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-1- сульфамоилпиррол-2- карбоновая кислота, гидрохлорид	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d ₆) δ 8,81 (шс, 1Н), 8,27 (с, 2Н), 7,71 (шд, J=8,4Гц, 1Н), 7,60-7,50 (м, 2Н), 6,50 (д, J=3,1Гц, 1Н). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,83 мин, m/z=321,2 [М-Н] ⁺ .
-------------------------------	---	--	--

* Стадию сочетания Сузуки проводят при обычном нагревании. ** Стадию сочетания Сузуки проводят как для 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (натриевой соли) при обычном нагревании. † Промывку HCl_(водн.) проводят во время обработки на стадии сочетания Сузуки. †† Промывку водным хлоридом аммония проводят во время обработки на стадии сочетания Сузуки. ‡ Для улучшения растворимости, 7М аммиак в метаноле применяют в качестве соразтворителя на стадии гидрирования. ‡‡ Чистую 4М HCl в 1,4-диоксане применяют для стадии снятия защиты Вос.

Пример 48 (свободная кислота): 3-[4-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил]-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 3-[4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил]-1-
({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Ацетилхлорид (5,6 мкл, 77,9 мкмоль) добавляют к раствору гидрохлорида бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиррол-2-карбоксилата (50 мг, 82,0 мкмоль) и триэтиламина (40,0 мкл, 287 мкмоль) в ДХМ (2 мл), и полученный прозрачный желтый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и водой (5 мл) и экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Объединенные экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде прозрачной камеди, которая отверждается при выстаивании (42 мг, 83%).

¹Н ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,37 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,29-7,19 (м, 11Н), 7,17-7,15 (м, 2Н), 7,12-7,11 (м, 2Н), 6,17 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 4,95 (с, 2Н), 4,70-4,65 (м, 1Н), 4,07-4,02 (м, 1Н), 2,79 (тт, J=12,2, 3,6 Гц, 1Н), 2,72 (тд, J=13,0, 2,4 Гц, 1Н), 2,15 (с, 3Н), 1,92-1,84 (м, 2Н), 1,67 (квд, J=12,7, 4,3 Гц, 1Н), 1,57 (квд, J=12,7, 4,3 Гц, 1Н). Один

протон перекрывается остаточными пиками растворителя.

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,43 мин, $m/z=616,2$ $[M+H]^+$.

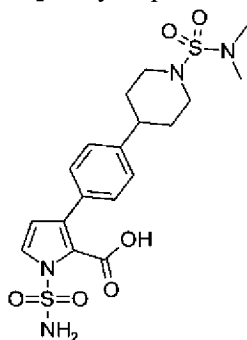
Стадия В: 3-[4-(1-Ацетил-4-пиперидил)фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота

К раствору бензил 3-[4-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)пиррол-2-карбоксилата (42,0 мг, 68,2 мкмоль) в метаноле (2 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% влажный, 2 мг, 18,8 мкмоль), и полученную суспензию гидрируют под 1 атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывают метанолом (2×10 мл) и фильтрат собирают, концентрируют при пониженном давлении, растирают с диэтиловым эфиром (3×5 мл) и сушат при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (19 мг, 57%).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06 (шс, 2H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,06 (шс, 1H), 6,19 (шд, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,55-4,50 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,12 (тд, $J=13,2$, 2,7 Гц, 1H), 2,73 (тт, $J=12,0$, 3,6 Гц, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,59 (квд, $J=12,6$, 4,2 Гц, 1H), 1,43 (квд, $J=12,6$, 4,2 Гц, 1H). 1H мультиплет на 2,55-2,50 частично перекрывается пиком ДМСО.

ЖХ-МС (Способ D): ВУ=6,59 мин, $m/z=390,3$ $[M-H]^-$.

Пример 49 (свободная кислота): 3-[4-[1-(Диметилсульфамойл)пиперидин-4-ил]фенил]-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-[4-[1-(диметилсульфамойл)-4-пиперидил]фенил]пиррол-2-карбоксилат

N, N-Диметилсульфамойлхлорид (30,0 мкл, 0,28 ммоль) добавляют к раствору гидрохлорида бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиррол-2-карбоксилата (170 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламина (78 мкл, 0,56 ммоль) в ДМФ (5 мл) и перемешивают в течение 19 часов под азотом при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят водой (55 мл) и 2М HCl_(водн.) (10 мл), обрабатывают ультразвуком и перемешивают в течение 10 минут. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме с получением желаемого неочищенного продукта (114 мг, 60%). Продукт применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХМС (Способ А): ВУ=2,12 мин, $m/z=681,1$ $[M+H]^+$.

Стадия В: 3-[4-[1-(Диметилсульфамойл)пиперидин-4-ил]фенил]-1-сульфамойл-1H-

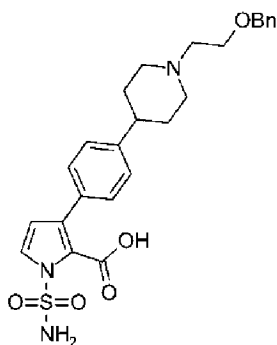
пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[4-[1-(диметилсульфамоил)-4-пиперидил]фенил]пиррол-2-карбоксилата (114 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% влажный, 36 мг, 0,017 ммоль), и полученную суспензию гидрируют под 1 атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 5,5 часов. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывают метанолом (2×10 мл) и фильтраты собирают, концентрируют при пониженном давлении, растирают с диэтиловым эфиром (3×5 мл) и сушат при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищают с применением препаративной ВЭЖХ (Способ А, 1,78-1,90 минут) с получением желаемого продукта (17 мг, 20%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,15 (шс, 1H), 8,22 (шс, 2H), 7,38-7,31 (м, 3H), 7,26-7,24 (м, 2H), 6,33 (шс, 1H), 3,70-3,60 (м, 2H), 2,95 (тд, $J=12,3, 2,2$ Гц, 2H), 2,76 (с, 6H), 1,85-1,83 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 3H).

ЖХМС (Способ С): ВУ=7,26 мин, $m/z=455,2$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 50 (свободная кислота): 3-[4-[1-(2-Бензилоксиэтил)-4-пиперидил]фенил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[4-[1-(2-бензилоксиэтил)-4-пиперидил]фенил]пиррол-2-карбоксилат

Бензил 2-бромэтиловый эфир (130 мкл, 0,8 ммоль) добавляют к раствору гидрохлорида бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиррол-2-карбоксилата (430 мг, 0,7 ммоль) и карбоната калия (292 мг, 2,1 ммоль) в ДМФ (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре под азотом в течение 17 часов. Реакционную смесь гасят водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные экстракты промывают 1:1 водой:насыщенным раствором соли (3×15 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:метанол, градиентное элюирование от 100:0 до 80:20) и растирают с диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (298 мг, 60%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,24 (шс, 1H), 7,41-7,37 (м, 6H), 7,34-7,25 (м, 12H), 7,17 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,20 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,61-3,58 (м, 2H), 3,39-3,36 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 2H), 2,80 (шт, $J=11,8$ Гц, 1H),

2,04-2,01 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,81 мин, $m/z=708,4$ $[M+H]^+$.

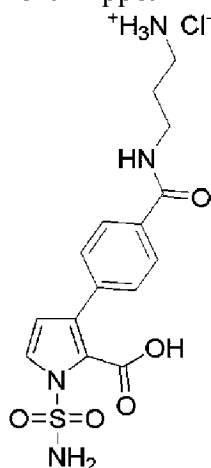
Стадия В: 3-[4-[1-(2-Бензилоксиэтил)-4-пиперидил]фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота

Бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-[4-[1-(2-бензилоксиэтил)-4-пиперидил]фенил]пиррол-2-карбоксилат (156 мг, 0,22 ммоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с 7М аммиаком в метаноле в качестве соразтворителя с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,50 (шс, 1H), 8,65 (шс, 2H), 7,45 (шд, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,39-7,34 (м, 4H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 3H), 6,23 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,80-3,75 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,82-2,66 (м, 3H), 1,54 (шс, 4H). Мультиплет на 2,82-2,66 перекрывается пиком растворителя.

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,08 мин, $m/z=484,2$ $[M+H]^+$.

Пример 51 (гидрохлорид): Гидрохлорид 3-[4-(3-аминопропилкарбамоил)фенил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Натриевая соль 4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)пиррол-3-ил]бензойной кислоты

XPhos Pd G2 (76 мг, 98 мкмоль), затем раствор трехосновного фосфата калия (621 мг, 2,93 ммоль) в воде (3 мл) добавляют к раствору натрия [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (504 мг, 976 мкмоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (706 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), и реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (75 мл). Органическую фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. ДХМ добавляют к остатку, осадок выделяют фильтрацией и сушат в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (140 мг, 26%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,40-7,37 (м, 4H), 7,34-7,26 (м, 10H), 6,30 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,86 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,28 мин, $m/z=533,3$ $[M-H]^-$.

Стадия В: Натриевая соль бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропилкарбамоил]фенил]пиррол-2-карбоксилата

ГБТУ (106 мг, 281 мкмоль) добавляют к раствору натриевой соли 4-[2-бензилоксикарбонил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-3-ил]бензойной кислоты (125 мг, 224 мкмоль), *трет*-бутил *N*-(3-аминопропил)карбамата (41 мг, 234 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (91 мг, 702 мкмоль) в ДМФ (3 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасят добавлением воды (50 мл) и добавляют этилацетат (75 мл). Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) дает желаемый продукт в виде бесцветного масла (75 мг, 47%).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,52 мин, $m/z=689,6$ $[M-H]^-$.

Стадия С: Бензил-3-[4-(3-аминопропилкарбамоил)фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

4М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют к раствору натриевой соли бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропилкарбамоил]фенил]пиррол-2-карбоксилата (75 мг, 105 мкмоль) в ДХМ (5 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении, реакционную смесь загружают в 2 г SCX картридж и элюируют метанолом, затем 3М аммиаком в метаноле. Фракции продукта объединяют, и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (52 мг, 84%).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,58 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,63 (шс, 3H), 7,43-7,39 (м, 4H), 7,34-7,26 (м, 9H), 6,30 (д, $J=3,0$, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 3,37-3,30 (м, 2H), 2,85 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,81 (м, 2H). Мультиплет на 3,37-3,30 перекрывается пиком остаточной воды.

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,60 мин, $m/z=589,5$ $[M-H]^-$.

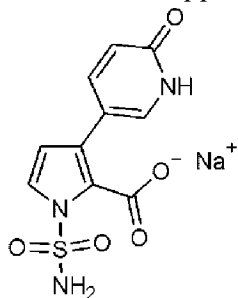
Стадия D: Гидрохлорид 3-[4-(3-аминопропилкарбамоил)фенил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты

ДХМ (5 мл) добавляют к бензил 3-[4-(3-аминопропилкарбамоил)фенил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилату (52 мг, 88 мкмоль), затем раствор 4М HCl в 1,4-диоксане (0,8 мл), и растворитель удаляют при пониженном давлении. К остатку добавляют метанол (10 мл) и 10% палладий на угле (50% влажный, 10 мг) и реакционную смесь помещают в атмосферу водорода на 2 часа. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite® и элюируют метанолом (150 мл). Растворитель удаляют при пониженном давлении и растирают со смесью диэтилового эфира и петролейного эфира с получением желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (22 мг, 62%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78-8,72 (м, 1H), 8,56 (шс, 2H), 7,99 (шс, 3H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,35 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,37-3,32 (м, 2H), 2,84 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,83 (квин, $J=7,0$ Гц, 2H). Мультиплет на 3,37-3,32 перекрывается пиком остаточной воды.

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,80 мин, $m/z=365,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 52 (натриевая соль): Натриевая соль 3-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-[6-(бензилокси)пиридин-3-ил]-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанид

Смесь натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (170 мг, 0,33 ммоль), 6-(бензилокси)пиридин-3-бороновой кислоты (92 мг, 0,41 ммоль) и карбоната натрия (109 мг, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,5 мл) дегазируют барботированием азота в течение 5 минут с последующим добавлением $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26 мг, 0,034 ммоль). Полученную смесь нагревают до 130°C при облучении микроволнами в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют в этилацетат (3×3 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/ДХМ, затем 0-20% MeOH /этилацетат), затем растирают с диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (113 мг, 55%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (дд, $J=2,5$, 0,4 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,6$, 2,5 Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 4H), 7,34-7,24 (м, 10H), 6,80 (дд, $J=8,6$, 0,4 Гц, 1H), 6,23 (д, 3,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,85 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=4,21 мин, $m/z=598,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: Натриевая соль 3-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты

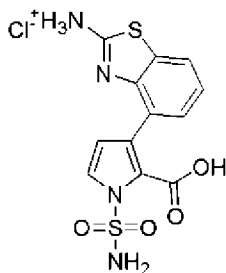
К раствору натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-[6-(бензилокси)пиридин-3-ил]-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (113 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют 10% палладия на угле (50% влажный, 40 мг, 0,2 ммоль), и полученную суспензию гидрируют под 1 атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite® и концентрируют при пониженном давлении, растирают с диэтиловым эфиром, и

оставшееся твердое вещество сушат при 40°C в вакууме с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (47 мг, 85%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,56 (шс, 1H), 8,68 (шс, 2H), 7,66 (шс, 1H), 7,58 (дд, $J=9,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,18 (шс, 1H), 6,27 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J=2,8$ Гц, 1H).

