

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 030708

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.09.28

(21) Номер заявки
201691775

(22) Дата подачи заявки
2015.03.03

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО[1,2-с]ИМИДАЗОЛ-3-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

(31) 14157636.3

(32) 2014.03.04

(33) EP

(43) 2017.03.31

(86) PCT/EP2015/054358

(87) WO 2015/132228 2015.09.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИДОРСИА ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

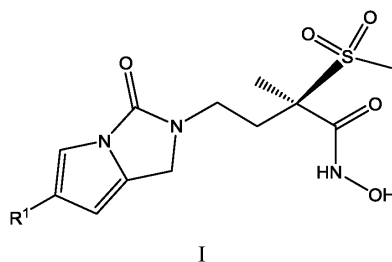
Люк, Сюриве Жан-Филипп, Шмитт
Кристине, Мирре Азели (CH)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузнецова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(72) Изобретатель:
Шапу Галь, Говен Жан-Кристоф,
Паншод Филипп, Спеклен Жан-

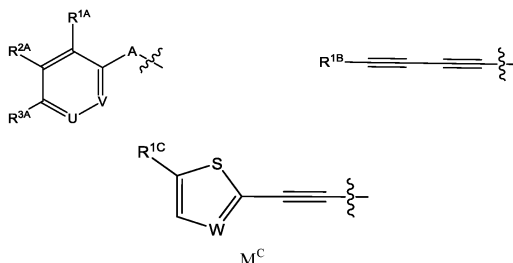
(56) WO-A1-2012137099
WO-A1-2012137094
WO-A1-2012120397

(57) Изобретение относится к антибактериальным соединениям формулы I



I

где R¹ означает одну из групп, представленных ниже

M^C

где А означает связь, CH=CH или C≡C; U означает N или CH; V означает N или CH; W представляет собой N или CH; и R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{1B} и R^{1C} являются такими, как определено в формуле изобретения; и их солям.

B1

030708

030708

B1

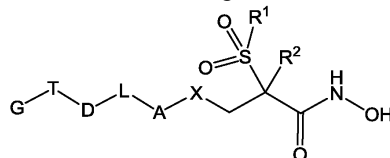
Настоящее изобретение относится к антибактериальным производным 1,2-дигидро-3Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3-она, фармацевтическим композициям, содержащим их, и применению таких соединений для изготовления лекарственных средств для лечения бактериальных инфекций. Данные соединения являются полезными антимикробными средствами, эффективными против множества патогенов человека и животных, в особенности, грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Соединения настоящего изобретения необязательно можно применять в комбинации, либо последовательно, либо одновременно, с одним или несколькими терапевтическими средствами, эффективными против бактериальных инфекций.

Интенсивное применение антибиотиков оказало селективное эволюционное давление на микроорганизмы, способствуя продуцированию генетически сформированных механизмов устойчивости. Современное медицинское и социоэкономическое поведение обостряет проблему развития устойчивости, создавая условия замедленного роста для патогенных микроорганизмов, например, в искусственных суставах и путем долговременной поддержки резервуаров у хозяев, например у больных с ослабленным иммунитетом.

В условиях стационара увеличивающееся число штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, главных источников инфекций, становятся устойчивыми к множеству лекарств и, вследствие этого, трудно поддаются лечению, вплоть до невозможности лечения вообще. Это, в особенности, касается грамотрицательных организмов, где ситуация начинает вызывать беспокойство, поскольку в течение десятилетий не было одобрено ни одного нового средства и ассортимент разрабатываемых препаратов выглядит пустым.

Таким образом, существует значительная медицинская потребность в новых антибактериальных соединениях, направленных на решение проблемы устойчивых грамотрицательных бактерий, в частности устойчивых к цефалоспорином и карбапенемам третьего поколения *Klebsiella pneumoniae* и устойчивых в отношении множества лекарств *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Одним из способов решения проблемы перекрестной устойчивости к разработанным классам антибиотиков является ингибирование новой цели. В связи с этим определенное внимание было уделено ферменту LpxC, который является важным ферментом в биосинтезе липополисахаридов (основной компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий), и в последнее время было опубликовано несколько заявок на патент, относящихся к ингибиторам LpxC.

Например, WO 2011/045703 описывает антибактериальные соединения формулы (A1)

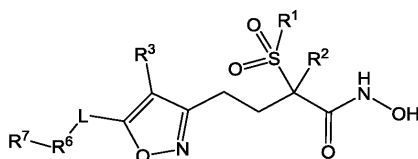


(A1)

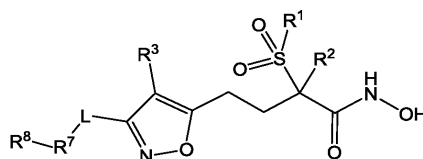
где R^1 означает (C_1-C_3) алкил; R^2 означает H или (C_1-C_3) алкил; X означает CH_2 , O, NH, S или SO_2 ; A означает необязательно замещенную фенильную или 6-членную гетероарильную группу; L отсутствует или означает S, SH, OH, $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_z-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_z-$ или $-(CH_2)_z-S-$; D отсутствует или означает необязательно замещенную группу, содержащую карбоциклический или гетероциклический компонент с необязательно присоединенной (C_1-C_3) алкильной цепью; T отсутствует или означает $-(CH_2)_z-$, $-(CH_2)_z-O-$ или $-O-(CH_2)_p-C(O)-(CH_2)_n-$; G отсутствует или означает необязательно замещенную карбоциклическую или гетероциклическую группу; n и p означают целые числа, каждое в интервале от 0 до 3, z означает целое число в интервале от 1 до 3.

WO 2011/073845 и WO 2012/120397 описывают антибактериальные соединения со структурной формулой, подобной формуле (A1), однако, при этом группа, соответствующая группе A формулы (A1), соответственно, представляет собой остаток пиридин-2-он или фторпиридин-2-он.

WO 2012/137094 описывает антибактериальные соединения формул (A2) и (A3)



(A2)

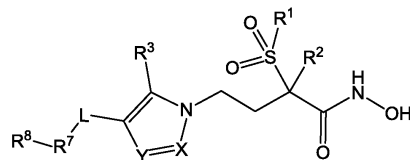


(A3)

где R^1 означает (C_1-C_3) алкил; R^2 означает H или (C_1-C_3) алкил; R^3 означает H, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) алкил, циано, (C_1-C_3) галогеналкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, галоген или гидроксид; L означает связь, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$; R^4 и R^5 независимо означают H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилкарбонил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил или формил; n означает 0, 1, 2, 3 или 4; p означает 0, 1, 2,

3 или 4; R^6 означает (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил, (C_1-C_6) алкил- NR^4 - (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилтиокарбонил, (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арилокси, (C_6-C_{12}) арилтио, (C_6-C_{12}) арил- NR^4 -, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкилокси, (C_3-C_8) циклоалкилтио, (C_5-C_8) циклоалкил- NR^4 -, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарилокси, (C_5-C_{12}) гетероарилтио, (C_5-C_{12}) гетероарил- NR^4 -, (C_3-C_{13}) гетероциклил, (C_3-C_{13}) гетероциклилокси, (C_3-C_{13}) гетероциклилтио, (C_3-C_{13}) гетероциклио- NR^4 -, гидроксид (C_1-C_{10}) алкил, меркапто (C_1-C_6) алкил, (NR^4R^5) алкил, или (NR^4R^5) карбонил; и R^7 отсутствует или означает (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_{13}) гетероциклил или (C_3-C_{13}) гетероциклил (C_1-C_6) алкил.

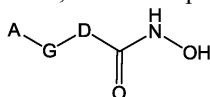
WO 2012/137099 описывает антибактериальные соединения формулы (A4)



(A4)

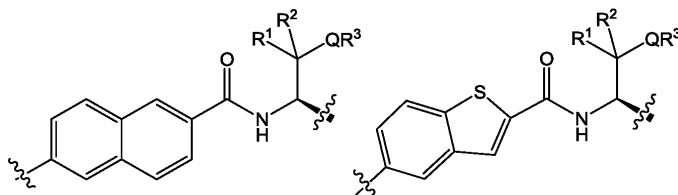
где R^1 означает (C_1-C_3) алкил; R^2 означает H или (C_1-C_3) алкил; R^3 означает H или (C_1-C_3) алкил; X означает N или CR^4 ; Y означает N или CR^4 ; R^4 означает H или (C_1-C_3) алкил; L означает связь, (C_2-C_6) алкенилен, (C_1-C_6) алкилен, (C_2-C_6) алкинилен, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_nNR^5(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_nSO_2NR^5(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_nNR^5SO_2(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_nCONR^5(CH_2)_p$ - или $-(CH_2)_nNR^5CO(CH_2)_p$ -, R^5 и R^6 независимо означают H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилкарбонил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил или формил; n означает 0, 1, 2, 3 или 4; p означает 0, 1, 2, 3 или 4; R^7 означает (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилкарбонил, (C_1-C_6) алкил- NR^5 - (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилтиокарбонил, (C_2-C_6) алкинил, (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арилокси, (C_6-C_{12}) арилтио, (C_6-C_{12}) арил- NR^5 -, циано, циано (C_1-C_6) алкил, (C_5-C_8) циклоалкенил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкилокси, (C_3-C_8) циклоалкилтио, (C_5-C_8) циклоалкил- NR^5 - (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарилокси, (C_5-C_{12}) гетероарилтио, (C_5-C_{12}) гетероарил- NR^5 -, (C_3-C_{13}) гетероциклил, (C_3-C_{13}) гетероциклилокси, (C_3-C_{13}) гетероциклилтио, (C_3-C_{13}) гетероциклил- NR^5 -, гидроксид (C_1-C_{10}) алкил, меркапто (C_1-C_6) алкил, (NR^5R^6) алкил или (NR^5R^6) карбонил; и R^8 отсутствует или означает (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_{13}) гетероциклил или (C_3-C_{13}) гетероциклил (C_1-C_6) алкил.