ЖХ-МС (Способ D): ВУ=0,41 мин, $m/z=284,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 53 (гидрохлорид): Гидрохлорид 3-(2-амино-1,3-benzothiazol-4-ил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: *трет*-Бутил *N*-(4-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

4-(Диметиламино)пиридин (246 мг, 2,0 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии 4-бром-1,3-бензотиазол-2-амин (4,63 г, 20,2 ммоль), триэтиламина (2,8 мл, 20,2 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (9,70 г, 44,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл), и полученные слои разделяют. Водный слой промывают ДХМ (2×30 мл) и экстракты объединяют с исходным органическим слоем, промывают 2М $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$ (50 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) с получением желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (3,97 г, 46%). Его применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Способ А): ВУ: 4,48 мин, $m/z=427,1/429,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия В: [2-[Бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-4-ил]бороновой кислоты

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил *N*-(4-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (1,5 г, 3,49 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1,77 г, 6,99 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (128 мг, 175 мкмоль) и ацетата калия (1,03 г, 10,48 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) в атмосфере азота нагревают при 85°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром (20 мл) и фильтруют через Celite®. Фильтрат концентрируют, затем повторно растворяют в диэтиловом эфире (20 мл) и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×10 мл). Органический экстракт сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют досуха, повторно растворяют в петролейном эфире (20 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 90:10 до 80:20), затем растирают с петролейным эфиром и фильтруют с получением желаемого

продукта в виде твердого вещества (595 мг, 43%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,94 (дд, $J=7,2$, 1,1 Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=7,9$, 1,1 Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,55 (с, 2H), 1,62 (с, 18H).

Стадия С: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[2-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-4-ил]пиррол-2-карбоксилат

Раствор натрий [(бензилокси)карбонил]({2-[(бензилокси)карбонил]-3-бром-1H-пиррол-1-ил}сульфонил)азанида (500 мг, 970 мкмоль), [2-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-4-ил]бороновой кислоты (421 мг, 1,07 ммоль), XPhos Pd G2 (76 мг, 97 мкмоль) и трехосновного фосфата калия (618 мг, 2,91 ммоль) в смеси ДМЭ (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере азота нагревают при 45°C облучением микроволнами в течение 3 часов. Органический слой отделяют, концентрируют досуха при пониженном давлении, и остаток растирают с диэтиловым эфиром и фильтруют. Полученное твердое вещество разделяют между ДХМ и 1M $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$, слои разделяют, и органический слой концентрируют с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (600 мг, 81%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,71-7,55 (м, 2H), 7,31 (шс, 1H), 7,25-7,16 (м, 6H), 7,07-6,96 (м, 3H), 6,57 (шд, $J=6,7$ Гц, 2H), 6,20 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 1,43 (с, 18H).

Стадия D: 3-[2-[Бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-4-ил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота

Бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[2-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-4-ил]пиррол-2-карбоксилат (600 мг, 786 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде масла (357 мг, 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (шд, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (шс, 1H), 6,42 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 1,52 (с, 18H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,89 мин, $m/z=537,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

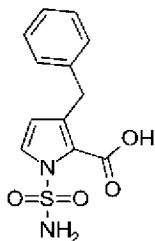
Стадия E: Гидрохлорид 3-(2-амино-1,3-бензотиазол-4-ил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору 3-[2-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-бензотиазол-4-ил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты (132 мг, 245 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (0,6 мл, 8,10 ммоль). Через 2 часа, реакционную смесь гасят метанолом, разбавляют этилацетатом, концентрируют и повторно растворяют в диэтиловом эфире. Туда добавляют 4M HCl в 1,4-диоксане, и полученный осадок выделяют фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (68 мг, 66%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33-8,24 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,77 (шд, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,37 (шс, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,23-7,16 (м, 3H), 6,36 (д, $J=3,1$ Гц, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,29 мин, $m/z=337,2$ $[M-H]^-$.

Пример 54 (свободная кислота): 3-Бензил-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Метил 3-бензил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Метил 2-изоцианоацетат (1,8 мл, 20,2 ммоль) и (проп-2-ин-1-ил)бензол (2,1 мл, 16,8 ммоль) добавляют к NMP (30 мл), туда добавляют карбонат серебра (463 мг, 1,68 ммоль) и смесь нагревают при 80°C в течение 2 часов. Смесь фильтруют, гасят водой (100 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×100 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют, и растворитель выпаривают с получением черной жидкости. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, 40-100% диэтиловый эфир в петролейном эфире) с получением желаемого продукта в виде оранжевой жидкости (1,7 г, 47%).

1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,96 (шс, 1H), 7,29-7,22 (м, 4H), 7,20-7,15 (м, 1H), 6,82 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,04 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

Стадия В: 3-Бензил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Метил 3-бензил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (1,0 г, 4,65 ммоль) растворяют в этаноле (25 мл) и воде (7,5 мл), туда добавляют моногидрат гидроксида лития (292,43 мг, 6,97 ммоль) и смесь перемешивают при 60°C в течение 5 часов и затем при 25°C в течение 38 часов. Реакционную смесь выпаривают до 50% от исходного объема, разбавляют водой (50 мл) и водный слой промывают диэтиловым эфиром (75 мл). Водный слой затем подкисляют 2М $HCl_{(водн.)}$ с получением твердого вещества, которое фильтруют и сушат на воздухе в течение ночи с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (700 мг, 75%).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,26 (шс, 1H), 11,46 (шс, 1H), 7,28-7,19 (м, 4H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,81 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,92 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,08 (с, 2H).

Стадия С: Бензил 3-бензил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

3-Бензил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту (680 мг, 3,38 ммоль), бензилбромид (606 мг, 3,55 ммоль) и гидрокарбонат натрия (369 мг, 4,39 ммоль) добавляют к ДМФ (30 мл) и нагревают при 50°C в течение 5 часов. Смесь гасят водой (100 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель выпаривают с получением желтой камеди. Камедь очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, диэтиловый эфир и затем 1:1 диэтиловый эфир в этилацетате) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (700 мг, 57%). Его применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,91 мин, $m/z=290,3$ $[M-H]^-$.

Стадия D: Бензил 1-({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-3-бензил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Бензил 3-бензил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (430 мг, 1,48 ммоль) растворяют в ТГФ (20 мл) и туда добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 106 мг, 2,21 ммоль), затем перемешивают в течение 10 минут под азотом. Туда добавляют [(бензилокси)карбонил]({[4-(диметилиминимил)-1,4-дигидропиридин-1-ил]сульфонил})азанид (496 мг, 1,48 ммоль) одной порцией, и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь гасят 2М HCl_(водн.) (50 мл) и водой (50 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель выпаривают с получением черной камеди. Смесь очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, 20% до 40% диэтиловый эфир в петролейном эфире, 100% диэтиловый эфир и, наконец, 1:1 диэтиловый эфир:этилацетат) с получением желаемого продукта в виде темной камеди (350 мг, 46%).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,44 мин, m/z=503,2 [M-H]⁻.

Стадия E: 3-Бензил-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

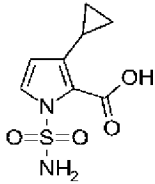
Бензил 3-бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (350 мг, 693 мкмоль) и 10% палладий на угле (50% влажный, 7,4 мг, 69 мкмоль) добавляют к этанолу (20 мл) и перемешивают в атмосфере газообразного азота (700 мг, 346 ммоль) в течение 2 часов. Смесь фильтруют через Celite® и выпаривают с получением желтой камеди. Ее растворяют в минимальном количестве диэтилового эфира (1 мл), туда добавляют 20% диэтиловый эфир в петролейном эфире с получением твердого вещества, которое обрабатывают ультразвуком, фильтруют и сушат воздухом с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (90 мг, 44%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (шс, 2H), 7,28-7,19 (м, 4H), 7,18-7,10 (м, 2H), 5,90 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H).

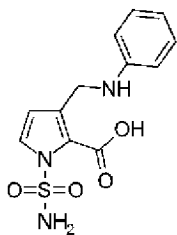
ЖХ-МС (Способ E): ВУ=0,71 мин, m/z=279,2 [M-H]⁻.

Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично 3-бензил-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоте, начиная с метил 2-изоцианоацетата и соответствующего алкина.

Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 55 (свободная кислота)		3-Циклопропил-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,24 (шс, 2H), 7,25 (шс, 1H), 5,80 (шс, 1H), 2,60-2,54 (м, 1H), 0,84-0,94 (м, 2H), 0,45-0,60 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=3,29 мин, m/z=229,1 [M-H] ⁻ .

Пример 56 (свободная кислота): 3-(Анилинометил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 3-[(*H-трет*-бутоксикарбониланилино)метил]-1Н-пиррол-2-карбоксилат

В инертной атмосфере, *трет*-бутил *H*-фенил-*H*-проп-2-инил-карбамат (1,0 г, 4,32 ммоль) и карбонат серебра (596 мг, 2,16 ммоль) суспендируют в безводном 1,4-диоксане (20 мл) и нагревают до 100°C. Раствор бензил 2-изоцианоацетата (757 мг, 4,32 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляют по каплям в течение более 1 часа и после завершения добавления смесь окружают алюминиевой фольгой, затем нагревают при 100°C в течение 19 часов. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через Celite® и промывают диэтиловым эфиром (100 мл). Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над MgSO₄ и фильтруют. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:диэтиловый эфир, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) с получением желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (1,22 г, 69%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (шс, 1H), 7,37-7,31 (м, 5H), 7,24-7,21 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 6,86 (т, J=2,5 Гц, 1H), 6,33 (т, J=2,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 1,43 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=4,14 мин, m/z=405,4 [M-H]⁻.

Стадия В: Натриевая соль бензилоксикарбонил-[2-бензилоксикарбонил-3-[(*H-трет*-бутоксикарбониланилино)метил]пиррол-1-ил]сульфонилазида

Суспензию гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 360 мг, 9,00 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) охлаждают до -10°C в атмосфере азота, затем по каплям добавляют раствор бензил 3-[(*H-трет*-бутоксикарбониланилино)метил]-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1,22 г, 3,00 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) в течение 30 минут, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа, затем повторно охлаждают до -10°C. В реакционную смесь добавляют бензил N-хлорсульфонилкарбамат (821 мг, 3,30 ммоль), обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь повторно охлаждают до -10°C, гасят добавлением по каплям 50:50 воды:насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют в этилацетат (100 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества (750 мг, 39%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,48-7,42 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 11H), 7,14-7,10 (м, 3H), 6,59 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 1,35 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,73 мин, $m/z=618,5$ $[\text{M-H}]^-$.

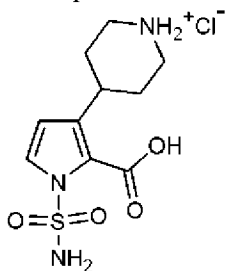
Стадия С: Бензил 3-(анилинометил)-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

4М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) добавляют к раствору натриевой соли бензилоксикарбонил-[2-бензилоксикарбонил-3-[(*H-трет*-бутоксикарбониланилино)метил]пиррол-1-ил]сульфонилазанида (750 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (5 мл), реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов, затем нагревают до 50°C в течение 1 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют ДХМ (70 мл) и воду (70 мл), фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 90:10 до 0:100) дает желаемый продукт в виде оранжевого масла (350 мг, 56%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53-7,48 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,45-7,30 (м, 10H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,63-6,58 (м, 3H), 6,22 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,28 (с, 2H). ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,59 мин, $m/z=518,4$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия D: 3-(Анилинометил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота

Бензил 3-(анилинометил)-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (350 мг, 674 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества (102 мг, 44%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (шс, 2H), 7,29 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,12-7,00 (м, 2H), 6,57 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,55-6,45 (м, 1H), 6,17 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,36 (с, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,99 мин, $m/z=294,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 57 (гидрохлорид): Гидрохлорид 3-(пиперидин-4-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота



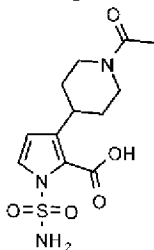
Гидрохлорид бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилата (100 мг, 0,19 ммоль) растворяют в метаноле (10 мл) и перемешивают в атмосфере азота. Реакционную смесь продувают вакуумом, и атмосферу заменяют азотом три раза. 10% палладий на угле (50% влажный, 79,71 мг, 0,04 ммоль) добавляют в реакционную смесь, атмосферу продувают вакуумом и меняют на водород (1 атмосфера, баллон), и реакционную смесь перемешивают в течение 6 часов при комнатной

температуре. Реакционную смесь фильтруют через предварительно кондиционированный слой Celite® (метанол) и промывают метанолом (2×30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром (3×10 мл) и сушат при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (41 мг, 68%).

^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,47 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,56 (тт, $J=12,1$, 3,5 Гц, 1H), 3,50-3,45 (м, 2H), 3,11 (тд, $J=13,1$, 2,5 Гц, 2H), 2,09 (шд, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,85 (квд, $J=13,2$, 3,8 Гц, 2H).