WO 2013/170165 описывает, в особенности, антибактериальные соединения формулы (A5)



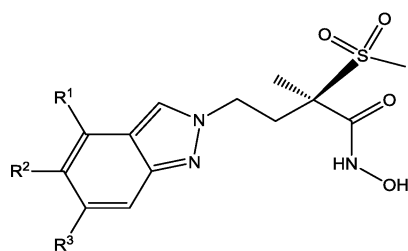
(A5)

где A означает замещенную алкильную группу, где по меньшей мере один заместитель представляет собой гидроксид, или A означает замещенную циклоалкильную группу, где по меньшей мере один заместитель представляет собой гидроксид или гидроксидалкил; G означает группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную или тройную связь и/или фенильное кольцо; D представляет собой группу, выбранную из



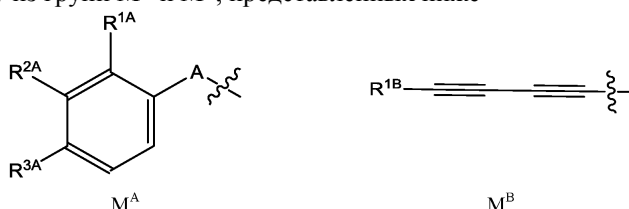
Q означает O или NR, где R означает H или незамещенный (C_1-C_3) алкил; R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_3) алкила, или R^1 и R^2 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенную (C_3-C_4) циклоалкильную группу или незамещенную 4-6-членную гетероциклическую группу; и R^3 выбирают из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного (C_1-C_3) алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, и замещенного или незамещенного гетероарилалкила.

В предшествующей, еще неопубликованной заявке на патент, авторы данного изобретения уже сообщали об антибактериальных производных 2Н-индазола общей формулы (A6)



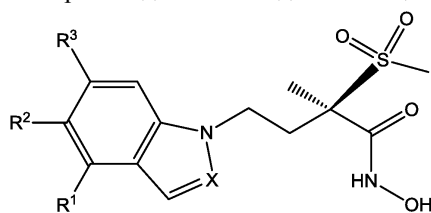
(A6)

где R^1 означает Н или галоген; R^2 означает (C_3-C_4) алкинилокси или группу М; R^3 означает Н или галоген; М означает одну из групп M^A и M^B , представленных ниже



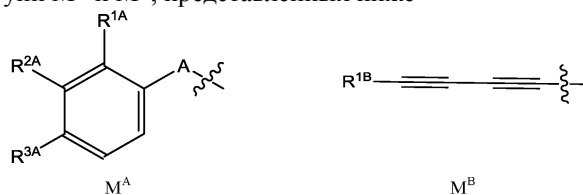
где А означает связь, CH_2CH_2 , $CH=CH$ или $C\equiv C$; R^{1A} представляет собой Н или галоген; R^{2A} представляет собой Н, алкокси или галоген; R^{3A} представляет собой Н, алкокси, гидроксиалкокси, тиаалкокси, трифторметокси, amino, диалкиламино, гидроксиалкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидроксиалкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 3-(диалкиламино)оксетан-3-ил, 3-гидрокситиетан-3-ил, морфолин-4-илалкокси, морфолин-4-илалкил, оксазол-2-ил или [1,2,3]триазол-2-ил; и R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-гидрокситиетан-3-ил, гидроксиалкил, аминоалкил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил или 4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил.

В другой предшествующей, еще неопубликованной заявке на патент, авторы данного изобретения уже сообщали об антибактериальных производных 1Н-индазола общей формулы (A7)



(A7)

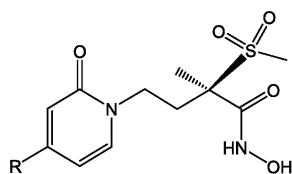
где Х представляет собой N или CH;
 R^1 представляет собой Н или галоген;
 R^2 представляет собой (C_3-C_4) алкинилокси или группу М;
 R^3 представляет собой Н или галоген;
М означает одну из групп M^A и M^B , представленных ниже



где А представляет собой связь, CH_2CH_2 , $CH=CH$ или $C\equiv C$;
 R^{1A} представляет собой Н или галоген;
 R^{2A} представляет собой Н, (C_1-C_3) алкокси или галоген;
 R^{3A} представляет собой Н, (C_1-C_3) алкокси, гидрокси (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_3) тиоалкокси, трифторметокси, amino, гидрокси (C_1-C_4) алкил, 2-гидроксиацетиамидо, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси (C_1-C_3) алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 3-гидрокситиетан-3-ил, морфолин-4-ил (C_2-C_3) алкокси, морфолин-4-ил (C_1-C_2) алкил, оксазол-2-ил или [1,2,3]триазол-2-ил; и

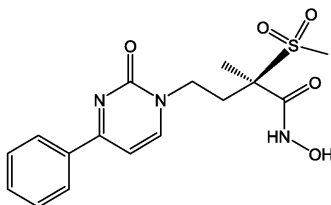
R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-гидрокситиетан-3-ил, гидрокси (C_1-C_3) алкил, amino (C_1-C_3) алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил или транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил.

Более того, в работе Montgomery и др., J. Med. Chem. (2012), 55(4), 1662-1670, раскрыты дальнейшие ингибиторы LpxC, среди других соединений общей формулы (A8)



(A8)

где R, в особенности, может представлять собой фенилэтинил или стирил, и соединения формулы (A9)

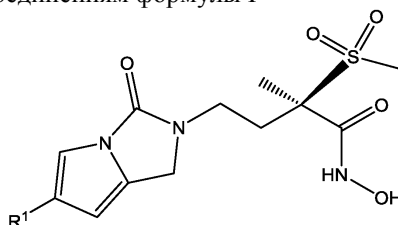


(A9).

Настоящее изобретение обеспечивает новые антибактериальные производные 1,2-дигидро-3Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3-она, а именно соединения формулы I, описанные в данном документе.

Различные варианты осуществления изобретения представлены ниже.

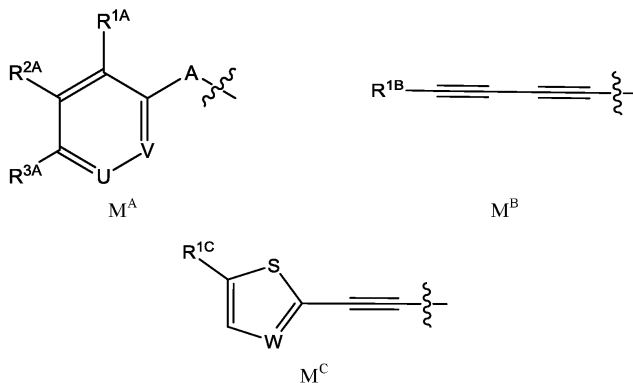
1) Изобретение относится к соединениям формулы I



I

где R¹ представляет собой группу M;

M означает одну из групп M^A, M^B и M^C, представленных ниже



где A представляет собой связь, CH=CH или C≡C;

U представляет собой N или CH;

V представляет собой N или CH;

W представляет собой N или CH;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

R^{2A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси или галоген;

R^{3A} представляет собой H, галоген, (C₁-C₃)алкокси, гидрокси(C₂-C₄)алкокси, дигидрокси(C₃-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)тиоалкокси, трифторметокси, трифторметил, amino, гидрокси(C₁-C₄)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкил, 2-гидрокси-1-оксоэтил, [(C₁-C₄)алкокси]карбонил, метилсульфонамидометил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(((диметилглицил)окси)метил)циклопроп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)-метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, (1-трет-бутилоксикарбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C₁-C₃)алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 3-гидроксиэтан-3-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, морфолин-4-ил(C₂-C₃)алкокси, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил, [1,2,3]триазол-2-ил, 3-[гидрокси(C₂-

C_3 алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил, (1s,3r)-(1-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)метил, (4-гидроксипиперидинил)метил или (4-аминопиперидинил)метил;

R^{IB} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-гидрокситетан-3-ил, 3-(гидрокси(C_1 - C_3)алкил)оксетан-3-ил, гидрокси(C_1 - C_3)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, амино(C_1 - C_3)алкил, (диметиламино)метил, метил сульфонамидометил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(((диметилглицил)окси)метил)циклопроп-1-ил, 1-(((фосфоноокси)метил)циклопроп-1-ил, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)оксиметил)циклопроп-1-ил, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)амино)-циклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, (1R*,2S*,3S*)-1,2-бис-(гидроксиметил)циклопроп-3-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C_1 - C_3)алкил)оксетан-3-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил, 3-гидроксиметил-бицикло[1,1,1]пентан-1-ил, 4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил, 5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил, 3-гидроксиоксетан-3-илметил, 1-циклобутил-2-гидроксиэтил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил; и

R^{IC} представляет собой 1-аминоциклопропил или гидрокси(C_1 - C_3)алкил;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) соединений формулы I.

Следующие параграфы обеспечивают определения различных химических фрагментов для соединений в соответствии с изобретением и предназначены для применения равным образом по всему объему описания и формулы изобретения, если только иное четко изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение.

Термин "алкил", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода. Термин "(C_x - C_y)алкил" (x и y каждый означает целое число) относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_1 - C_3)алкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода. Типичные примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительными являются метил и этил. Наиболее предпочтительным является метил.

Термин "гидроксиалкил", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода заменен на гидроксигруппу. Термин "гидрокси(C_x - C_y)алкил" (x и y каждый означает целое число) относится к гидроксиалкильной группе, как определено выше, которая содержит от x до y атомов углерода. Например, гидрокси(C_1 - C_4)алкильная группа означает гидроксиалкильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до четырех атомов углерода. Типичные примеры гидроксиалкильных групп включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил и 3-гидроксипропил. Предпочтительными являются гидроксиметил и 2-гидроксиэтил. Наиболее предпочтительным является гидроксиметил.

Термин "аминоалкил", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, как определено выше, где один атом водорода заменен на аминогруппу. Термин "амино(C_x - C_y)алкил" (x и y каждый означает целое число) относится к аминоалкильной группе, как определено выше, которая содержит от x до y атомов углерода. Например, амино(C_1 - C_4)алкильная группа означает аминоалкильную группу, как определено выше, которая содержит от одного до четырех атомов углерода. Типичные примеры аминоалкильных групп включают аминометил, 2-аминоэтил, 2-аминопропил, 2-аминопроп-2-ил и 3-аминопропил. Предпочтительными являются аминометил, 2-аминоэтил и 2-аминопропил. Наиболее предпочтительным является 2-аминопроп-2-ил.