ЖХМС (Способ С): ВУ=0,65 мин, $m/z=274,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58 (свободная кислота): 3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

К раствору гидрохлорида бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-(4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилата (60 мг, 112 мкмоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (39 мкл, 281 мкмоль,) затем ацетилхлорид (9,6 мкл, 135 мкмоль), и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (20 мл), промывают насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл), 1М $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$ (20 мл), водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (28 мг, 46%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,51 (шс, 1H), 7,38-7,20 (м, 3H), 7,19-7,04 (м, 8H), 5,78 (шс, 1H), 4,99 (шс, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,41 (шд, $J=12,9$ Гц, 1H), 3,58-3,45 (м, 1H), 2,91 (шт, $J=11,8$ Гц, 1H), 2,41 (шт, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,92 (шс, 1H), 1,52-1,33 (м, 2H), 1,32-1,13 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,90 мин, $m/z=540,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

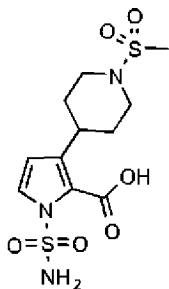
Бензил-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (28 мг, 52 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде

бледно-желтого твердого вещества (13 мг, 70%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,20-7,14 (м, 1H), 6,08 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,59 (шд, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,95 (шд, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,60 (шс, 1H), 3,27-3,07 (м, 1H), 2,65 (шт, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,89 (шд, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,83 (шд, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,62-1,43 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ D): ВУ=0,43 мин, $m/z=314,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 59 (свободная кислота): 3-(1-Метилсульфонил-4-пиперидил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 3-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Суспензию гидрохлорида бензил 3-(4-пиперидил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (286 мг, 0,89 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждают до 0°C . Добавляют триэтиламин (310 мкл, 2,23 ммоль), затем метансульфонилхлорид (83 мкл, 1,07 ммоль). Через 5 часов смесь разбавляют ДХМ (50 мл), промывают 2М $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$ (20 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:диэтиловый эфир, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества (246 мг, 76%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) $\delta=8,95$ (шс, 1H), 7,44-7,32 (м, 5H), 6,86 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,17 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,89-3,77 (м, 2H), 3,32-3,20 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,68-2,56 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=0,46 мин, $m/z=361,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия В: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилат

Раствор бензил 3-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (246 мг, 0,68 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) охлаждают до 0°C . Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 81 мг, 2,04 ммоль) добавляют одной порцией. Через 5 минут реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 60 минут. После охлаждения до 0°C , бензил N-хлорсульфонилкарбамат (186 мг, 0,75 ммоль) добавляют одной порцией, и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Через 2 часа быстро по каплям добавляют насыщенный водный хлорид аммония (5 мл), затем этилацетат (60 мл). Органический слой промывают водой (10 мл), насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100), затем хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 25:75 до 0:100) дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества (177 мг, 45%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,58-7,50$ (м, 2H), 7,39-7,25 (м, 10H), 6,10-5,99 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,57-3,50 (м, 2H), 3,42-3,28 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 5H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 2H). Мультиплет на 3,42-3,28 частично перекрывается пиком воды.

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,38 мин, $m/z=574,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия С: 3-(1-Метилсульфонил-4-пиперидил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота

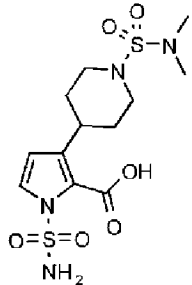
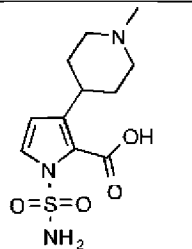
Бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилат (177 мг, 0,31 ммоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (96 мг, 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta=13,30$ (шс, 1H), 8,03 (шс, 2H), 7,39 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,81-2,73 (м, 2H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=0,66 мин, $m/z=350,2$ $[\text{M-H}]^-$.

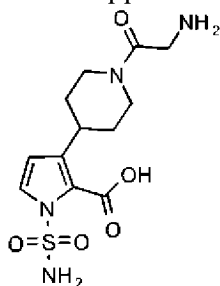
Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично 3-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоте, начиная с гидрохлорида бензил 3-(4-пиперидил)-1H-пиррол-2-карбоксилата.

Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 60 (свободная кислота)		3-[1-(Диметилсульфамоил)-4-пиперидил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta=9,34$ (шс, 2H), 7,00 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,67-3,56 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,60-1,44 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=0,46 мин, $m/z=379,2$ $[\text{M-H}]^-$.
Пример 61 (свободная кислота)		3-(1-Метил-4-пиперидил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) $\delta=7,04-7,01$ (м, 1H), 5,99-5,96 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,21-2,12 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 2H).

			Мультиплет на 3,29-3,18 частично перекрывается остаточным растворителем. ЖХ-МС (Способ А): ВУ=0,69 мин, $m/z=286,3 [M-H]^-$.
--	--	--	---

Пример 62 (свободная кислота): 3-[1-(2-Аминоацетил)-4-пиперидил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил-3-[1-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)ацетил]-4-пиперидил]-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Гидрохлорид бензил 3-(4-пиперидил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (200 мг, 0,62 ммоль) и 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)уксусную кислоту (109 мг, 0,62 ммоль), суспендированные в ДМФ (1,60 мл), охлаждают до 0°C. Добавляют N, N-диизопропилэтиламин (390 мкл, 2,24 ммоль), затем ГБТУ (283 мг, 0,75 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при 0°C раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов. Добавляют диэтиловый эфир (40 мл), и органические слои промывают водой (2×10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 25:75) дает желаемый продукт в виде белой пены (247 мг, 90%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ=8,97 (шс, 1H), 7,43-7,32 (м, 5H), 6,86-6,83 (м, 1H), 6,14-6,10 (м, 1H), 5,60-5,53 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 2H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,03-3,88 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,48-1,42 (м, 11H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,49 мин, $m/z=440,4 [M-H]^-$.

Стадия В: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-[1-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)ацетил]-4-пиперидил]пиррол-2-карбоксилат

В инертной атмосфере, перемешиваемую суспензию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 104 мг, 2,60 ммоль) в безводном ТГФ (1,22 мл) охлаждают до -10°C. Раствор бензил 3-[1-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)ацетил]-4-пиперидил]-1Н-пиррол-2-карбоксилата (244 мг, 553 мкмоль) в ТГФ (1,2 мл) добавляют по каплям в течение 10 минут. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа, затем охлаждают до -10°C. Бензил N-хлорсульфонилкарбамат (241 мг, 0,97 ммоль)

добавляют порциями в виде твердого вещества в течение 5 минут. Смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 2 часов, охлаждают до -10°C и добавляют насыщенный водный хлорид аммония (3 мл). Добавляют этилацетат (50 мл), и органический слой промывают водой (2×10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:метанол, градиентное элюирование от 100:0 до 20:80) дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества (204 мг, 56%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,58-7,52$ (м, 2H), 7,37-7,21 (м, 10H), 6,70-6,65 (м, 1H), 5,98-5,94 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,84-3,71 (м, 3H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 11H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,76 мин, $m/z=653,5$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия С: Бензил 3-[1-(2-аминоацетил)-4-пиперидил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат

4М HCl в 1,4-диоксане (660 мкл, 2,63 ммоль) добавляют к раствору бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-[1-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)ацетил]-4-пиперидил]пиррол-2-карбоксилата (202 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Все летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:1М аммиак в метаноле, градиентное элюирование от 100:0 до 50:50) дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества (128 мг, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,58-7,52$ (м, 2H), 7,70-7,40 (м, 9H), 7,32 (шс, 3H), 5,93-5,90 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,44-4,37 (м, 1H), 3,85-3,67 (м, 3H), 3,02-2,87 (м, 2H), 2,54-2,44 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,53-1,42 (м, 1H), 1,37-1,26 (м, 1H). Мультиплет на 2,54-2,44 частично перекрывается сигналом остаточного растворителя.

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,83 мин, $m/z=553,4$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия D: 3-[1-(2-Аминоацетил)-4-пиперидил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота

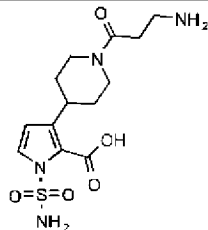
Бензил-3-[1-(2-аминоацетил)-4-пиперидил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (128 мг, 230 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с 7М аммиаком в метаноле в качестве соразтворителя, с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (71 мг, 89%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) $\delta=7,95$ (шс, 5H), 7,02-6,96 (м, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 4,52-4,40 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 3H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,59-1,26 (м, 2H).

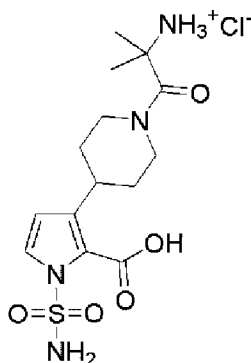
ЖХ-МС (Способ А): ВУ=0,80 мин, $m/z=329,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично 3-[1-(2-аминоацетил)-4-пиперидил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоте, начиная с гидрохлорида бензил 3-(4-пиперидил)-1H-пиррол-2-карбоксилата.

Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 63 (свободная кислота)		3-[1-(3-Аминопропаноил)-4-пиперидил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,68 (шс, 5H), 7,04-6,98 (м, 1H), 6,01-5,97 (м, 1H), 4,55-4,46 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 1H), 3,10-2,95 (м, 3H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 1,87-1,68 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,22 мин, m/z =343,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 64 (гидрохлорид): Гидрохлорид 3-[1-(2-амино-2-метил-пропаноил)-4-пиперидил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-[1-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноил]-4-пиперидил]пиррол-2-карбоксилат

Гидрохлорид бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-(4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилата (199 мг, 400 мкмоль), 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (85 мг, 420 мкмоль) и N, N-диизопропилэтиламин (348 мкл, 2,00 ммоль) добавляют к ДМФ (20 мл), затем ГБТУ (151 мг, 400 мкмоль), и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Смесь гасят водой (10 мл), затем подкисляют 2М HCl_(водн.) (5 мл) с получением твердого вещества, которое перемешивают в течение 10 минут, затем фильтруют. Очистка отфильтрованных твердых веществ хроматографией на колонке (диоксид кремния, элюирование 100% этилацетатом), затем растворяют в метаноле (2 мл) и растирают с диэтиловым эфиром, фильтруют и сушат в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (205 мг, 75%).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,31 мин, m/z =683,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: Гидрохлорид бензил 3-[1-(2-амино-2-метил-пропаноил)-4-пиперидил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)пиррол-2-карбоксилат

Бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-[1-[2-(*трет*-

бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноил]-4-пиперидил]пиррол-2-карбоксилат (200 мг, 292 мкмоль) растворяют в 4М HCl, в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивают в течение 2 часов. Смесь разбавляют диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое фильтруют под азотом с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (89 мг, 52%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,21 (шс, 3H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,41-7,27 (м, 9H), 6,24-6,11 (д, J =3,9 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,15-3,08 (м, 1H), 1,72-1,66 (м, 2H), 1,56 (с, 6H), 1,43-1,31 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,20 мин, m/z =583,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: Гидрохлорид 3-[1-(2-амино-2-метилпропаноил)-4-пиперидил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты

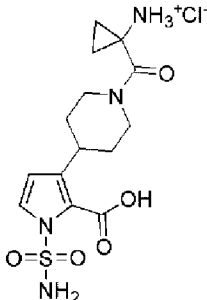
Гидрохлорид бензил-3-[1-(2-амино-2-метилпропаноил)-4-пиперидил]-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)пиррол-2-карбоксилата (89 мг, 143 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (32 мг, 53%).

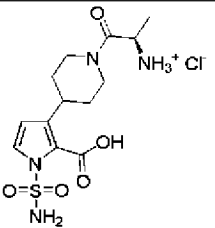
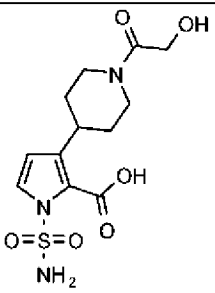
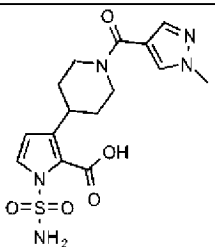
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,20 (шс, 3H), 8,09 (шс, 2H), 7,37 (д, J =2,8 Гц, 1H), 6,26 (д, J =2,8 Гц, 1H), 4,45-4,21 (шм, 2H), 3,13-2,80 (шс, 3H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,51-1,39 (м, 2H).

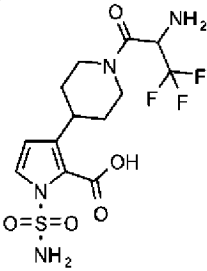
ЖХ-МС (Способ В): ВУ=0,32 мин, m/z =357,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично гидрохлориду 3-[1-(2-амино-2-метилпропаноил)-4-пиперидил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты, начиная с гидрохлорида бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-(4-пиперидил)пиррол-2-карбоксилата.

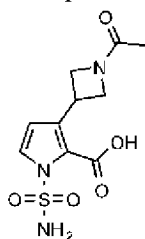
Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 65 (гидрохлорид)		Гидрохлорид 3-[1-(1-аминоциклопропан карбонил)-4-пиперидил]-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,10 (шс, 2H), 7,29 (д, J =2,8 Гц, 1H), 6,20 (д, J =2,8 Гц, 1H), 4,41-4,35 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,00-2,79 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,59-1,42 (м, 2H), 0,98 (шс, 2H), 0,88 (шс, 2H). ЖХ-МС (Способ В): ВУ=0,35 мин, m/z =357,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Препаративная ВЭЖХ (Способ А, 0,80-1,00 мин).

Пример 66 (гидрохлорид)		Гидрохлорид 3-[1-[(2R)-2-аминопропаноил]-4-пиперидил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ=8,11 (шс, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,30 и 6,20 (с, J=2,8 Гц, 1H), 4,52-4,31 (м, 2H), 3,99-3,90 (м, 2H), 3,20-3,08 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,62-1,38 (м, 2H), 1,38-1,28 (с, 3H). Ротамеры слипаются при повышенной температуре ЯМР. ЖХ-МС (Способ В): ВУ=0,38 мин, m/z=345,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Пример 67* (свободная кислота)		3-[1-(2-Гидроксиацетил)-4-пиперидил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ=13,25 (шс, 1H), 8,01 (шс, 2H), 7,37 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,46 (шс, 2H), 4,12-4,08 (м, 2H), 3,75 (шд, J=12,5 Гц, 1H), 3,01 (шт, J=12,2 Гц, 1H), 2,70-2,58 (м, 2H), 1,73 (шс, 2H), 1,60-1,36 (м, 2H). ЖХМС (Способ А): ВУ=1,86 мин, m/z=330,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
Пример 68* (свободная кислота)		3-[1-(1-Метилпиразол-4-карбонил)-4-пиперидил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ=8,80 (шс, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,16 (шс, 1H), 6,14 (шс, 1H), 4,10 (шд, J=5,5 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,17 (д, J=4,6 Гц, 2H), 1,77 (шд, J=12,4 Гц, 2H), 1,56-1,41 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А):

			ВУ=2,20 мин, $m/z=380,3$ [M-H] ⁻ .
Пример 69* (свободная кислота)		3-[1-(2-Амино-3,3,3-трифторпропаноил)-4-пиперидил]-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ=8,01 (шс, 2H), 7,39 (дд, J=5,6, 3,1 Гц, 1H), 6,25-6,21 (м, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 4,21-4,13 (м, 1H), 3,20-3,08 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 2H), 1,51-1,34 (м, 2H), 1,32-1,22 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,98 мин, $m/z=397,3$ [M-H] ⁻ .

* Проводят с применением не-Вос защищенных исходных материалов после стадий А и С только.

Пример 70 (свободная кислота): 3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-1-сульфамоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: *трет*-Бутил 3-[2-(бензолсульфонил)этинил]азетидин-1-карбоксилат

К раствору метансульфонилбензола (843 мг, 5,40 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) при -20°C под аргоном по каплям добавляют бис(триметилсилил)амид лития (1М раствор в ТГФ, 11,3 мл, 11,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при -20°C. К реакционной смеси добавляют хлортриметилсилан (754 мкл, 5,94 ммоль) и перемешивают в течение еще 10 минут. В реакционную смесь по каплям добавляют раствор *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,40 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) и перемешивают при -20°C в течение еще 3 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором водного хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:диэтиловый эфир, градиентное элюирование от 100:0 до 25:75) с получением желаемого продукта в виде бесцветной камеди (939 мг, 54%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,89 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,73-7,54 (м, 3H), 7,12 (дд, J=15,0, 8,0 Гц, 1H), 6,40 (дд, J=15,1, 1,1 Гц, 1H), 4,13 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,80 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 2H), 3,39-3,31 (м, 1H), 1,45 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,38 мин, $m/z=322,3$

[M-H]⁻.

Стадия В: Бензил 3-{1-[(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К суспензии *трет*-бутоксид калия (521 мг, 4,65 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) под аргоном при 0°C добавляют бензил 2-изоцианоацетат (610 мг, 3,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при 0°C. В реакционную смесь добавляют раствор *трет*-бутил 3-[2-(бензолсульфонил)этинил]азетидин-1-карбоксилата (939 мг, 2,90 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) и перемешивают и нагревают до комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором водного хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют этилацетат (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 75:25) с получением желаемого продукта в виде бесцветной камеди (420 мг, 41%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,03 (шс, 1H), 7,41-7,33 (м, 5H), 6,90 (т, J=2,8 Гц, 1H), 6,34 (т, J=2,7 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,27-4,20 (м, 3H), 3,90 (шс, 2H), 1,44 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,77 мин, m/z=355,3 [M-H]⁻.

Стадия С: Бензил 3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору бензил 3-{1-[(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-1Н-пиррол-2-карбоксилата (210 мг, 589 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют 4М HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрируют досуха, повторно растворяют в метаноле и снова концентрируют, затем суспендируют в диэтиловом эфире и концентрируют. Остаток растворяют в ДХМ (10 мл), охлаждают до 0°C с последующим добавлением триэтиламина (247 мкл, 1,77 ммоль) и ацетилхлорид а(54 мкл, 886 мкмоль) и нагревают до комнатной температуры при перемешивании в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (20 мл), промывают водой (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют досуха и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (76 мг, 43%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,14 (шс, 1H), 7,41-7,28 (м, 5H), 6,92 (т, J=2,9 Гц, 1H), 6,31 (т, J=2,6 Гц, 1H), 5,33-5,24 (м, 2H), 4,42-4,25 (м, 3H), 4,17-3,95 (м, 2H), 1,85 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,76 мин, m/z=297,3 [M-H]⁻.

Стадия D: Бензил 3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору бензил 3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (76 мг, 255 мкмоль) в безводном ТГФ (4 мл) под аргоном при -10°C порциями добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 31 мг, 764 мкмоль), и реакционную смесь

перемешивают в течение 45 минут. В реакционную смесь добавляют бензил N-хлорсульфонилкарбамат (70 мг, 280 мкмоль) и перемешивают при -10°C и нагревают до комнатной температуры в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором водного хлорида аммония (30 мл), экстрагируют этилацетатом (2×30 мл) и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, ДХМ:метанол, градиентное элюирование от 100:0 до 95:5), затем хроматографией на колонке (диоксид кремния, этилацетат:метанол, градиентное элюирование от 100:0 до 92:8) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (27 мг, 21%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,46 (шд, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,40-7,18 (м, 9H), 6,22 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 5,43-5,23 (м, 2H), 5,01-4,92 (м, 2H), 4,29-4,10 (м, 2H), 4,07-3,97 (м, 2H), 3,87 (шдд, $J=9,3, 5,8$ Гц, 1H), 1,78 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,10 мин, $m/z=512,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

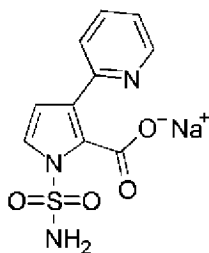
Стадия Е: 3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Бензил 3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-({[(бензилокси)карбонил]амино}сульфонил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (27 мг, 53 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде бледно-бежевого твердого вещества (15 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (шд, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,18 (шд, $J=2,9$ Гц, 1H) 4,51-4,33 (м, 1H), 4,30 (шт, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,20 (шт, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,00 (шт, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,90-3,74 (м, 1H), 1,77 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,76 мин, $m/z=286,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 71 (натриевая соль): Натриевая соль 3-(2-пиридил)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Бензил 3-(2-пиридил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Карбонат серебра (567 мг, 2,06 ммоль) добавляют в дегазированный раствор 2-этинилпиридина (0,42 мл, 4,11 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (15 мл), и реакционную смесь нагревают до 100°C под азотом. Раствор бензил 2-изоцианоацетата (864 мг, 4,93 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляют по каплям в течение 30 минут, и реакционную смесь нагревают в течение еще 20 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой Celite® и фильтровальный слой альтернативно промывают диэтиловым эфиром (4×50 мл) и водой (3×20 мл). Полученные

слои разделяют, и органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 80:20 до 40:60) с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (746 мг, 65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,0 (шс, 1H), 8,56-8,54 (м, 1H), 7,79 (шд, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66 (тд, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,35 (м, 4H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,06 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,50 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,05 мин, $m/z=277,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия В: Натриевая соль бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(2-пиридил)пиррол-2-карбоксилата

Раствор бензил 3-(2-пиридил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (746 мг, 2,68 ммоль) в безводном ТГФ (2,5 мл) добавляют по каплям в течение периода 10 минут к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 193 мг, 8,0 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) при -10°C под азотом. После завершения добавления, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 40 минут и повторно охлаждают до -10°C . Бензил N-хлорсульфонилкарбамат (733 мг, 2,95 ммоль) добавляют порциями в течение 5 минут и, после завершения добавления, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 часов. Реакционную смесь повторно охлаждают до -10°C и гасят добавлением по каплям 1:1 воды:насыщенного раствора соли (10 мл). Раствор экстрагируют этилацетатом (3×25 мл), и объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 80:20 до 0:100) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (705 мг, 51%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (шд, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,70 (тд, $J=7,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 8H), 7,21 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 6,49 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,83 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,93 мин, $m/z=490,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия С: Натриевая соль 3-(2-пиридил)-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты

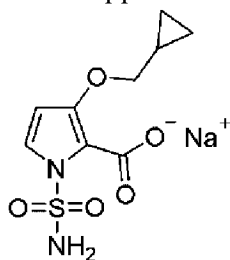
Натриевую соль бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(2-пиридил)пиррол-2-карбоксилата (705 мг, 1,38 ммоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (373 мг, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (шс, 2H), 8,50-4,47 (м, 1H), 8,04 (шд, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (тд, $J=7,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,13 (ддд, $J=7,4$, 4,5, 0,8 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=3,1$ Гц, 1H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,73 мин, $m/z=266,2$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 72 (натриевая соль): Натриевая соль 3-(циклопропилметокси)-1-

сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Метил 3-(циклопропилметокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

(Бромметил)циклопропан (588 мг, 4,36 ммоль) добавляют к раствору метил 3-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксилата (615 мг, 4,36 ммоль) и карбоната калия (993 мг, 7,19 ммоль) в ДМФ (5 мл), и реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду (100 мл) и диэтиловый эфир (100 мл). Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (75 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над MgSO_4 и фильтруют. Растворитель удаляют при пониженном давлении и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 50:50) с получением желаемого продукта в виде бледно-желтого масла, которое отверждается при выстаивании (177 мг, 42%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,58 (с, 1H), 6,75 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,91 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,86 (м, 5H), 1,31 (м, 1H), 0,64-0,60 (м, 2H), 0,38-0,35 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,61 мин, $m/z=194,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия В: Бензил 3-(циклопропилметокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Оксид ди-*n*-бутилолова (40 мг, 161 мкмоль) добавляют к раствору метил 3-(циклопропилметокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (314 мг, 1,61 ммоль) в бензиловом спирте (1,7 мл, 16,1 ммоль), и смесь перемешивают при 140°C в течение ночи. Бензиловый спирт удаляют вакуумной дистилляцией с получением коричневого твердого остатка. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 50:50) затем растворяют в минимальном объеме ДХМ, осаждают петролейным эфиром, фильтруют и сушат в вакууме дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества (310 мг, 71%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 6,75 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,90 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,86 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,37-1,23 (м, 1H), 0,63-0,59 (м, 2H), 0,37-0,34 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,54 мин, $m/z=270,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия С: Натриевая соль бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-3-(циклопропилметокси)пиррол-2-карбоксилата

Перемешиваемую суспензию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 138 мг, 3,45 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждают до -10°C в атмосфере азота. Раствор бензил 3-(циклопропилметокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (312 мг, 1,15 ммоль) в

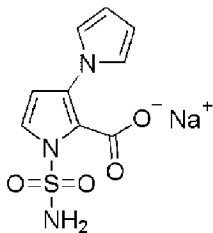
безводном ТГФ (5 мл) добавляют по каплям в течение периода 30 минут, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C . Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа, затем повторно охлаждают до -10°C . Бензил N-хлорсульфонилкарбамат (315 мг, 1,26 ммоль) добавляют в реакционную смесь, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C , затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь повторно охлаждают до -10°C , гасят добавлением по каплям 50:50 воды:насыщенного раствора соли (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) и растирают с петролейным эфиром с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (70 мг, 12%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,35-7,32 (м, 3H), 7,17 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 6H), 5,88 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,68 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,05 (м, 1H), 0,43-0,40 (м, 2H), 0,17-0,14 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,42 мин, $m/z=483,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия D: Натриевая соль 3-(циклопропилметокси)-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты

Натриевую соль бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-3-(циклопропилметокси)пиррол-2-карбоксилата (30 мг, 61,9 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (6 мг, 34%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,16 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 1,24 (шс, 1H), 0,60-0,52 (м, 2H), 0,36-0,30 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,47 мин, $m/z=259,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 73 (натриевая соль): Натриевая соль 3-пиррол-1-ил-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Этил 3-(диаллиламино)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Аллилбромид (3,72 г, 30,8 ммоль) добавляют к раствору этил 3-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (2,26 г, 14,7 ммоль) и карбоната калия (5,07 г, 36,7 ммоль) в безводном ДМФ (10 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов. Добавляют воду (75 мл), затем диэтиловый эфир (100 мл) и фазы разделяют. Органическую фазу сушат над MgSO_4 , и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 60:40) дает желаемый продукт в

виде бесцветного масла (1,66 г, 48%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (шс, 1H), 6,74 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,94-5,86 (м, 3H), 5,19-5,12 (м, 4H), 4,30 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,82 (д, $J=6,0$ Гц, 4H), 1,34 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,53 мин, $m/z=233,4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия В: 1-*трет*-Бутил 2-этил 3-(диаллиламино)пиррол-1,2-дикарбоксилат

4-Диметиламинопиридин (108 мг, 884 мкмоль) добавляют к раствору этил 3-(диаллиламино)-1H-пиррол-2-карбоксилата (1,04 г, 4,4 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (2,41 г, 11,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь гасят добавлением воды (100 мл) и добавляют ДХМ (100 мл). Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют ДХМ (100 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 , и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) дает желаемый продукт в виде бесцветного масла (1,44 г, 97%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,12 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,87-5,80 (м, 2H), 5,16 (м, 1H), 5,14-5,12 (м, 3H), 4,25 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=6,0$ Гц, 4H), 1,55 (с, 9H), 1,31 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Стадия С: 1-*трет*-Бутил 2-этил 3-(2,5-дигидропиррол-1-ил)пиррол-1,2-дикарбоксилат

Катализатор Hoveyda-Grubbs Catalyst® 2 поколения (30 мг, 47,3 мкмоль) добавляют к раствору 1-*трет*-бутил 2-этил 3-(диаллиламино)пиррол-1,2-дикарбоксилата (158 мг, 473 мкмоль) в ДХМ (10 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Растворитель удаляют *in vacuo*, и очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 60:40) дает желаемый продукт в виде желтого масла (112 мг, 77%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,12 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,84 (м, 2H), 5,79 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,62 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,17 (с, 4H), 1,55 (с, 9H), 1,33 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,96 мин, $m/z=207,2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Стадия D: Этил 3-(2,5-дигидропиррол-1-ил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

ТФК (2,1 мл, 27,0 ммоль) добавляют к раствору 1-*трет*-бутил 2-этил 3-(2,5-дигидропиррол-1-ил)пиррол-1,2-дикарбоксилата (1,3 г, 4,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов. Добавляют еще ТФК (1 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа. Добавляют насыщенный водный раствор карбоната калия (30 мл), ДХМ (75 мл) и воду (50 мл). Фазы разделяют, органическую фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) дает желаемый продукт в виде желтого масла (566 мг, 64%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (шс, 1H), 6,75 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,88-5,64 (м, 2H), 5,76 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 6H), 1,34 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия Е: Бензил 3-пиррол-1-ил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Смесь этил 3-(2,5-дигидропиррол-1-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (566 мг, 2,7 ммоль), бензилового спирта (2,97 г, 27,4 ммоль) и оксида ди-*n*-бутилолова (68 мг, 274 мкмоль) нагревают до 160°C в течение 4 дней. Растворитель удаляют *in vacuo*, и очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) дает желаемый продукт в виде коричневого масла (135 мг, 18%).