Термин "алкокси", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкоксигруппе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода. Термин "(C_x - C_y)алкокси" (x и y каждый означает целое число) относится к алкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_1 - C_3)алкоксигруппа содержит от одного до трех атомов углерода. Типичные примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси. Предпочтительными являются метокси и этокси. Наиболее предпочтительным является метокси.

Термин "гидроксиалкокси", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкоксигруппе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода, где один из атомов углерода несет гидроксигруппу. Термин "гидрокси(C_x - C_y)алкокси" (x и y каждый означает целое число) относится к гидроксиалкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, гидрокси(C_2 - C_4)алкоксигруппа содержит от двух до четырех атомов углерода. Типичные примеры гидроксиалкоксигрупп включают 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксипропокси, 3-гидроксипропокси и 4-гидроксибутокси.

Предпочтительными являются 2-гидроксиэтокси и 3-гидроксипропокси. Наиболее предпочтительным является 2-гидроксиэтокси.

Термин "дигидроксиалкокси", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкоксигруппе, содержащей от трех до четырех атомов углерода, где два атома водорода на двух разных атомах углерода, каждый, заменен на гидроксигруппу. Например "дигидрокси(C_3 - C_4)алкокси" относится к ал-

коксигруппе, содержащей от трех до четырех атомов углерода, где два атома водорода на двух разных атомах углерода, каждый, заменен на гидроксигруппу. Предпочтительной дигидрокси(C_3 - C_4)алкоксигруппой является 2,3-дигидроксипропоксид.

Термин "тиоалкокси", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкоксигруппе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода, где атом кислорода заменен на атом серы. Термин " (C_x-C_y) тиоалкокси" (x и y каждый означает целое число) относится к тиаалкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_1-C_3) тиоалкоксигруппа содержит от одного до трех атомов углерода. Типичные примеры тиаалкоксигрупп включают метилтио, этилтио, n -пропилтио и изопропилтио. Предпочтительными являются метилтио и этилтио. Наиболее предпочтительным является метилтио.

Термин "3-(гидрокси(C_1-C_3)алкил)оксетан-3-ил" относится к оксетан-3-ильной группе, где атом водорода на атоме углерода в положении 3 оксетанового кольца заменен на гидрокси(C_1-C_3)алкильную группу, как определено выше. Примерами 3-(гидрокси(C_1-C_3)алкил)оксетан-3-ильных групп являются 3-гидроксиметилоксетан-3-ил и 3-(2-гидроксиэтил)-оксетан-3-ил. Наиболее предпочтительной 3-(гидрокси(C_1-C_3)алкил)оксетан-3-ильной группой является 3-гидроксиметилоксетан-3-ил.

Термин "морфолин-4-ил- (C_1-C_2) алкил" относится к (C_1-C_2) алкильной группе, как определено выше, где один из атомов водорода заменен на морфолин-4-ильную группу. Примерами морфолин-4-ил- (C_1-C_2) алкильных групп являются морфолин-4-илметил и 2-морфолин-4-илэтил. Наиболее предпочтительной морфолино(C_1-C_2)алкильной группой является морфолин-4-илметил.

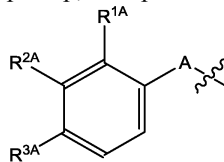
Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду, предпочтительно к фтору или хлору и наиболее предпочтительно к фтору.

Термин "устойчивый к хинолону", при использовании в данном тексте, относится к бактериальному штамму, в отношении которого ципрофлоксацин обладает минимальной ингибирующей концентрацией по меньшей мере 16 мг/л (указанную минимальную ингибирующую концентрацию измеряют стандартным методом, описанным в "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7-е изд., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), документ M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)).

Термин "устойчивый к множеству лекарств", при использовании в данном тексте, относится к бактериальному штамму, в отношении которого по меньшей мере три соединения - антибиотика, выбранные из трех различных категорий антибиотиков, обладают минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) выше их соответствующих границ классификации устойчивости, при этом указанные три различные категории антибиотиков выбирают из пенициллинов, комбинаций пенициллинов с ингибиторами бета-лактамазы, цефалоспоринов, карбапенемов, монобактамов, фторхинолонов, аминогликозидов, фосфоновых кислот, тетрациклинов и полимиксинов. Границы классификации устойчивости определяют в соответствии с последним доступным перечнем, опубликованным Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, PA, USA). Соответственно, границы классификации устойчивости являются уровнями МИК, при которых, в определенный момент времени, бактерия считается либо восприимчивой, либо устойчивой к лечению соответствующим антибиотиком или комбинацией антибиотиков.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность рассматриваемого соединения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для более полной информации см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH (2008) и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters и Luc Quéré (ред.), RSC Publishing (2012).

В этом тексте связь, прерванная волнистой линией, показывает точку присоединения начерченного радикала к остальной части молекулы. Например, начерченный ниже радикал

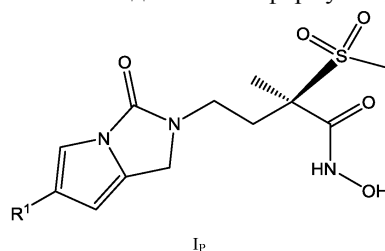


где A представляет собой связь и каждый из R^{1A} , R^{2A} и R^{3A} представляет собой H , означает фенильную группу.

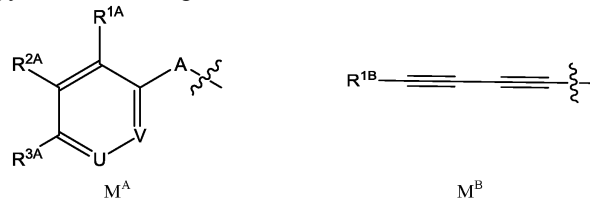
Более того, термин "комнатная температура", использованный здесь, относится к температуре 25°C.

Термин "приблизительно", который расположен перед числовым значением " X ", если только он не использован в отношении температур, относится в данной заявке к интервалу, простирающемуся от X минус 10% X до X плюс 10% X , и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% X до X плюс 5% X . В частном случае температур, термин "приблизительно", который расположен перед температурой " Y ", относится в данной заявке к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 5°C до Y плюс 5°C.

2) Изобретение, в особенности, относится к соединениям формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также являются соединениями формулы I_p



где R¹ представляет собой группу M;
M означает одну из групп M^A и M^B, представленных ниже



где A представляет собой связь, CH=CH или C≡C;

U представляет собой N или CH;

V представляет собой N или CH;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

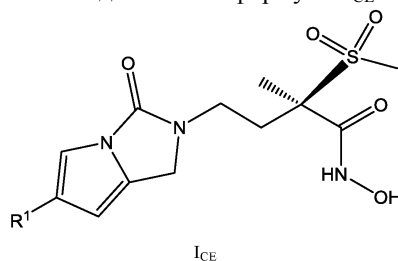
R^{2A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси или галоген;

R^{3A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси, гидрокси(C₂-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)тиоалкокси, трифторметокси, amino, гидрокси(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетиамидо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-аминаметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C₁-C₃)алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 3-гидроксиэтан-3-ил, морфолин-4-ил(C₂-C₃)алкокси, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил, [1,2,3]триазол-2-ил или 3-[гидрокси(C₂-C₃)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил; и

R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-гидроксиэтан-3-ил, 3-(гидрокси(C₁-C₃)алкил)оксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, amino(C₁-C₃)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбидикло[1,1,1]пентан-1-ил;

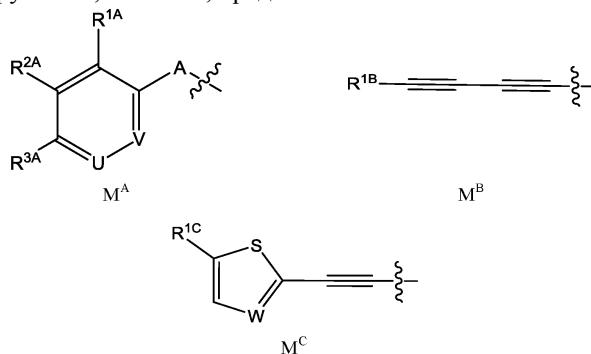
и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) соединений формулы I_p.

3) Изобретение, в частности, относится к соединениям формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также являются соединениями формулы I_{CE}



где R¹ представляет собой группу M;

M означает одну из групп M^A, M^B и M^C, представленных ниже



где A представляет собой связь, CH=CH или C≡C;

U представляет собой CH или N;

V представляет собой CH или N;

W представляет собой CH или N;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

R^{2A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси или галоген;

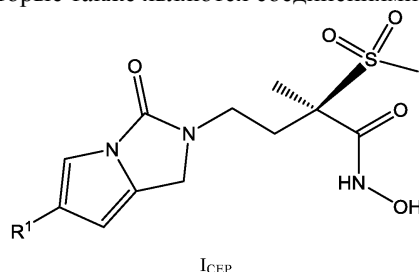
R^{3A} представляет собой H, галоген, (C₁-C₃)алкокси, гидрокси(C₂-C₄)алкокси, дигидрокси(C₃-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, трифторметил, гидрокси(C₁-C₄)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкил, 2-гидрокси-1-оксоэтил, [(C₁-C₄)алкокси]карбонил, метилсульфонамидометил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетидамо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(((диметилглицил)окси)-метил)циклопропил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)-циклобут-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, (1-трет-бутилоксикарбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C₁-C₃)алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил, 3-[гидрокси(C₂-C₃)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил, (1s,3r)-(1-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)-метил, (4-гидроксипиперидинил)метил или (4-аминопиперидинил)метил;

R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, амина(C₁-C₃)алкил, (диметиламино)метил, метилсульфонамидометил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(((диметилглицил)окси)-метил)циклопроп-1-ил, 1-(((фосфоноокси)метил)циклопроп-1-ил, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)-оксиметил)циклопроп-1-ил, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)амино)-циклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, (1R*,2S*,3s*)-1,2-бис-(гидроксиметил)циклопроп-3-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C₁-C₃)алкил)оксетан-3-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(дис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил, 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил, 4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил, 5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил, 3-гидроксиоксетан-3-илметил, 1-циклобутил-2-гидроксиэтил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил; и

R^{1C} представляет собой 1-аминоциклопропил или гидрокси(C₁-C₃)алкил;

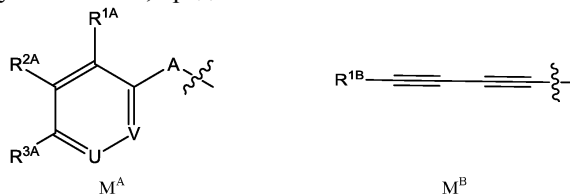
и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) соединений формулы I_{CE}.