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,01 (шс, 1Н), 7,36-7,30 (м, 5Н), 7,02 (т, J=2,0 Гц, 2Н), 6,88 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 6,29 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 6,25 (т, J=2,0 Гц, 2Н), 5,27 (с, 2Н).

ЖХ-МС (Способ В): ВУ=3,58 мин, m/z=265,3 [M-H]⁻.

Стадия F: Натриевая соль бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-пиррол-1-илпиррол-1-ил)сульфонилазанида

Суспензию гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 61 мг, 1,52 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) охлаждают до -10°C в атмосфере азота. Раствор бензил 3-пиррол-1-ил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (135 мг, 507 мкмоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляют по каплям в течение периода 30 минут обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа, затем повторно охлаждают до -10°C. Бензил N-хлорсульфонилкарбамат (139 мг, 558 мкмоль) добавляют, обеспечивая поддержание температуры ниже -5°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь повторно охлаждают до -10°C и гасят добавлением по каплям 50:50 воды:насыщенного раствора соли (100 мл). Водную фазу экстрагируют в этилацетат (3×50 мл), и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 0:100) дает желаемый продукт в виде бледно-коричневого масла (85 мг, 30%).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,41-7,39 (м, 2Н), 7,34-7,27 (м, 9Н), 6,92 (т, J=2,0 Гц, 2Н), 6,20 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,12 (т, J=2,0 Гц, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 4,87 (с, 2Н).

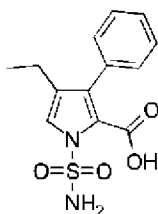
ЖХ-МС (Способ В): ВУ=2,49 мин, m/z=478,3 [M-H]⁻.

Стадия G: Натриевая соль 3-пиррол-1-ил-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислоты

Натриевую соль бензилоксикарбонил-(2-бензилоксикарбонил-3-пиррол-1-ил-пиррол-1-ил)сульфонил-азанида (85 мг, 177 мкмоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (20 мг, 32%).

¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,17 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 6,99 (с, 2Н), 6,20-6,14 (м, 1Н), 6,11 (с, 2Н). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,46 мин, m/z=254,2 [M-H]⁻.

Пример 74 (свободная кислота): 4-Этил-3-фенил-1-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 4-этил-3-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

1,8-Диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (1,44 мл, 9,62 ммоль) добавляют по каплям в течение 5 минут к раствору бензил 2-изоцианоацетата (927 мг, 5,29 ммоль) и [2-нитробут-1-енил]бензола (8,53 г, 4,81 ммоль) в смеси ТГФ (7,5 мл) и пропан-2-ола (2,5 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток помещают в воду (50 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) с получением желаемого продукта в виде бледно-желтого масла (1,07 г, 73%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (шс, 1H), 7,35-7,23 (м, 8H), 7,12-7,09 (м, 2H), 6,90 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,28 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 0,99 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=4,09 мин, $m/z=304,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия В: Натриевая соль бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамоил)-4-этил-3-фенилпиррол-2-карбоксилата

Раствор бензил 4-этил-3-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1,47 г, 4,8 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждают до -10°C в атмосфере азота, и гидрид натрия (60% в минеральном масле, 578 мг, 14,4 ммоль) добавляют порциями. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 40 минут. Реакционную смесь охлаждают до -10°C , бензил N-хлорсульфонилкарбамат (1,32 г, 5,30 ммоль) добавляют порциями, перемешивают в течение 5 минут, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 30 минут. Реакционную смесь охлаждают до -10°C , гасят добавлением по каплям воды (10 мл) и насыщенного раствора соли (10 мл). Раствор экстрагируют этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические экстракты сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат:метанол, градиентное элюирование от 95:5:0 до 0:100:0 до 0:80:20) с получением желаемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (349 мг, 13%).

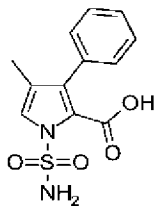
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,36-7,29 (м, 8H), 7,25-7,18 (м, 6H), 7,08-7,06 (м, 2H), 5,03 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 2,57 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 0,96 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=4,27 мин, $m/z=517,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Стадия С: 4-Этил-3-фенил-1-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота

Натриевую соль бензил-1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-4-этил-3-фенилпиррол-2-карбоксилата (349 мг, 0,64 ммоль) гидрируют аналогично натриевой соли 3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (161 мг, 84%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,93 (шс, 1H), 8,56 (шс, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,28-7,26 (м, 1H), 7,23-7,22 (м, 2H), 7,10 (шс, 1H), 2,24 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 0,97 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХМС (Способ А): ВУ=3,16 мин, $m/z=293,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 75 (свободная кислота): 4-Метил-3-фенил-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: Бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-4-метил-3-фенил-пиррол-2-карбоксилат

К раствору бензил 4-метил-3-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (500 мг, 1,72 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) под аргоном при 0°C порциями добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 103 мг, 2,57 ммоль) и перемешивают в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляют [(бензилокси)карбонил]({[4-(диметилиминимил)-1,4-дигидропиридин-1-ил]сульфонил})азанид (633 мг, 1,89 ммоль) и нагревают при 70°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл) сушат над MgSO_4 и концентрируют досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир до этилацетата) с получением желаемого продукта в виде бежево-желтого твердого вещества (120 мг, 14%).

^1H ЯМР (500 МГц, XClOFORM-d) δ 7,30-7,40 (м, 11H), 7,10-7,20 (м, 3H) 6,79 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 5,17 (с, 2H), 5,02 (с, 2H) 1,80-1,90 (м, 3H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=4,09 мин, $m/z=505,0$ $[\text{M+H}]^+$.

Стадия В: 4-Метил-3-фенил-1-сульфамойл-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

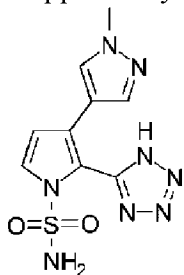
К раствору бензил 1-(бензилоксикарбонилсульфамойл)-4-метил-3-фенил-пиррол-2-карбоксилата (104 мг, 206 мкмоль) в метаноле (15 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% влажный, 11,0 мг, 103 мкмоль) и перемешивают под водородом при 20°C в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют через Celite® и промывают метанолом с получением твердого вещества. Твердое вещество растирают с пентаном и сушат с получением желаемого продукта в виде оливкового твердого вещества (41 мг, 64%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (шс, 2H), 7,20-7,40 (м, 6H), 1,85 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ D): ВУ=3,96 мин, $m/z=281,0$ $[\text{M+H}]^+$.

Пример 76 (свободный тетразол): 3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-тетразол-5-

ил)-1Н-пиррол-1-сульфонамид



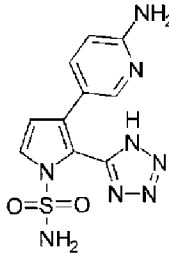
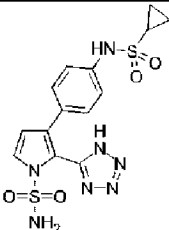
отгоняют, и оставшееся твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением бежевого твердого вещества. Твердое вещество очищают препаративной ВЭЖХ (Способ А, 1,0 до 1,11 минут) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (27 мг, 46%).

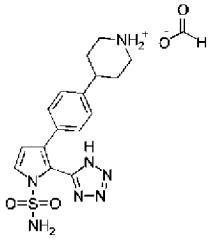
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (шс, 2H), 7,57 (шс, 1H), 7,46 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,20 (шс, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ D): ВУ=2,67 мин, $m/z=295,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

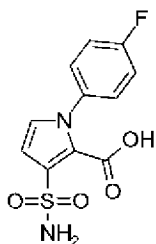
Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-тетразол-5-ил)-1H-пиррол-1-сульфонамиду начиная с натрий {[3-бром-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-тетразол-5-ил)-1H-пиррол-1-ил]сульфонил}[(*мет*-бутоксикарбонил)азанида и натрий {[3-бром-2-(2-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2H-тетразол-5-ил)-1H-пиррол-1-ил]сульфонил}[(*мет*-бутоксикарбонил)азанида или разделенного изомера.

Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 77 (свободны й тетразол)		3-(6-Аминопиридин-3-ил)-2-(1H-тетразол-5-ил)-1H-пиррол-1-сульфонамид	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (шс, 2H), 8,03 (шс, 2H), 7,82 (шс, 1H), 7,63 (шд, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,90 (шд, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=3,3$ Гц, 1H). ЖХ-МС (Способ D): ВУ=1,58 мин, $m/z=307,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Пример 78 (свободны й тетразол)		3-[4-(Циклопропилсульфонил амино)фенил]-2-(1H-тетразол-5-ил)пиррол-1-сульфонамид	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,77 (с, 1H), 8,48 (шс, 2H), 7,54 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,14-7,12 (м, 2H), 7,05 (шд, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,71 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 0,93-0,91 (м, 4H). Мультиплет на 2,64-2,59 частично перекрывается пиком остаточного ДМСО. ЖХ-МС (Способ А): ВУ=2,54 мин, $m/z=410,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Препаративная ВЭЖХ (Способ А, 1,22-1,33 мин).

Пример 79 (свободный тетразол)		Формиат 3-[4-(4-пиперидил)фенил]-2-(1H-тетразол-5-ил)пиррол-1-сульфонамида	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (с, 1H), 7,30 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,04-7,02 (м, 2H), 7,00-6,97 (м, 2H), 6,43 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 1,94-1,89 (м, 2H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,24-1,22 (м, 2H), 0,79-0,77 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): ВУ=1,99 мин, $m/z=372,3[\text{M}-\text{H}]^-$. Препаративная ВЭЖХ (Способ А, 0,80-1,00 минут).
--------------------------------------	---	--	--

Пример 80 (свободная кислота): 1-(4-Фторфенил)-3-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: *трет*-Бутил 3-(*трет*-бутилсульфамойл)-1-(4-фторфенил)пиррол-2-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил 3-(*трет*-бутилсульфамойл)-1H-пиррол-2-карбоксилата (100 мг, 0,33 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (185 мг, 1,32 ммоль), ацетата меди(II) (90 мг, 0,50 ммоль) и пиридина (107 мкл, 1,32 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (3 мл), промывают водой (2×3 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 70:30) с получением желаемого продукта в виде беловатого твердого вещества (100 мг, 76%).

^1H ЯМР (500 МГц, XClOFORM-d) δ 7,2-7,3 (м, 2H), 7,1-7,2 (м, 2H), 6,77 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 1,27 (с, 9H), 1,23 (с, 9H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,88 мин, $m/z=419,1 [\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия В: 1-(4-Фторфенил)-3-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота

К раствору *трет*-бутил 3-(*трет*-бутилсульфамойл)-1-(4-фторфенил)пиррол-2-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл), и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрируют досуха при пониженном давлении, подвергают азеотропной перегонке три раза с диэтиловым эфиром, растирают с диэтиловым эфиром (3 мл) и сушат

при 30°C при пониженном давлении в течение ночи с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (54 мг, 75%).

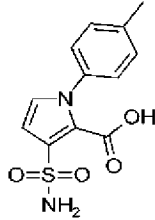
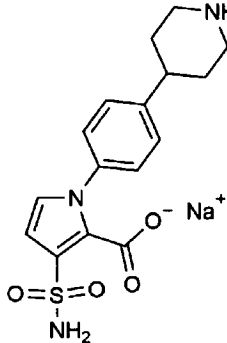
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,50 (шс, 1H), 7,43 (дд, $J=4,9$, 8,7 Гц, 2H), 7,33 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,04 (шс, 2H), 6,62 (д, $J=2,5$ Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (471 МГц, ДМСО- d_6) δ -113,74 (с, 1F).

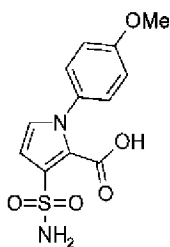
ЖХ-МС (Способ С): ВУ=4,72 мин, $m/z=283,1$ $[\text{M-H}]^-$.

Другие примеры

Следующие примеры получают аналогично 1-(4-фторфенил)-3-сульфамоилпиррол-2-карбоновой кислоте, начиная с *трет*-бутил 3-(*трет*-бутилсульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоксилата.

Пример	Структура	Наименование	Аналитические данные
Пример 81 (свободная кислота)		1-(<i>n</i> -толил)-3-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,42 (шс, 1H), 7,3-7,3 (м, 2H), 7,2-7,3 (м, 2H), 7,14 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,02 (шс, 2H), 6,60 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H). ЖХ-МС (Способ С): ВУ=5,54 мин, $m/z=279,1$ $[\text{M-H}]^-$.
Пример 82 (натриевая соль)		Натриевая соль 1-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]-3-сульфамоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,19 (с, 4H), 6,57 (шс, 1H), 6,19 (шс, 1H), 3,0-3,1 (м, 2H), 2,5-2,6 (м, 3H), 1,69 (шд, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,50 (дкв, $J=3,9$, 12,3 Гц, 2H). ЖХ-МС (Способ Е): ВУ=1,55 мин, $m/z=350,1$ $[\text{M+H}]^+$.