4) Таким образом, изобретение, в особенности, относится к соединениям формулы I в соответствии с вариантом осуществления 3), которые также являются соединениями формулы I_{CEP}



где R¹ представляет собой группу M;

M означает одну из групп M^A и M^B, представленных ниже



где A представляет собой связь, CH=CH или C≡C;

U представляет собой CH или N;

V представляет собой CH или N;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

R^{2A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси или галоген;

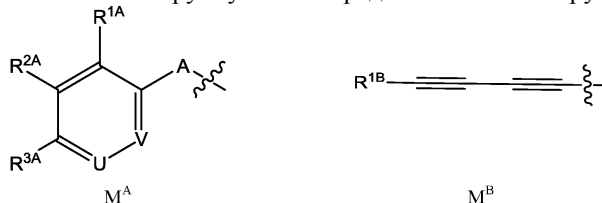
R^{3A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси, гидрокси(C₂-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, гидрокси(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетидамо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил или 3-[гидрокси(C₂-C₃)алкил]-2-

оксоимидазолидин-1-ил; и

R^{IB} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, ами-
но(C₁-C₃)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-
3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил;

и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) соединений формулы I_{СЕР}.

5) В частности, соединения формулы I_{CE} в соответствии с вариантом осуществления 3) или 4) являются такими, что R¹ представляет собой группу М и М представляет собой группу М^А или М^В



где А представляет собой связь, $\text{CH}=\text{CH}$ или $\text{C}\equiv\text{C}$;

U представляет собой СН или N;

V представляет собой СН:

R^{1A} представляет собой Н или фтор;

R^{2A} представляет собой H, метокси или фтор;

R^{3A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси, гидроксид(C₂-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, гидроксид(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкил, 3-гидроксид-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксидацетиламид, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксидметилциклопроп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксидметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксидэтил, 3-гидроксидоксетан-3-ил, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил или 3-[гидроксид(C₂-C₃)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил; и

R^{IB} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, амино(C₁-C₃)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил;

6) В соответствии с одним главным вариантом осуществления настоящего изобретения, соединения формулы I, как определено в одном из вариантов осуществления 1)-5), являются такими, что R^1 представляет собой группу M^A .

7) Один подвариант варианта осуществления 6) относится к соединениям формулы I, как определено в варианте осуществления 6), где А представляет собой связь.

8) Предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 7) являются такими, что U представляет собой CH, V представляет собой CH, R^{1A} представляет собой H или галоген, R^{2A} представляет собой H или (C₁-C₃)алкокси и R^{3A} представляет собой H, галоген, (C₁-C₃)алкокси или 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил (и, в частности, такими, что U представляет собой CH, V представляет собой CH, R^{1A} представляет собой H или галоген, R^{2A} представляет собой H или (C₁-C₃)алкокси и R^{3A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси или 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил).

9) Более предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 7) являются такими, что U представляет собой CH, V представляет собой CH, R^{1A} представляет собой H, хлор или фтор, R^{2A} представляет собой H или метокси и R^{3A} представляет собой H, хлор, фтор, метокси или 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил (и, в частности, такими, что U представляет собой CH, V представляет собой CH, R^{1A} представляет собой H или фтор, R^{2A} представляет собой H или метокси и R^{3A} представляет собой H, метокси или 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил).

10) Другой подвариант варианта осуществления 6) относится к соединениям формулы I, как определено в варианте осуществления 6), где А представляет собой $C\equiv C$.

11) Предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 10) являются такими, что U представляет собой СН или N, V представляет собой СН, R^{1A} представляет собой Н или галоген, R^{2A} представляет собой Н или галоген и R^{3A} представляет собой гидрокси(С₂-С₄)алкокси, гидрокси(С₁-С₄)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, метил сульфонамидометил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетамидо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(С₁-С₃)алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, [4-N-(С₁-С₃)алкилпиперазин-1-ил](С₁-С₃)алкил, морфолин-4-ил-(С₁-С₂)алкил, 3-[гидрокси(С₂-С₃)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил или (4-гидроксипиперидинил)метил (и, в частности, такими, что U представляет собой СН или N, V представляет собой СН, R^{1A} представляет собой Н или галоген, R^{2A} представляет собой Н или галоген и R^{3A} представляет собой гидрокси(С₂-С₄)алкокси, гидрокси(С₁-С₄)алкил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетамидо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-

1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил или 3-[гидрокси(C₂-C₃)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил).

12) Более предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 10) являются такими, что U представляет собой СН, V представляет собой СН, R^{1A} представляет собой Н или фтор, R^{2A} представляет собой Н или фтор и R^{3A} представляет собой гидрокси(C₂-C₄)алкокси, гидрокси(C₁-C₄)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, метилсульфонамидометил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, морфолин-4-илметил или (4-гидроксипиперидинил)метил (и, в частности, такими, что U представляет собой СН, V представляет собой СН, R^{1A} представляет собой Н или фтор, R^{2A} представляет собой Н или фтор и R^{3A} представляет собой гидрокси(C₂-C₄)алкокси, гидрокси(C₁-C₄)алкил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил или морфолин-4-илметил).

13) Еще более предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 10) являются такими, что U представляет собой СН, V представляет собой СН, R^{1A} представляет собой Н или фтор, R^{2A} представляет собой Н или фтор и R^{3A} представляет собой гидрокси(C₂-C₄)алкокси, гидрокси(C₁-C₄)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил или 3-гидроксиоксетан-3-ил (и, в частности, такими, что U представляет собой СН, V представляет собой СН, R^{1A} представляет собой Н или фтор, R^{2A} представляет собой Н или фтор и R^{3A} представляет собой гидрокси(C₂-C₄)алкокси, гидрокси(C₁-C₄)алкил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил или 3-гидроксиоксетан-3-ил).

14) Еще один подвариант варианта осуществления 6) относится к соединениям формулы I, как определено в варианте осуществления 6), где А представляет собой СН=СН.

15) Предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 14) являются такими, что U представляет собой СН, V представляет собой СН, R^{1A} представляет собой Н, R^{2A} представляет собой Н и R^{3A} представляет собой гидрокси(C₁-C₄)алкил (в частности, гидроксиметил).

16) В соответствии с другим главным вариантом осуществления настоящего изобретения, соединения формулы I, как определено в одном из вариантов осуществления 1)-5), являются такими, что R¹ представляет собой группу М^B.

17) Предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 16) являются такими, что R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, амино(C₁-C₃)алкил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(((фосфонокси)метокси)карбонил)оксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил, 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил, 5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил (и, в частности, такими, что R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, амино(C₁-C₃)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил).

18) Более предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 16) являются такими, что R^{1B} представляет собой амино(C₁-C₃)алкил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил, 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил, 5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил (и, в частности, такими, что R^{1B} представляет собой амино(C₁-C₃)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил).

19) Еще более предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 16) являются такими, что R^{1B} представляет собой транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил (и, в частности, такими, что R^{1B} представляет собой транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил).

20) В соответствии с еще одним главным вариантом осуществления настоящего изобретения соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1) или 3), являются такими, что R^1 представляет собой группу M^C .

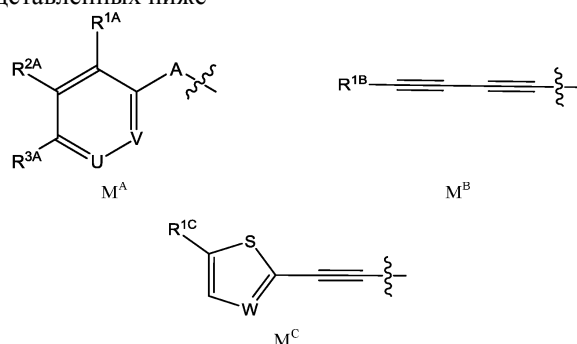
21) В соответствии с одним из вариантов варианта осуществления 20), соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1) или 3), являются такими, что W представляет собой CH.

22) Предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 21) являются такими, что R^{1C} представляет собой 1-аминоциклопропил.

23) В соответствии с другим вариантом варианта осуществления 20), соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1) или 3), являются такими, что W представляет собой N.

24) Предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 23) являются такими, что R^{1C} представляет собой гидрокси(C_1 - C_3)алкил (и в частности 2-гидроксипропан-2-ил).

25) В предпочтительном варианте осуществления, соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1) или 3) являются такими, что R^1 представляет собой группу M и M является одной из групп M^A , M^B и M^C , представленных ниже



где A представляет собой связь, $CH=CH$ или $C\equiv C$;

U представляет собой CH или N;

V представляет собой CH;

W представляет собой CH или N;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

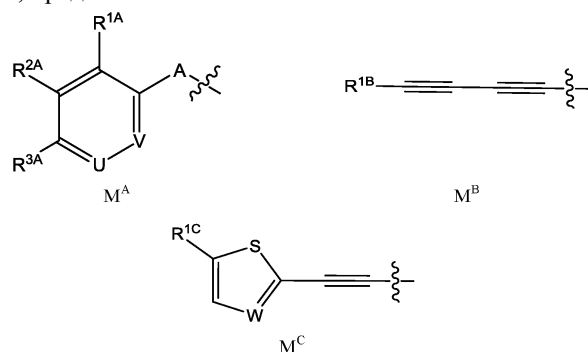
R^{2A} представляет собой H, (C_1 - C_3)алкокси или галоген;

R^{3A} представляет собой H, галоген, (C_1 - C_3)алкокси, гидрокси(C_2 - C_4)алкокси, гидрокси(C_1 - C_4)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, метилсульфонамидометил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C_1 - C_3)алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, [4-N-(C_1 - C_3)алкилпиперазин-1-ил](C_1 - C_3)алкил, морфолин-4-ил-(C_1 - C_2)алкил, 3-[гидрокси(C_2 - C_3)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил или (4-гидроксипиперидинил)метил;

R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C_1 - C_3)алкил, amino(C_1 - C_3)алкил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)оксиметил)циклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил, 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил, 5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил; и

R^{1C} представляет собой 1-аминоциклопропил или гидрокси(C_1 - C_3)алкил.