Пример 83 (свободная кислота): 1-(4-Метоксифенил)-3-сульфамоилпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: *трет*-Бутил 3-(*трет*-бутилсульфамоил)-1-(4-метоксифенил)пиррол-2-карбоксилат

Суспензию *трет*-бутил 3-(*трет*-бутилсульфамоил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (20

мг, 66 мкмоль), 4-йоданизола (31 мг, 132 мкмоль), карбоната калия (27 мг, 198 мкмоль), йодида меди(I) (10 мг, 33 мкмоль) и транс N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (5,6 мг, 40 мкмоль) в дегазированном ДМФ (1 мл) нагревают до 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 50:50 водой:насыщенным раствором соли (10 мл) и экстрагируют в этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывают 50:50 водой:насыщенным раствором соли (3×5 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении.

реакцию повторяют три раза, и неочищенные продукты объединяют и очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 40:60) с получением желаемого продукта в виде бледно-оранжевого масла (46 мг всего после трех реакций, 57%).

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,1-7,2 (м, 2H), 6,9-7,0 (м, 2H), 6,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,28 (с, 9H), 1,23 (с, 9H).

ЖХ-МС: ВУ=3,88 мин, m/z=431,0 [M+Na]⁺.

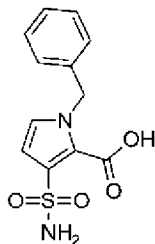
Стадия В: 1-(4-Метоксифенил)-3-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота

К раствору *трет*-бутил 3-(*трет*-бутилсульфамойл)-1-(4-метоксифенил)пиррол-2-карбоксилата (46 мг, 113 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл), и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрируют досуха при пониженном давлении, подвергают азеотропной перегонке три раза с диэтиловым эфиром, растирают с диэтиловым эфиром (4 мл) и сушат при 30°C при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (29 мг, 87%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,40 (шс, 1H), 7,3-7,3 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,0-7,0 (м, 4H), 6,59 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).

ЖХ-МС (Способ С): ВУ=2,32 мин, m/z=295,1 [M-H]⁻.

Пример 84 (свободная кислота): 1-Бензил-3-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота



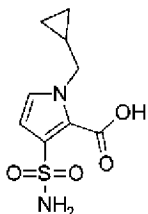
К раствору *трет*-бутил 1-бензил-3-(*трет*-бутилсульфамойл)пиррол-2-карбоксилата (80 мг, 204 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл), и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрируют досуха при пониженном давлении, подвергают азеотропной перегонке три раза с диэтиловым эфиром, растирают с диэтиловым эфиром (4 мл) и сушат при 40°C при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого

твёрдого вещества (35 мг, 61%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,66 (шс, 1H), 7,3-7,4 (м, 2H), 7,2-7,3 (м, 2H), 7,1-7,1 (м, 2H), 6,86 (шс, 2H), 6,54 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,54 (с, 2H).

ЖХ-МС (Способ С): ВУ=2,13 мин, $m/z=279,1$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 85 (свободная кислота): 1-(Циклопропилметил)-3-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота



Стадия А: *трет*-Бутил 3-(*трет*-бутилсульфамойл)-1-(циклопропилметил)пиррол-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил 3-(*трет*-бутилсульфамойл)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (100 мг, 331 мкмоль) в ТГФ (2 мл) охлаждают до 0°C и добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 16 мг, 400 мкмоль). После перемешивания при 0°C в течение 5 минут, добавляют (бромметил)циклопропан (47 мкл, 496 мкмоль), затем нагревают реакцию смесь до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. После охлаждения до 0°C , реакцию смесь гасят добавлением по каплям насыщенным водным хлоридом аммония (3 мл) и экстрагируют в этилацетат (3×3 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (диоксид кремния, петролейный эфир:этилацетат, градиентное элюирование от 100:0 до 60:40) с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (95 мг, 81%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ =6,80 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,10 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,64 (с, 9H), 1,28-1,24 (м, 1H), 1,23 (с, 9H), 0,64-0,58 (м, 2H), 0,35-0,29 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ А): ВУ=3,88 мин, $m/z=379,2$ $[\text{M+Na}]^+$.

Стадия В: 1-(Циклопропилметил)-3-сульфамойлпиррол-2-карбоновая кислота

С *трет*-бутил 3-(*трет*-бутилсульфамойл)-1-(циклопропилметил)пиррол-2-карбоксилата (95 мг, 267 мкмоль) в ДХМ (1 мл) снимают защиту аналогично 1-(4-фторфенил)-3-сульфамойлпиррол-2-карбоновой кислоте (Стадия В) с получением желаемого продукта в виде беловатого твёрдого вещества (36 мг, 55%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ =13,68 (шс, 1H), 7,18 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,84 (шс, 2H), 6,48 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,29-1,19 (м, 1H), 0,52-0,47 (м, 2H), 0,39-0,34 (м, 2H).

ЖХ-МС (Способ С): ВУ=4,83 мин, $m/z=243,3$ $[\text{M-H}]^-$.

Биологические данные

Соединения по изобретению тестируют в анализе ингибирования металло- β -лактамазы для исследования механизма действия соединений. Результаты представлены в

виде концентрации тестируемого готового продукта, требуемых для ингибирования ферментной активности на 50% (IC_{50}). Соединения показали значения IC_{50} согласующиеся с эффективным специфическим ингибированием тестируемых металло- β -лактамаз.

Ингибирование ферментной функции металло- β -лактамазы проводят при 37°C в буфере при pH 7,5 (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0,1 mM ZnSO₄, 20 мкг/мл ПЭГ4000), содержащем 1,5 нМ NDM-1, 100 мкМ нитроцефина и интервал концентраций соединения. Абсорбцию при 490 нм измеряют с применением BMG LABTECH FLUOstar Omega микропланшетного ридера каждую минуту в течение 30 минут. IC_{50} определяют из среднего увеличения OD в минуту к Log10 концентрации соединения с применением GraphPad Prism. Данные представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1

№ примера	NDM-1 IC_{50} (нМ)
1	826,1
2	479,1
3	Не тестировано
4	Не тестировано
5	444,5
6	2861,0
7	Не тестировано
8	448,3
9	1346,8
10	Не тестировано
11	4120,5
12	Не тестировано
13	Не тестировано
14	Не тестировано
15	Не тестировано
16	Не тестировано
17	Не тестировано
18	725,1
19	1529,0
20	Не тестировано
21	3360,5
22	2089,0
23	548,1
24	608,1

25	1359,0
26	511,8
27	Не тестировано
28	Не тестировано
29	Не тестировано
30	Не тестировано
31	Не тестировано
32	Не тестировано
33	Не тестировано
34	150,6
35	Не тестировано
36	1012,7
37	Не тестировано
38	Не тестировано
39	Не тестировано
40	264,2
41	Не тестировано
42	Не тестировано
43	Не тестировано
44	Не тестировано
45	Не тестировано
46	2790
47	655,8
48	Не тестировано
49	Не тестировано
50	Не тестировано
51	262,8
52	2694,0
53	314,3
54	Не тестировано
55	Не тестировано
56	Не тестировано
57	Не тестировано
58	1311,9

59	Не тестировано
60	Не тестировано
61	Не тестировано
62	1301,6
63	834,1
64	Не тестировано
65	Не тестировано
66	Не тестировано
67	Не тестировано
68	Не тестировано
69	Не тестировано
70	Не тестировано
71	Не тестировано
72	3893
73	2573,5
74	Не тестировано
75	Не тестировано
76	1178,5
77	505,5
78	Не тестировано
79	Не тестировано
80	Не тестировано
81	Не тестировано
82	Не тестировано
83	Не тестировано
84	Не тестировано
85	Не тестировано

МИК определяют обработкой бактерий серийными разведениями антибактериальных агентов в МНВ-II (бульоне Мюллера-Хинтона со стандартизированным содержанием катионов, pH 7,4) согласно руководству по микроразведению бульонов Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Cockerill et al., 2012).

Сочетание МИК проводят как описано для определений МИК с добавлением 4 мг/л тестируемого соединения в МНВ-II.

Цитотоксичность оценивают на человеческих клетках Hep G2 (ATCC HB-8065),

высеянных с плотностью 2×10^5 клеток на лунку, и инкубированных в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂. Клетки обрабатывают серией удвоенных разведений тестируемого готового продукта. Через 24 ч обработки, жизнеспособность клеток определяют с применением CellTiter-Glo® (Promega, WI, USA) согласно инструкциям производителя. Результаты показаны как концентрация тестируемого готового продукта, требуемая для снижения жизнеспособности клеток 50% (CC₅₀).

В следующих литературных источниках представлена дополнительная информация о способах анализа, используемых при оценке соединений по изобретению, и описания этих документов в отношении таких способов специально включены в данный документ. Во избежание сомнений предполагается, что раскрытие способов в каждом из этих документов конкретно составляет часть идеи и раскрытия этого изобретения. Две последние ссылки, приведенные ниже, предоставляют способ установления и демонстрации существования синергизма, и, таким образом, описанные в них методики можно использовать для демонстрации синергетической активности между соединениями по изобретению и карбапенемами, такими как меропенем.

COCKERILL, F.R., WICKLER, M.A., ALDER, J., DUDLAY, M.N., ELIOPOULOS, G.M., FERRARO, M.J., HARDY, D.J. ANDHECHT, D.W., HINDLER, J.A., PATEL, J.B., POWEL, M., SWENSON, J.M., THOMPSON, J.B., TRACZEWSKI, M.M., TURNIDGE, J.A., WEINSTEIN, M.P., & ZIMMER, B.L. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically (M07-A9). Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute.

PILLAI, S.K., MOELLERING, R.C., & ELIOPOULOS, G.M. 2005. Antimicrobial combinations. In: Antibiotics in Laboratory Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp. 365-440.

BURKHART, C.G., BURKHART, C.N., & ISHAM, N. 2006. Synergistic Antimicrobial Activity by Combining an Allylamine with Benzoyl Peroxide with Expanded Coverage against Yeast and Bacterial Species. British Journal of Dermatology 154(2): 341-344.

Биологические данные

Соединения по настоящему изобретению были протестированы, и было показано, что они приводят к значительному улучшению активности меропенема, как показано в таблицах ниже. Все протестированные соединения привели к значительному улучшению активности меропенема против множества различных бактериальных штаммов по сравнению с исходным исследованием, в котором использовали только меропенем. Некоторые из протестированных соединений улучшили МИК меропенема более чем в 10 или 20 раз по сравнению с только меропенемом. Даже наименее активные соединения из протестированных показали активность, улучшающую МИК меропенема, как минимум в 4 раза больше по сравнению с только меропенемом. Соединения эффективны против широкого спектра различных бактерий при использовании вместе с меропенемом.

Соединения по изобретению тестировали против первичной панели бактериальных штаммов, столбцы I-V из таблицы 2. Соответствующим образом, соединения,

14	A	A	B	B	A	He тестиrowано	He тестиrowано
15	A	A	C	C	A	He тестиrowано	He тестиrowано
16	A	A	C	C	B	He тестиrowано	He тестиrowано
17	B	B	C	C	B	He тестиrowано	He тестиrowано
18	A	A	B	B	A	He тестиrowано	He тестиrowано
19	A	A	B	B	A	He тестиrowано	He тестиrowано
20	A	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано
21	A	A	B	B	A	D	A
22	A	A	B	B	A	He тестиrowано	He тестиrowано
23	A	A	B	B	B	He тестиrowано	He тестиrowано
24	A	A	B	E	B	He тестиrowано	He тестиrowано
25	A	A	B	C	A	He тестиrowано	He тестиrowано
26	A	A	B	C	A	He тестиrowано	He тестиrowано
27	A	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано	He тестиrowано
28	A	A	B	C	B	He тестиrowано	He тестиrowано
29	B	A	D	C	B	He тестиrowано	He тестиrowано
30	B	A	C	D	B	He тестиrowано	He тестиrowано
31	A	A	B	C	B	He	He

						тестировано	тестировано
32	A	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
33	A	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
34	A	A	B	B	A	E	A
35	A	A	C	C	B	He	He
						тестировано	тестировано
36	A	A	B	B	B	He	He
						тестировано	тестировано
37	A	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
38	B	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
39	B	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
40	A	A	C	D	A	He	He
						тестировано	тестировано
41	A	A	C	D	A	He	He
						тестировано	тестировано
42	A	A	B	C	B	He	He
						тестировано	тестировано
43	A	A	B	C	A	He	He
						тестировано	тестировано
44	A	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
45	A	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
46	A	A	C	D	A	He	He
						тестировано	тестировано
47	A	A	C	D	A	He	He
						тестировано	тестировано
48	B	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано

67	A	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано
68	B	A	D	E	B	He тестировано	He тестировано
69	B	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано
70	A	A	B	D	B	He тестировано	He тестировано
71	A	A	C	D	B	He тестировано	He тестировано
72	A	A	B	D	B	He тестировано	He тестировано
73	A	A	B	C	B	He тестировано	He тестировано
74	A	B	D	C	B	He тестировано	He тестировано
75	A	A	B	C	B	He тестировано	He тестировано
76	A	A	B	B	A	He тестировано	He тестировано
77	A	A	B	B	A	C	A
78	A	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано
79	A	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано
80	B	A	C	C	A	He тестировано	He тестировано
81	B	A	D	C	B	He тестировано	He тестировано
82	B	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано	He тестировано
83	A	A	C	C	A	He тестировано	He тестировано
84	B	He	He	He	He	He	He

		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано
85	В	He	He	He	He	He	He
		тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано	тестировано

Ключ к таблице. Следующие буквы в таблице 2 выше и таблице 3 ниже показывают значения МИК (минимальную ингибирующую концентрацию) в мкг/мл: А $\leq 0,1$, В ≤ 1 , С ≤ 5 , D ≤ 10 , E ≤ 40 и F ≤ 80 .

Соединения по изобретению также тестировали в сочетании с имипенемом. Результаты с использованием имипенема в качестве антибиотика также показали значительное улучшение антибактериальной активности, как показано в таблице 3 ниже. Все протестированные соединения привели к значительному улучшению активности имипенема против множества различных бактериальных штаммов по сравнению с исходным исследованием с использованием только имипенема.

Соединения тестировали против первичной панели бактериальных штаммов, столбцы I-V, что очевидно из таблицы 3.

Таблица 3

	I	II	III	IV	V
Соединение	E. coli ATCCBAA- 2452	E. coli NCTC13476	K. pneumoniae ATCC BAA2146	A. baumannii SG698	K. pneumoniae NCTC13440
	NDM-1	IMP	NDM-1	NDM-1	VIM-1
Имипенем	D	C	E	F	D
AMRC0272	B	B	B	C	B
AMRC0276	B	B	B	C	B

Соединения также тестировали на цитотоксичность. Данные ниже в таблице 4 показывают, что протестированные соединения не демонстрируют какой-либо значительной цитотоксической активности.

Таблица 4: Анализ цитотоксичности

Пример №	HerG2 CC ₅₀ (мкг/мл)
1	>256
2	>128
3	>128
4	>128
5	>256
6	>256
7	>256

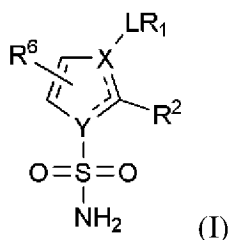
8	>256
9	>256
10	145,2
11	>256
12	Не тестировано
13	>256
14	>256
15	>256
16	>64
17	251,9
18	>256
19	>256
20	>256
21	>256
22	>256
23	>256
24	Не тестировано
25	Не тестировано
26	Не тестировано
27	Не тестировано
28	Не тестировано
29	Не тестировано
30	Не тестировано
31	Не тестировано
32	Не тестировано
33	Не тестировано
34	>256
35	>256
36	>256
37	>256
38	>256
39	Не тестировано
40	Не тестировано

41	Не тестировано
42	Не тестировано
43	Не тестировано
44	Не тестировано
45	Не тестировано
46	>256
47	Не тестировано
48	158,5
49	66,4
50	Не тестировано
51	Не тестировано
52	>256
53	Не тестировано
54	247,9
55	>256
56	Не тестировано
57	>256
58	>256
59	>256
60	Не тестировано
61	Не тестировано
62	>256
63	Не тестировано
64	Не тестировано
65	Не тестировано
66	Не тестировано
67	Не тестировано
68	Не тестировано
69	Не тестировано
70	Не тестировано
71	Не тестировано
72	>256
73	>256

74	237
75	>256
76	>256
77	>256
78	Не тестировано
79	Не тестировано
80	>256
81	>256
82	>256
83	>256
84	>256
85	Не тестировано

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:

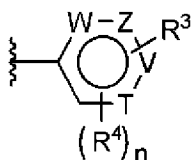


где

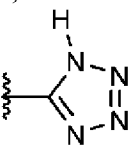
один из X и Y является N и другой является C;

L является линкерной группой, выбранной из $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b-$ в которой, Q выбирают из группы, включающей: O, NH, SO₂, C=C и C≡C или Q отсутствует;

R¹ выбирают из кольца:



в которой: (a) все T, V, W и Z являются C, или (b) T является C и один или два из V, W и Z является N и оставшийся из них является C, или (c) T отсутствует и один из V, W и Z является C и другие два являются N; или R¹ является моно- или бициклическим кольцом, замещенным одной R³ группой и 0, 1 или 2 R⁴ группами;

R² является -C(O)OH, -C(O)OM или ; где M является катионом 1 группы;

R³ либо отсутствуют, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: H, галоген, CN, оксо, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, $-(CH_2)_d$ -арил, $-(CH_2)_d$ -гетероарил, $-(CH_2)_e$ -гетероцикл, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -SO₂R⁵, -SO₂N(R⁵)₂, -NHCO₂R⁷, -NHCOR⁵, -CON(R⁵)₂ и -COR⁵, где каждый из вышеуказанных заместителей, отличных от H, сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, -N(R⁵)₂, -OH, -C(=O)C₁₋₆ алкил, -SO₂N(C₁₋₆ алкил)₂, $-(CH_2)_h$ OR⁵, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил и C₃₋₈ циклоалкенил;

R⁴ и R⁵ независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, галоген, -OH, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₈ циклоалкенил, $-(CH_2)_f$ -арил, $-(CH_2)_d$ -гетероарил, $-(CH_2)_g$ -гетероцикл; где каждый из R⁴ и R⁵ сами могут быть необязательно замещены, где это химически возможно, одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, -NH₂, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -OH, -SO₂N(C₁₋₄ алкил)₂, -NHC(=O)OC₁₋₆ алкил и -C(=O)OC₁₋₆ алкил;

R^6 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил;

R^7 выбирают из группы, включающей: H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкиламин, C_{3-8} циклоалкил и арил и 5-10-членный гетероарил;

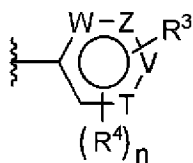
a, b, d, e, f, g и h независимо выбирают как целые числа из 0-3;

и n является целым числом, выбранным из: 0-2; и

----- представляет одинарную или двойную связь, которая требуется для удовлетворения требований валентности.

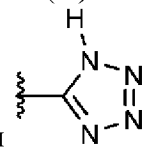
2. Соединение по пункту 1, где Y является N и X является C.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где R^1 является



в котором: (a) все T, V, W и Z являются C, или (b) T является C и один или два из V, W и Z является N и оставшийся из них является C, или (c) T отсутствует и один из V, W и Z является C и другие два являются N; и n равен 1 или 2.

4. Соединение по любому из пунктов 1-3, где R^2 является $-C(O)OH$ или $-C(O)OM$.



5. Соединение по любому из пунктов 1-3, где R^2 является

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 либо отсутствуют, либо его выбирают подходящим образом так, чтобы удовлетворить требования валентности, из группы, включающей: галоген, CN, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 3-10-членный гетероцикл, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-NHSO_2R^7$ и $-COR^5$, где каждый из указанных выше заместителей (предпочтительно, 3-10-членный гетероцикл) сами могут быть необязательно замещены, где это возможно химически, одной, двумя или тремя группами (предпочтительно, 1 или 2 группами), независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: галоген, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил или $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$.

7. Соединение по пункту 6, где R^3 является замещенным или незамещенным арилом или гетероциклом, необязательно, R^3 является замещенным или незамещенным фенилом, пиридилем или пиразолом, предпочтительно, где пиридильной группой является 3-пиридильная или 4-пиридильная группа.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 выбирают из: $-NH_2$, метила, оксо, $-SO_2Me$, $-SO_2N(Me)_2$ и 4-пиперидинила.

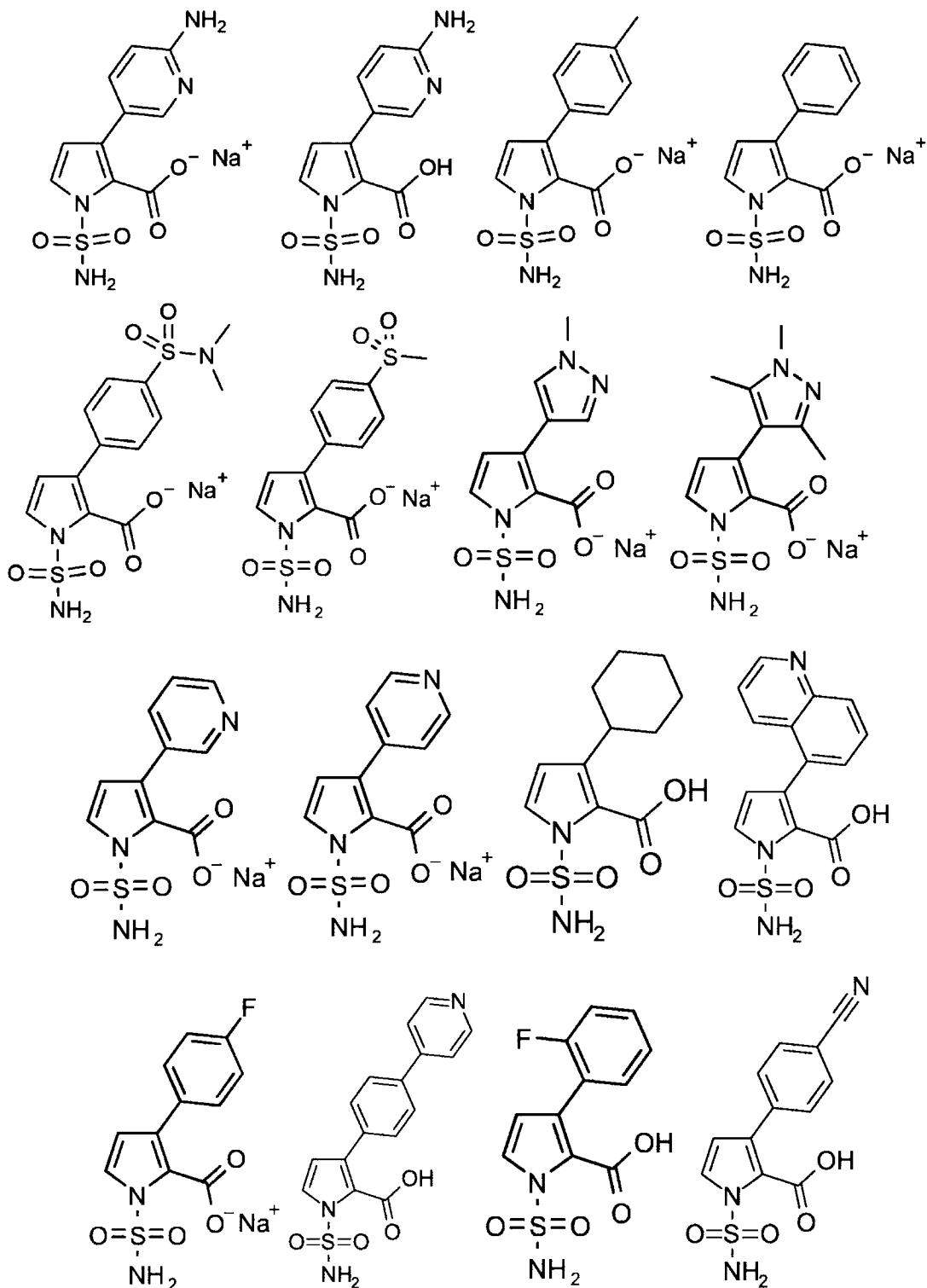
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил и замещенный или незамещенный C_{3-8} циклоалкил.

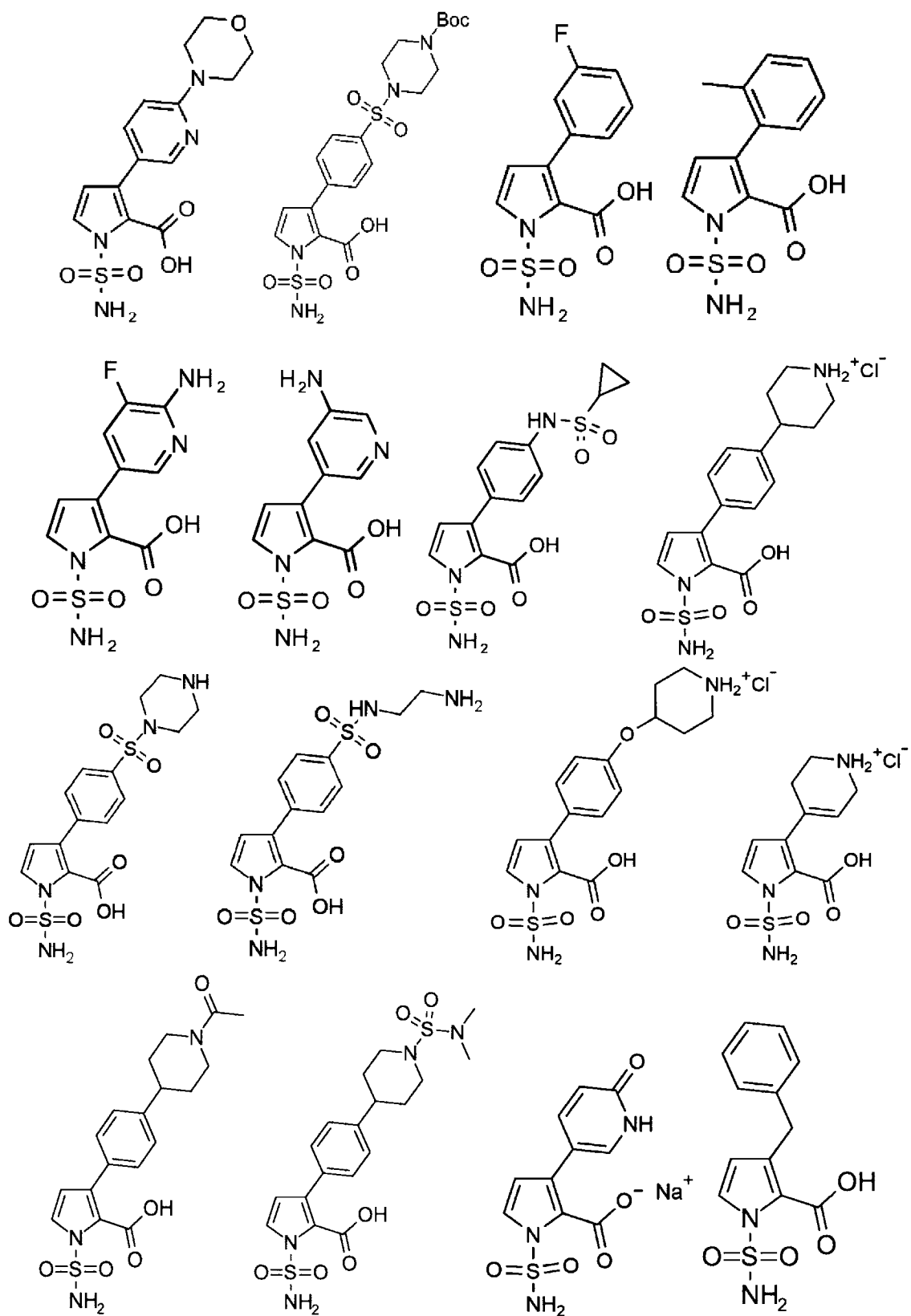
10. Соединение по пункту 9, где R^4 независимо выбирают в каждом случае из H, фтора и Me.