26) В более предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1) или 3) являются такими, что R^1 представляет собой группу M и M является одной из групп M^A , M^B и M^C , представленных ниже



где А представляет собой связь или $C\equiv C$;

U представляет собой CH ;

V представляет собой CH ;

W представляет собой CH ;

R^{1A} представляет собой H или фтор;

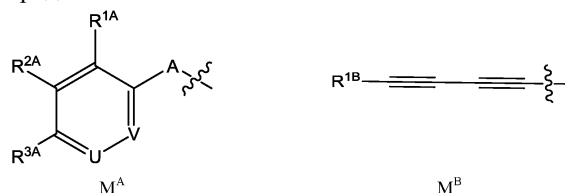
R^{2A} представляет собой H, метокси или фтор;

R^{3A} представляет собой H, хлор, фтор, (C_1-C_3) алкокси, гидрокси (C_2-C_4) алкокси, гидрокси (C_1-C_4) алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, метилсульфонамидометил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)-циклобут-1-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, морфолин-4-ил- (C_1-C_2) алкил или (4-гидроксипиперидинил)-метил;

R^{1B} представляет собой амино (C_1-C_3) алкил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил, 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил, 5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил; и

R^{1C} представляет собой 1-аминоциклопропил.

27) В еще более предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1) или 3) являются такими, что R^1 представляет собой группу М и М является одной из групп M^A и M^B , представленных ниже



где А представляет собой $C\equiv C$;

U представляет собой CH ;

V представляет собой CH ;

R^{1A} представляет собой H;

R^{2A} представляет собой H;

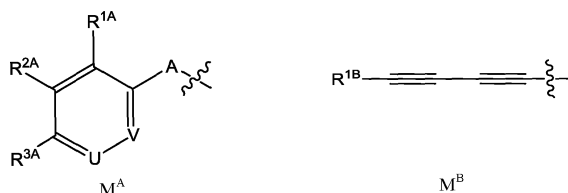
R^{3A} представляет собой гидрокси (C_1-C_4) алкил, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил или транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил; и

R^{1B} представляет собой транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил.

28) В соответствии с одним из вариантов варианта осуществления 27) соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 27) являются такими, что М означает группу M^A .

29) В соответствии с другим вариантом варианта осуществления 27) соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 27) являются такими, что М означает группу M^B .

30) Более того, соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 2) или 4) предпочтительно являются такими, что R^1 представляет собой группу М и М является одной из групп M^A и M^B , представленных ниже,



где А представляет собой связь, $CH=CH$ или $C\equiv C$;

U представляет собой CH или N;

V представляет собой CH ;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

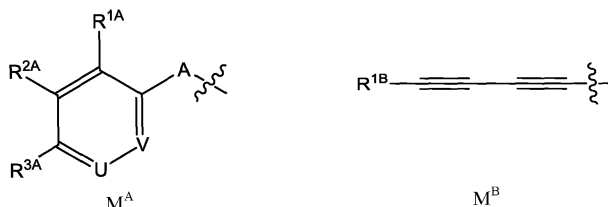
R^{2A} представляет собой H, (C_1-C_3) алкокси или галоген;

R^{3A} представляет собой H, (C_1-C_3) алкокси, гидрокси (C_2-C_4) алкокси, гидрокси (C_1-C_4) алкил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилцикло-

проп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил или 3-[гидрокси(C₂-C₃)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил; и

R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, амино(C₁-C₃)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)-циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил.

31) Соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 2) или 4) более предпочтительно являются такими, что R¹ представляет собой группу M и M является одной из групп M^A и M^B, представленных ниже



где A представляет собой связь или C≡C;

U представляет собой CH;

V представляет собой CH;

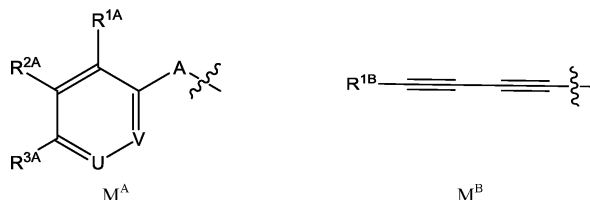
R^{1A} представляет собой H или фтор;

R^{2A} представляет собой H, метокси или фтор;

R^{3A} представляет собой H, (C₁-C₃)алкокси, гидрокси(C₂-C₄)алкокси, гидрокси(C₁-C₄)алкил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксиоксетан-3-ил или морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил; и

R^{1B} представляет собой амино(C₁-C₃)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил.

32) Еще более предпочтительно соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 2) или 4) являются такими, что R¹ представляет собой группу M и M является одной из групп M^A и M^B, представленных ниже



где A представляет собой C≡C;

U представляет собой CH;

V представляет собой CH;

R^{1A} представляет собой H;

R^{2A} представляет собой H;

R^{3A} представляет собой гидрокси(C₁-C₄)алкил, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил или транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил; и

R^{1B} представляет собой транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил.

33) В соответствии с одним из вариантов варианта осуществления 32) соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 32) являются такими, что M означает группу M^A.

34) В соответствии с другим вариантом варианта осуществления 32) соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 32) являются такими, что M означает группу M^B.

35) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы I, как определено в одном из вариантов осуществления 1)-34), также как и к изотопно-меченым, в особенности, ²H (дейтерий) меченым соединениям формулы I, как определено в одном из вариантов осуществления 1)-34), которые идентичны соединениям формулы I, как определено в одном из вариантов осуществления 1)-34), за исключением того, что один или несколько атомов заменен или заменены, каждый, на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, которая обычно встречается в природе. Таким образом, изотопно-меченые, особенно ²H (дейтерий) меченые соединения формулы I и их соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли) включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ²H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к увеличенному периоду полувыведения in-vivo,

сниженным режимам дозирования, или улучшенному профилю безопасности. В одном из вариантов изобретения, соединения формулы I не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. Изотопно-меченые соединения формулы I могут быть получены по аналогии со способами, описанными ниже, но с использованием подходящего изотопного варианта подходящих реагентов или исходных веществ.

36) Особенно предпочтительными являются следующие соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1) или 2):

- (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((3-гидроксиоксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-((1*R*,2*R*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-((1*S*,2*S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((4-(1-(аминометил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((5-6-дигидроксигекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((5-((1*S*,2*S*)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-((*R*)-1-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-((*S*)-1-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((1-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-*N*-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

- (R)-4-(6-((4-((R)-1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((4-((S)-1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((3-фтор-4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((3-фтор-4-(2-гидроксиацетиламидо)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксиэтоксифенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((6-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиридин-3-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((5-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиридин-2-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((4-(1-(морфолинометил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-(E)-N-гидрокси-4-(6-(4-(гидроксиметил)стирил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)циклобута-1,3-диен-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(5-амино-5-метилгекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)бензилкарбамат;
- (R)-4-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-дигидроксициклопентил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-(1-(4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)фенил)циклопропил)метилкарбамат;

также как и их соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли).

37) Также особенно предпочтительными являются следующие соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1):

- (R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобutil)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метилкарбамат;
- (R)-N-гидроксн-4-(6-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-(1-(4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобutil)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)фенил)циклопропил)метил диметилглицинат;
- (R)-4-(6-((1-аминоциклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксн-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((3-аминооксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксн-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

- (*R*)-*N*-гидроксид-4-(6-((4-(1-(гидроксиметил)циклобутил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-4-(6-(2-фтор-4-(2-гидроксиэтоксифенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-4-(6-(((2*R*,3*S*)-2,3-бис(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-4-(6-(4-((*R*)-2,3-дигидроксипропокси)-2-фторфенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-4-(6-((4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-*N*-гидроксид-4-(6-((4-(2-гидроксиацетил)фенил)этинил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-4-(6-(5-(диметиламино)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- метил (*R*)-3-фтор-4-(2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-6-ил)бензоат;
- (*R*)-4-(6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-4-(6-(2-хлор-4-этоксифенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (*R*)-(1-(2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил диметилглицинат;
- (*R*)-(1-(2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил дигидрофосфат;
- (*R*)-4-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

- (R)-4-(6-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(3-оксо-6-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((1-(гидроксиметил)циклобутил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- ((R)-N-гидрокси-4-(6-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-(5-(метилсульфонамидо)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- *трет*-бутил (R)-3-гидрокси-3-(4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)фенил)азетидин-1-карбоксилат;
- (2R)-4-(6-(5-циклобутил-6-гидроксигекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)-2-метилциклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

- (R)-4-(6-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(((5-(1-аминоциклопропил)тиофен-2-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(((4-(3-аминооксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(((4-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(((4-(2-гидроксиацетида)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(((4-(1-аминоциклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(5-(((1S,3R)-1-гидроксид-3-(гидроксиметил)циклобутил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (фосфоноксид)метил (R)-(1-(((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)карбамат;
- (R)-(1-(((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил ((фосфоноксид)метил)карбонат;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

- (R)-4-(6-((4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((4-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-((4-(4-метилсульфонамидометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид;

также как и их соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли).

38) Дальнейшими предпочтительными являются следующие соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1) или 2):

- (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((4-(2-этоксипропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(5-гидрокси-5-метилгекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

также как и их соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли).

39) Также дальнейшими предпочтительными являются следующие соединения формулы I, как определено в варианте осуществления 1):

- (R)-4-(6-(2-фтор-4-метилфенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

- (R)-4-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-3-оксо-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-2(3*H*)-ил)-*N*-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

также как и их соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли).

40) Изобретение далее относится к соединениям формулы I, как определено в варианте осуществления 1) или 3), которые выбирают из группы, состоящей из соединений, перечисленных в варианте осуществления 36), соединений, перечисленных в варианте осуществления 37), соединений, перечисленных в варианте осуществления 38) и соединений, перечисленных в варианте осуществления 39). В частности, изобретение также относится к группам соединений формулы I, выбранных из группы, состоящей из соединений, перечисленных в варианте осуществления 36), соединений, перечисленных в варианте осуществления 37), соединений, перечисленных в варианте осуществления 38) и соединений, перечисленных в варианте осуществления 39), где такие группы соединений к тому же соответствуют одному из вариантов осуществления 2)-34), также как и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений. Кроме того, изобретение относится к любому индивидуальному соединению формулы I, выбранному из группы, состоящей из соединений, перечисленных в варианте осуществления 36), соединений, перечисленных в варианте осуществления 37), соединений, перечисленных в варианте осуществления 38) и соединений, перечисленных в варианте осуществления 39), и к солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) такого индивидуального соединения.

Соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, т.е. в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-40), указанных выше, демонстрируют антибактериальную активность, в особенности, против грамотрицательных организмов и, следовательно, являются подходящими для лечения бактериальных инфекций у млекопитающих, в особенности, людей. Указанные соединения также можно применять для применения в ветеринарии, например, лечения инфекций у сельскохозяйственных животных и домашних животных. Они могут также представлять собой вещества для консервации неорганических и органических материалов, в частности, всех типов органических материалов, например, полимеров, смазочных материалов, красок, волокон, кожи, бумаги и дерева.

Следовательно, их можно применять для лечения или предотвращения инфекционных заболеваний, вызываемых ферментирующими или неферментирующими грамотрицательными бактериями, в особенности, инфекционных заболеваний, вызываемых восприимчивыми и устойчивыми к множеству лекарств грамотрицательными бактериями. Примеры таких грамотрицательных бактерий включают *Acinetobacter* spp., такие как *Acinetobacter baumannii* или *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter* spp., такие как *Achromobacter xylosoxidans* или *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas* spp., такие как *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides* spp., такие как *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* или *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bordetella* spp., такие как *Bordetella pertussis*, *Borrelia* spp., такие как *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., такие как *Brucella melitensis*, *Burkholderia* spp., такие как *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei* или *Burkholderia mallei*, *Campylobacter* spp., такие как *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* или *Campylobacter coli*, *Cedecea*, *Chlamydia* spp., такие как *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter* spp., такие как *Citrobacter diversus* (koseri) или *Citrobacter freundii*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella* spp., такие как *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp., такие как *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacter* spp., *Haemophilus* spp., такие как *Haemophilus influenzae* (бета-лактамаза-положительные и отрицательные) или *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella* spp., такие как *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (включая бактерии, кодирующие расширенный спектр бета-лактамаз (в дальнейшем "ESBL"), карбапенемаз (KPC), цефотаксимазы-Мюнхен (CTX-M), металло-бета-лактамаз, и бета-лактамаз типа AtrC, которые придают устойчивость к доступным в настоящее время цефалоспорином, цефамицинам, карбапенемам, бета-лактамам, и комбинациям бета-лактам/ингибитор бета-лактамазы), *Klebsiella rhinoscleromatis* или *Klebsiella ozaenae*, *Legionella pneumophila*, *Mannheimia haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis* (бета-лактамаза-положительные и отрицательные), *Morganella morganii*, *Neisseria* spp., такие как *Neisseria gonorrhoeae* или *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., такие как *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas* spp., такие как *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp., такие как *Prevotella corporis*, *Prevotella intermedia* или *Prevotella endodontalis*, *Proteus* spp., такие как *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri* или *Proteus myxofaciens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp., такие как *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* или *Providencia alcalifaciens*, *Pseudomonas* spp., такие как *Pseudomonas aeruginosa* (включая устойчивый к цефтазидиму, цефпирому и цефепиму *P. aeruginosa*, устойчивый к карбапенему *P. aeruginosa* или устойчивый к хинолону *P. aeruginosa*) или *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowazekii*, *Salmonella* spp., такие как *Salmonella typhi* или *Salmonella paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., такие как *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* или *Shigella dysenteriae*, *Streptobacillus moniliformis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Treponema* spp., *Vibrio* spp., такие как *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio algi-*

nolyticus, *Yersinia* spp., такие как *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* или *Yersinia pseudotuberculosis*.

Таким образом, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением являются полезными для лечения различных инфекций, вызываемых ферментирующими или неферментирующими грамотрицательными бактериями, в особенности, инфекций, таких как: внутрибольничная пневмония (связанная с инфекцией *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, или *Chlamydia pneumoniae*); инфекции мочевыводящих путей; системные инфекции (бактериемия и сепсис); инфекции кожи и мягких тканей (включая ожоговых больных); хирургические инфекции; инфекции брюшной полости; инфекции легких (включая таковые у пациентов с кистозным фиброзом); *Helicobacter pylori* (и для ослабления связанных с этим желудочных осложнений, таких как пептическая язва, желудочный канцерогенез, и т.д.); эндокардит; инфекционные осложнения, которые развились на фоне диабетической стопы; остеомиелит; отит среднего уха, синусит, бронхит, тонзиллит и мастоидит, связанные с инфекцией *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*; фарингит, ревматическая атака, и гломерулонефрит, связанные с инфекцией *Actinobacillus haemolyticum*; заболевания, передающиеся половым путем, связанные с инфекцией *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* или *Neisseria gonorrhoeae*; системные лихорадочные синдромы, связанные с инфекцией *Borrelia recurrentis*; болезнь Лайма, связанная с инфекцией *Borrelia burgdorferi*; конъюнктивит, кератит, и дакриоцистит, связанные с инфекцией *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *H. influenzae*; гастроэнтерит, связанный с инфекцией *Campylobacter jejuni*; непрекращающийся кашель, связанный с инфекцией *Bordetella pertussis* и газовая гангрена, связанная с инфекцией *Bacteroides* spp. Другие бактериальные инфекции и заболевания, связанные с такими инфекциями, которые можно лечить или предотвращать в соответствии со способом настоящего изобретения, упомянуты в J.P. Sanford и др., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", 26-е издание (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Вышеприведенные перечни инфекций и патогенов следует интерпретировать лишь в качестве примеров и никоим образом в качестве ограничения.

Соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, или их фармацевтически приемлемые соли, следовательно, можно применять для приготовления лекарственного средства и они пригодны для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, в частности для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями, в особенности, устойчивыми к множеству лекарств грамотрицательными бактериями.

Таким образом, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, или их фармацевтически приемлемые соли, в особенности, можно применять для приготовления лекарственного средства и они пригодны для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* spp. (например, *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (в особенности, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой бактериями *Acinetobacter baumannii*, бактериями *Escherichia coli*, бактериями *Klebsiella pneumoniae* или бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, и, в частности, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, опосредованной устойчивыми к хинолону бактериями *Acinetobacter baumannii* или устойчивыми к хинолону бактериями *Klebsiella pneumoniae*).

Более того, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, или их фармацевтически приемлемые соли, в особенности, можно применять для приготовления лекарственного средства и они пригодны для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями, выбранными из группы, состоящей из бактерий *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (в особенности, бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями, выбранными из группы, состоящей из бактерий *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, и, в частности, бактериальной инфекции, вызываемой бактериями *Pseudomonas aeruginosa*).

Таким образом, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, или их фармацевтически приемлемые соли, в особенности, можно применять для приготовления лекарственного средства и они пригодны для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, выбранной из инфекций мочевыводящих путей, системных инфекций (таких как бактериемия и сепсис), инфекций кожи и мягких тканей (включая ожоговых больных), хирургических инфекций; инфекций брюшной полости и инфекций легких (включая таковые у пациентов с кистозным фиброзом).

Соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, или их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно, можно применять для приготовления лекарственного средства и они пригодны для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, выбранной из инфекций мочевыводящих путей, инфекций брюшной полости и инфекций легких (включая таковые у пациентов с кистозным фиброзом), и, в частности, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, выбранной из инфекций мочевыводящих путей и инфекций брюшной полости.

Более того, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют соб-

ственные антибактериальные свойства и обладают способностью улучшать проницаемость наружной мембраны грамотрицательных бактерий для других антибактериальных средств. Их применение в комбинации с другим антибактериальным средством может предложить некоторые дополнительные преимущества, такие как ослабление побочных действий лекарств вследствие более низких используемых доз, или сокращение времени лечения, более быстрое излечение инфекции, сокращение времени пребывания в стационаре, расширение спектра патогенов, с которыми можно вести борьбу, и снижение числа случаев развития устойчивости к антибиотикам. Антибактериальное средство для применения в комбинации с соединением формулы I в соответствии с настоящим изобретением выбирают из группы, состоящей из пенициллинового антибиотика (такого как ампициллин, пиперациллин, пенициллин G, амоксициллин, или тикарциллин), цефалоспоринового антибиотика (такого как цефтриаксон, цефатазидим, цефепим, цефотаксим), карбапенемового антибиотика (такого как имипенем, или меропенем), монобактамового антибиотика (такого как азтреонам), фторхинолонового антибиотика (такого как ципрофлоксацин, моксифлоксацин или левофлоксацин), макролидного антибиотика (такого как эритромицин или азитромицин), аминогликозидного антибиотика (такого как амикацин, гентамицин или тобрамицин), гликопептидного антибиотика (такого как ванкомицин или тейкопланин), тетрациклинового антибиотика (такого как тетрациклин, окситетрациклин, доксициклин, миноциклин или тигециклин), и линезолида, клиндамицина, телаванцина, даптомицина, новобиоцина, рифампицина и полимиксина. Предпочтительно антибактериальное средство для применения в комбинации с соединением формулы I в соответствии с настоящим изобретением выбирают из группы, состоящей из ванкомицина, тигециклина и рифампицина.

Кроме того, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, или их фармацевтически приемлемые соли, можно применять для приготовления лекарственного средства и они пригодны для предотвращения или лечения (и, в особенности, лечения) инфекций, вызываемых несущими биоугрозу грамотрицательными бактериальными патогенами, такими как внесенные в перечень Центра по контролю за заболеваниями США (перечень таких несущих биоугрозу бактериальных патогенов можно найти на веб-странице <http://www.selectagents.gov/Select%20Agents%20and%20Toxins%20List.html>), и, в частности, грамотрицательными патогенами, выбранными из группы, состоящей из *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* (туляремия), *Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei*.