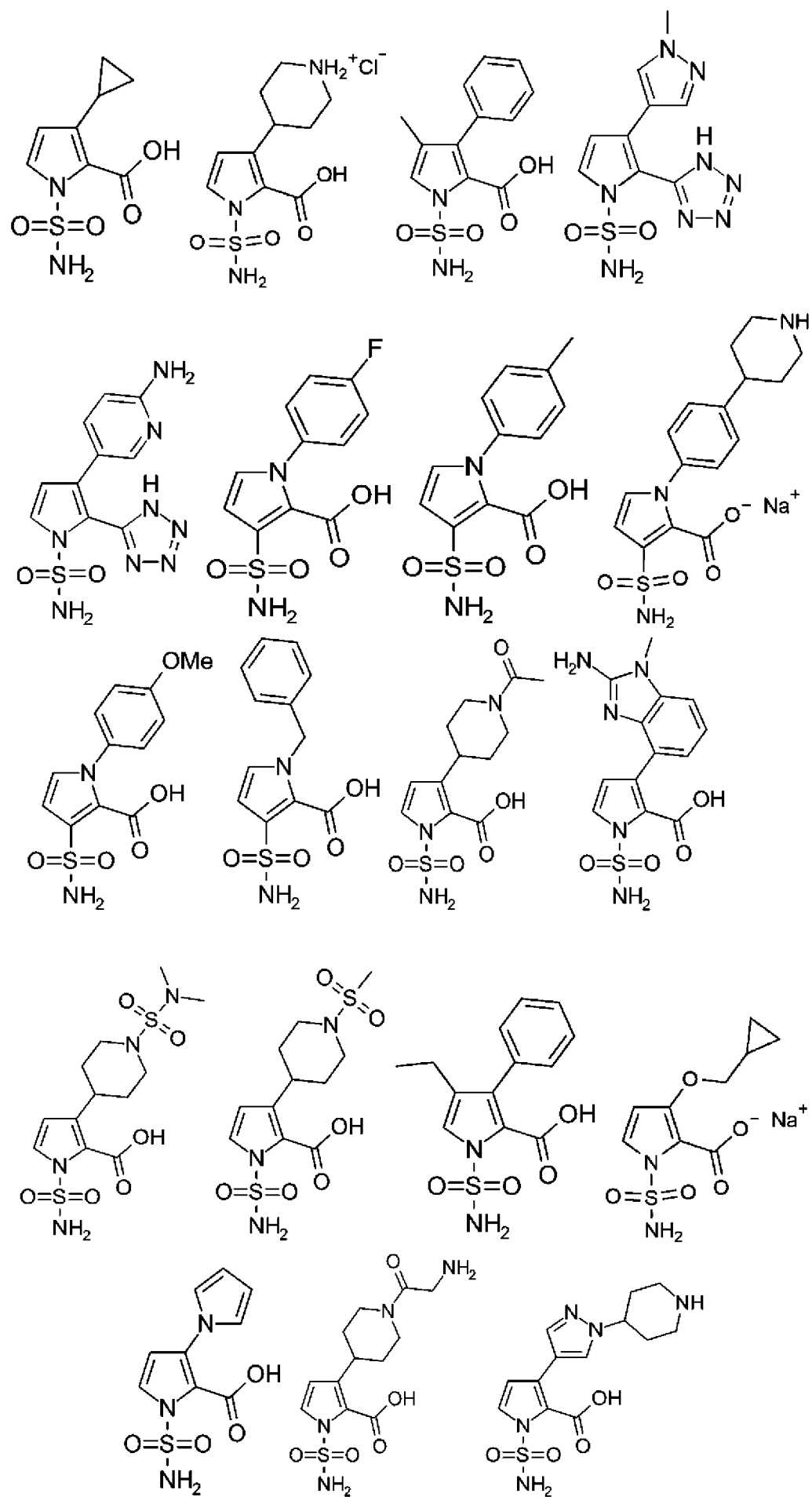
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 независимо выбирают в каждом случае из группы, содержащей: H, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного гетероцикла, C_{3-8} циклоалкила; где каждый R^5 сам может быть необязательно замещен, где это возможно химически, одной или двумя группами, независимо выбранными в каждом случае из группы, содержащей: $-NH_2$, -OH, $-SO_2N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NHC(=O)Ompet$ -бутил и $-C(=O)Ompet$ -бутил.

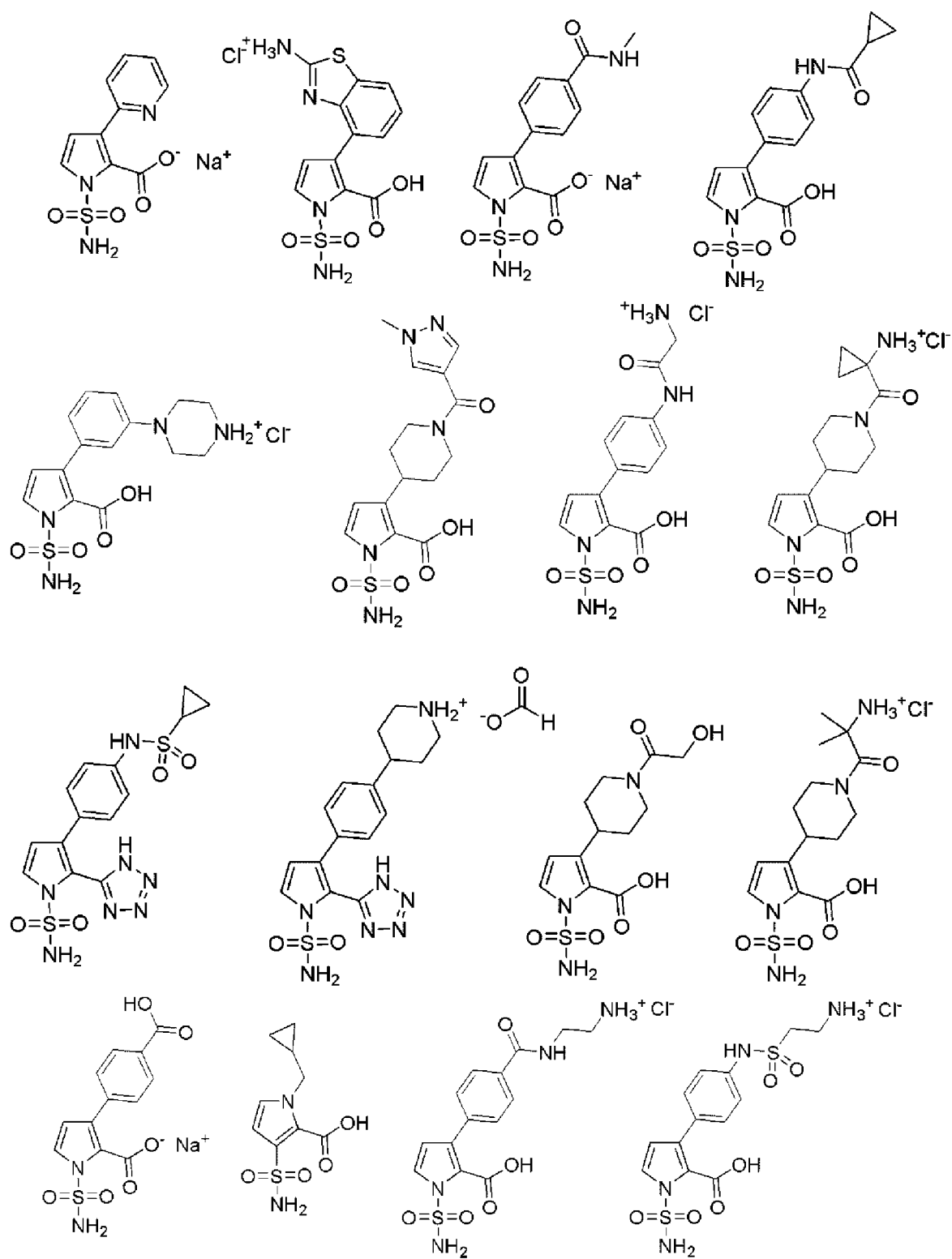
12. Соединение по пункту 11, где R^5 является H.

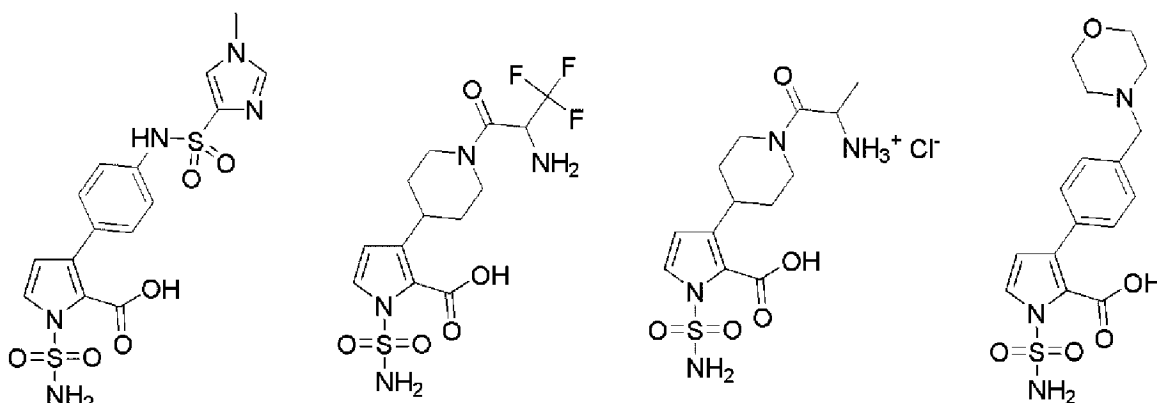
13. Соединение по пункту 1, где соединение выбирают из:











14. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) по любому из предшествующих пунктов, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

15. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или состав по пункту 14, для применения в ингибировании активности металло-бета-лактамазы.

16. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или композиция по пункту 14, для применения в лечении заболевания или расстройства, в которое вовлечена активность металло-бета-лактамазы.

17. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, для применения в способе лечения заболевания или расстройства, вызванного аэробными или анаэробными грамположительными или аэробными или анаэробными грамотрицательными бактериями.

18. Соединение для применения по пункту 17, где заболевание или расстройство вызывается вырабатывающими металло-бета-лактамазу грамположительными бактериями.

19. Соединение для применения по пункту 17 или 18, где заболевание или расстройство выбирают из: пневмонии, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций кровотока, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

20. Соединение для применения по пункту 19 в лечении заболевания или расстройства, выбранного из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

21. Соединение для применения по пункту 20 в лечении заболевания или

расстройства, выбранного из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса.

22. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или состав по пункту 14, для применения в лечении бактериальной инфекции.

23. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или состав по пункту 14, в сочетании с антибактериальным агентом для применения в лечении бактериальной инфекции.

24. Соединение по пункту 23, где соединение и антибактериальный агент присутствуют в одинаковых дозированных формах.

25. Соединение по пункту 23 или 24, где антибактериальным агентом является карбапенем и, предпочтительно, карбапенемы выбирают из группы, включающей: меропенем, фаропенем, имипенем, эртапенем, дорипенем, панипенем/бетамипрон и биапенем, разупенем, тебипенем, ленапенем и томопенем.

26. Соединение по пункту 25, где антибактериальным агентом является меропенем.

27. Соединение по любому из пунктов 22-26, где бактериальная инфекция вызывается бактериями из одного или более следующих семейств: Streptococcus, Acinetobacter, Staphylococcus, Clostridium, Pseudomonas, Escherichia, Salmonella, Klebsiella, Legionella, Neisseria, Enterococcus, Enterobacter, Serratia, Stenotrophomonas, Aeromonas, Mycobacterium, Morganella, Yersinia, Pasteurella, Haemophilus, Citrobacter, Burkholderia, Brucella или Moraxella.

28. Способ профилактики или лечения бактериальной инфекции у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества сочетания антибактериального агента с соединением формулы (I) по любому из пунктов 1-13 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антибактериального агента в сочетании с фармацевтической композицией по пункту 14, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

29. Способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, где указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сочетания антибактериального агента с соединением формулы (I) по любому из пунктов 1-13 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом; или введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антибактериального агента в сочетании с фармацевтической композицией по пункту 14, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

30. Способ по пункту 29, где заболевание или расстройство вызывается аэробной или анаэробной грамположительной или аэробной или анаэробной грамотрицательной бактерией.

31. Способ по пункту 30, где заболевание или расстройство вызывается вырабатывающей металло-бета-лактамазу грамположительной бактерией.

32. Способ по пункту 30 или 31, где заболевание или расстройство выбирают из: пневмонии, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций кровотока, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

33. Способ по пункту 32, где заболевание или расстройство выбирают из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса, внутри- и послеродовых инфекций, инфекций эндопротезов суставов, эндокардита, острого бактериального менингита и лихорадочной нейтропении.

34. Способ по пункту 33, где заболевание или расстройство выбирают из: внебольничной пневмонии, внутрибольничной пневмонии (госпитальной/вентиляторной), инфекций дыхательных путей, связанных с муковисцидозом, немукковисцидозного бронхоэктаза, ХОБЛ, инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости, инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии, сепсиса.