Следовательно, один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы I в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-40), или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения бактериальной инфекции (в частности, одной из ранее упомянутых инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, в особенности, устойчивыми к множеству лекарств грамотрицательными бактериями). Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-40), или его фармацевтически приемлемой соли, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции (в частности, для предотвращения или лечения одной из ранее упомянутых инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, в особенности, устойчивыми к множеству лекарств грамотрицательными бактериями). Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы I в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-40), или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве лекарственного средства. Еще один дополнительный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей, в качестве активного компонента, соединение формулы I в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-40), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

Также как и у людей, бактериальные инфекции также можно лечить, применяя соединения формулы I (или их фармацевтически приемлемые соли), у других видов, таких как свиньи, жвачные животные, лошади, собаки, кошки и домашняя птица.

Настоящее изобретение также относится к фармакологически приемлемым солям и к композициям и составам соединений формулы I, I_P , I_{CE} или I_{CER} .

Любую ссылку на соединение формулы I, I_P , I_{CE} или I_{CER} в данном тексте следует понимать как относящуюся также к солям (и особенно фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, если необходимо и уместно.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит по меньшей мере одно соединение формулы I (или его фармацевтически приемлемую соль) в качестве активного компонента и необязательно носители и/или разбавители и/или вспомогательные вещества, а также может содержать дополнительные известные антибиотики.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального или парентерального введения.

Изготовление фармацевтических композиций может быть осуществлено способом, который хорошо известен любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубл. Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых со-

лей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновые формы введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Другой аспект изобретения относится к способу предотвращения или лечения грамотрицательной бактериальной инфекции у пациента, включающему введение указанному пациенту фармацевтически активного количества соединения формулы I в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-40) или его фармацевтически приемлемой соли. Соответственно, изобретение обеспечивает способ предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями (в особенности, предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой бактериями *Acinetobacter baumannii*, бактериями *Escherichia coli*, бактериями *Klebsiella pneumoniae* или бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, и, в частности, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой устойчивыми к хинолону бактериями *Acinetobacter baumannii* или устойчивыми к хинолону бактериями *Klebsiella pneumoniae*) у пациента, включающий введение указанному пациенту фармацевтически активного количества соединения формулы I в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-40) или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением также можно применять в целях очистки, например, для удаления патогенных микробов и бактерий из хирургических инструментов, катетеров и искусственных имплантатов или для придания асептичности помещению или площади. Для таких целей, соединения формулы I могут содержаться в растворе или в составе для распыления.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, как определено в варианте осуществления 1), или дополнительно ограничено при рассмотрении их соответствующих зависимостей характеристиками любого из вариантов осуществления 2)-40), и к их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение, кроме того, относится к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, в особенности, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, в частности для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями (в особенности, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой бактериями *Acinetobacter baumannii*, бактериями *Escherichia coli*, бактериями *Klebsiella pneumoniae* или бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, и, в частности, для предотвращения или лечения бактериальной инфекции, вызываемой устойчивыми к хинолону бактериями *Acinetobacter baumannii* или устойчивыми к хинолону бактериями *Klebsiella pneumoniae*). Таким образом, следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы I, в соответствии с вариантом осуществления 1), возможны и предназначены для применения, и настоящим конкретно раскрываются в индивидуальной форме:

1, 2+1, 3+1, 4+3+1, 5+3+1, 5+4+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+3+1, 6+5+3+1,
 6+5+4+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+3+1, 7+6+5+4+3+1,
 8+7+6+1, 8+7+6+2+1, 8+7+6+3+1, 8+7+6+4+3+1, 8+7+6+5+3+1, 8+7+6+5+4+3+1,
 9+7+6+1, 9+7+6+2+1, 9+7+6+3+1, 9+7+6+4+3+1, 9+7+6+5+3+1, 9+7+6+5+4+3+1,
 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4+3+1, 10+6+5+3+1, 10+6+5+4+3+1,
 11+10+6+1, 11+10+6+2+1, 11+10+6+3+1, 11+10+6+4+3+1, 11+10+6+5+3+1,
 11+10+6+5+4+3+1, 12+10+6+1, 12+10+6+2+1, 12+10+6+3+1, 12+10+6+4+3+1,
 12+10+6+5+3+1, 12+10+6+5+4+3+1, 13+10+6+1, 13+10+6+2+1, 13+10+6+3+1,
 13+10+6+4+3+1, 13+10+6+5+3+1, 13+10+6+5+4+3+1, 14+6+1, 14+6+2+1,
 14+6+3+1, 14+6+4+3+1, 14+6+5+3+1, 14+6+5+4+3+1, 15+14+6+1, 15+14+6+2+1,
 15+14+6+3+1, 15+14+6+4+3+1, 15+14+6+5+3+1, 15+14+6+5+4+3+1, 16+1,
 16+2+1, 16+3+1, 16+4+3+1, 16+5+3+1, 16+5+4+3+1, 17+16+1, 17+16+2+1,
 17+16+3+1, 17+16+4+3+1, 17+16+5+3+1, 17+16+5+4+3+1, 18+16+1, 18+16+2+1,
 18+16+3+1, 18+16+4+3+1, 18+16+5+3+1, 18+16+5+4+3+1, 19+16+1, 19+16+2+1,
 19+16+3+1, 19+16+4+3+1, 19+16+5+3+1, 19+16+5+4+3+1, 20+1, 20+3+1,
 21+20+1, 21+20+3+1, 22+21+20+1, 22+21+20+3+1, 23+20+1, 23+20+3+1,
 24+23+20+1, 24+23+20+3+1, 25+1, 25+3+1, 26+1, 26+3+1, 27+1, 27+3+1, 28+27+1,
 28+27+3+1, 29+27+1, 29+27+3+1, 30+2+1, 30+4+3+1, 31+2+1, 31+4+3+1, 32+2+1,
 32+4+3+1, 33+32+2+1, 33+32+4+3+1, 34+32+2+1, 34+32+4+3+1, 35+1, 35+2+1,
 35+3+1, 35+4+3+1, 35+5+3+1, 35+5+4+3+1, 35+6+1, 35+6+2+1, 35+6+3+1,
 35+6+4+3+1, 35+6+5+3+1, 35+6+5+4+3+1, 35+7+6+1, 35+7+6+2+1, 35+7+6+3+1,
 35+7+6+4+3+1, 35+7+6+5+3+1, 35+7+6+5+4+3+1, 35+8+7+6+1, 35+8+7+6+2+1,
 35+8+7+6+3+1, 35+8+7+6+4+3+1, 35+8+7+6+5+3+1, 35+8+7+6+5+4+3+1,
 35+9+7+6+1, 35+9+7+6+2+1, 35+9+7+6+3+1, 35+9+7+6+4+3+1, 35+9+7+6+5+3+1,
 35+9+7+6+5+4+3+1, 35+10+6+1, 35+10+6+2+1, 35+10+6+3+1, 35+10+6+4+3+1,
 35+10+6+5+3+1, 35+10+6+5+4+3+1, 35+11+10+6+1, 35+11+10+6+2+1,
 35+11+10+6+3+1, 35+11+10+6+4+3+1, 35+11+10+6+5+3+1,
 35+11+10+6+5+4+3+1, 35+12+10+6+1, 35+12+10+6+2+1, 35+12+10+6+3+1,
 35+12+10+6+4+3+1, 35+12+10+6+5+3+1, 35+12+10+6+5+4+3+1, 35+13+10+6+1,
 35+13+10+6+2+1, 35+13+10+6+3+1, 35+13+10+6+4+3+1, 35+13+10+6+5+3+1,
 35+13+10+6+5+4+3+1, 35+14+6+1, 35+14+6+2+1, 35+14+6+3+1, 35+14+6+4+3+1,
 35+14+6+5+3+1, 35+14+6+5+4+3+1, 35+15+14+6+1, 35+15+14+6+2+1,
 35+15+14+6+3+1, 35+15+14+6+4+3+1, 35+15+14+6+5+3+1,
 35+15+14+6+5+4+3+1, 35+16+1, 35+16+2+1, 35+16+3+1, 35+16+4+3+1,

35+16+5+3+1, 35+16+5+4+3+1, 35+17+16+1, 35+17+16+2+1, 35+17+16+3+1,
 35+17+16+4+3+1, 35+17+16+5+3+1, 35+17+16+5+4+3+1, 35+18+16+1,
 35+18+16+2+1, 35+18+16+3+1, 35+18+16+4+3+1, 35+18+16+5+3+1,
 35+18+16+5+4+3+1, 35+19+16+1, 35+19+16+2+1, 35+19+16+3+1,
 35+19+16+4+3+1, 35+19+16+5+3+1, 35+19+16+5+4+3+1, 35+20+1, 35+20+3+1,
 35+21+20+1, 35+21+20+3+1, 35+22+21+20+1, 35+22+21+20+3+1, 35+23+20+1,
 35+23+20+3+1, 35+24+23+20+1, 35+24+23+20+3+1, 35+25+1, 35+25+3+1,
 35+26+1, 35+26+3+1, 35+27+1, 35+27+3+1, 35+28+27+1, 35+28+27+3+1,
 35+29+27+1, 35+29+27+3+1, 35+30+2+1, 35+30+4+3+1, 35+31+2+1,
 35+31+4+3+1, 35+32+2+1, 35+32+4+3+1, 35+33+32+2+1, 35+33+32+4+3+1,
 35+34+32+2+1, 35+34+32+4+3+1, 36+1, 36+2+1, 36+3+1, 36+4+3+1, 36+5+3+1,
 36+5+4+3+1, 36+6+1, 36+6+2+1, 36+6+3+1, 36+6+4+3+1, 36+6+5+3+1,
 36+6+5+4+3+1, 36+7+6+1, 36+7+6+2+1, 36+7+6+3+1, 36+7+6+4+3+1,
 36+7+6+5+3+1, 36+7+6+5+4+3+1, 36+8+7+6+1, 36+8+7+6+2+1, 36+8+7+6+3+1,
 36+8+7+6+4+3+1, 36+8+7+6+5+3+1, 36+8+7+6+5+4+3+1, 36+9+7+6+1,
 36+9+7+6+2+1, 36+9+7+6+3+1, 36+9+7+6+4+3+1, 36+9+7+6+5+3+1,
 36+9+7+6+5+4+3+1, 36+10+6+1, 36+10+6+2+1, 36+10+6+3+1, 36+10+6+4+3+1,
 36+10+6+5+3+1, 36+10+6+5+4+3+1, 36+11+10+6+1, 36+11+10+6+2+1,
 36+11+10+6+3+1, 36+11+10+6+4+3+1, 36+11+10+6+5+3+1,
 36+11+10+6+5+4+3+1, 36+12+10+6+1, 36+12+10+6+2+1, 36+12+10+6+3+1,
 36+12+10+6+4+3+1, 36+12+10+6+5+3+1, 36+12+10+6+5+4+3+1, 36+13+10+6+1,
 36+13+10+6+2+1, 36+13+10+6+3+1, 36+13+10+6+4+3+1, 36+13+10+6+5+3+1,
 36+13+10+6+5+4+3+1, 36+14+6+1, 36+14+6+2+1, 36+14+6+3+1, 36+14+6+4+3+1,
 36+14+6+5+3+1, 36+14+6+5+4+3+1, 36+15+14+6+1, 36+15+14+6+2+1,
 36+15+14+6+3+1, 36+15+14+6+4+3+1, 36+15+14+6+5+3+1,
 36+15+14+6+5+4+3+1, 36+16+1, 36+16+2+1, 36+16+3+1, 36+16+4+3+1,
 36+16+5+3+1, 36+16+5+4+3+1, 36+17+16+1, 36+17+16+2+1, 36+17+16+3+1,
 36+17+16+4+3+1, 36+17+16+5+3+1, 36+17+16+5+4+3+1, 36+18+16+1,
 36+18+16+2+1, 36+18+16+3+1, 36+18+16+4+3+1, 36+18+16+5+3+1,
 36+18+16+5+4+3+1, 36+19+16+1, 36+19+16+2+1, 36+19+16+3+1,
 36+19+16+4+3+1, 36+19+16+5+3+1, 36+19+16+5+4+3+1, 36+20+1, 36+20+3+1,
 36+21+20+1, 36+21+20+3+1, 36+22+21+20+1, 36+22+21+20+3+1, 36+23+20+1,
 36+23+20+3+1, 36+24+23+20+1, 36+24+23+20+3+1, 36+25+1, 36+25+3+1,
 36+26+1, 36+26+3+1, 36+27+1, 36+27+3+1, 36+28+27+1, 36+28+27+3+1,

36+29+27+1, 36+29+27+3+1, 36+30+2+1, 36+30+4+3+1, 36+31+2+1,
 36+31+4+3+1, 36+32+2+1, 36+32+4+3+1, 36+33+32+2+1, 36+33+32+4+3+1,
 36+34+32+2+1, 36+34+32+4+3+1, 37+1, 37+2+1, 37+3+1, 37+4+3+1, 37+5+3+1,
 37+5+4+3+1, 37+6+1, 37+6+2+1, 37+6+3+1, 37+6+4+3+1, 37+6+5+3+1,
 37+6+5+4+3+1, 37+7+6+1, 37+7+6+2+1, 37+7+6+3+1, 37+7+6+4+3+1,
 37+7+6+5+3+1, 37+7+6+5+4+3+1, 37+8+7+6+1, 37+8+7+6+2+1, 37+8+7+6+3+1,
 37+8+7+6+4+3+1, 37+8+7+6+5+3+1, 37+8+7+6+5+4+3+1, 37+9+7+6+1,
 37+9+7+6+2+1, 37+9+7+6+3+1, 37+9+7+6+4+3+1, 37+9+7+6+5+3+1,
 37+9+7+6+5+4+3+1, 37+10+6+1, 37+10+6+2+1, 37+10+6+3+1, 37+10+6+4+3+1,
 37+10+6+5+3+1, 37+10+6+5+4+3+1, 37+11+10+6+1, 37+11+10+6+2+1,
 37+11+10+6+3+1, 37+11+10+6+4+3+1, 37+11+10+6+5+3+1,
 37+11+10+6+5+4+3+1, 37+12+10+6+1, 37+12+10+6+2+1, 37+12+10+6+3+1,
 37+12+10+6+4+3+1, 37+12+10+6+5+3+1, 37+12+10+6+5+4+3+1, 37+13+10+6+1,
 37+13+10+6+2+1, 37+13+10+6+3+1, 37+13+10+6+4+3+1, 37+13+10+6+5+3+1,
 37+13+10+6+5+4+3+1, 37+14+6+1, 37+14+6+2+1, 37+14+6+3+1, 37+14+6+4+3+1,
 37+14+6+5+3+1, 37+14+6+5+4+3+1, 37+15+14+6+1, 37+15+14+6+2+1,
 37+15+14+6+3+1, 37+15+14+6+4+3+1, 37+15+14+6+5+3+1,
 37+15+14+6+5+4+3+1, 37+16+1, 37+16+2+1, 37+16+3+1, 37+16+4+3+1,
 37+16+5+3+1, 37+16+5+4+3+1, 37+17+16+1, 37+17+16+2+1, 37+17+16+3+1,
 37+17+16+4+3+1, 37+17+16+5+3+1, 37+17+16+5+4+3+1, 37+18+16+1,
 37+18+16+2+1, 37+18+16+3+1, 37+18+16+4+3+1, 37+18+16+5+3+1,
 37+18+16+5+4+3+1, 37+19+16+1, 37+19+16+2+1, 37+19+16+3+1,
 37+19+16+4+3+1, 37+19+16+5+3+1, 37+19+16+5+4+3+1, 37+20+1, 37+20+3+1,
 37+21+20+1, 37+21+20+3+1, 37+22+21+20+1, 37+22+21+20+3+1, 37+23+20+1,
 37+23+20+3+1, 37+24+23+20+1, 37+24+23+20+3+1, 37+25+1, 37+25+3+1,
 37+26+1, 37+26+3+1, 37+27+1, 37+27+3+1, 37+28+27+1, 37+28+27+3+1,
 37+29+27+1, 37+29+27+3+1, 37+30+2+1, 37+30+4+3+1, 37+31+2+1,
 37+31+4+3+1, 37+32+2+1, 37+32+4+3+1, 37+33+32+2+1, 37+33+32+4+3+1,
 37+34+32+2+1, 37+34+32+4+3+1, 38+1, 38+2+1, 38+3+1, 38+4+3+1, 38+5+3+1,
 38+5+4+3+1, 38+6+1, 38+6+2+1, 38+6+3+1, 38+6+4+3+1, 38+6+5+3+1,
 38+6+5+4+3+1, 38+7+6+1, 38+7+6+2+1, 38+7+6+3+1, 38+7+6+4+3+1,
 38+7+6+5+3+1, 38+7+6+5+4+3+1, 38+8+7+6+1, 38+8+7+6+2+1, 38+8+7+6+3+1,
 38+8+7+6+4+3+1, 38+8+7+6+5+3+1, 38+8+7+6+5+4+3+1, 38+9+7+6+1,
 38+9+7+6+2+1, 38+9+7+6+3+1, 38+9+7+6+4+3+1, 38+9+7+6+5+3+1,

38+9+7+6+5+4+3+1, 38+10+6+1, 38+10+6+2+1, 38+10+6+3+1, 38+10+6+4+3+1,
 38+10+6+5+3+1, 38+10+6+5+4+3+1, 38+11+10+6+1, 38+11+10+6+2+1,
 38+11+10+6+3+1, 38+11+10+6+4+3+1, 38+11+10+6+5+3+1,
 38+11+10+6+5+4+3+1, 38+12+10+6+1, 38+12+10+6+2+1, 38+12+10+6+3+1,
 38+12+10+6+4+3+1, 38+12+10+6+5+3+1, 38+12+10+6+5+4+3+1, 38+13+10+6+1,
 38+13+10+6+2+1, 38+13+10+6+3+1, 38+13+10+6+4+3+1, 38+13+10+6+5+3+1,
 38+13+10+6+5+4+3+1, 38+14+6+1, 38+14+6+2+1, 38+14+6+3+1, 38+14+6+4+3+1,
 38+14+6+5+3+1, 38+14+6+5+4+3+1, 38+15+14+6+1, 38+15+14+6+2+1,
 38+15+14+6+3+1, 38+15+14+6+4+3+1, 38+15+14+6+5+3+1,
 38+15+14+6+5+4+3+1, 38+16+1, 38+16+2+1, 38+16+3+1, 38+16+4+3+1,
 38+16+5+3+1, 38+16+5+4+3+1, 38+17+16+1, 38+17+16+2+1, 38+17+16+3+1,
 38+17+16+4+3+1, 38+17+16+5+3+1, 38+17+16+5+4+3+1, 38+18+16+1,
 38+18+16+2+1, 38+18+16+3+1, 38+18+16+4+3+1, 38+18+16+5+3+1,
 38+18+16+5+4+3+1, 38+19+16+1, 38+19+16+2+1, 38+19+16+3+1,
 38+19+16+4+3+1, 38+19+16+5+3+1, 38+19+16+5+4+3+1, 38+20+1, 38+20+3+1,
 38+21+20+1, 38+21+20+3+1, 38+22+21+20+1, 38+22+21+20+3+1, 38+23+20+1,
 38+23+20+3+1, 38+24+23+20+1, 38+24+23+20+3+1, 38+25+1, 38+25+3+1,
 38+26+1, 38+26+3+1, 38+27+1, 38+27+3+1, 38+28+27+1, 38+28+27+3+1,
 38+29+27+1, 38+29+27+3+1, 38+30+2+1, 38+30+4+3+1, 38+31+2+1,
 38+31+4+3+1, 38+32+2+1, 38+32+4+3+1, 38+33+32+2+1, 38+33+32+4+3+1,
 38+34+32+2+1, 38+34+32+4+3+1, 39+1, 39+2+1, 39+3+1, 39+4+3+1, 39+5+3+1,
 39+5+4+3+1, 39+6+1, 39+6+2+1, 39+6+3+1, 39+6+4+3+1, 39+6+5+3+1,
 39+6+5+4+3+1, 39+7+6+1, 39+7+6+2+1, 39+7+6+3+1, 39+7+6+4+3+1,
 39+7+6+5+3+1, 39+7+6+5+4+3+1, 39+8+7+6+1, 39+8+7+6+2+1, 39+8+7+6+3+1,
 39+8+7+6+4+3+1, 39+8+7+6+5+3+1, 39+8+7+6+5+4+3+1, 39+9+7+6+1,
 39+9+7+6+2+1, 39+9+7+6+3+1, 39+9+7+6+4+3+1, 39+9+7+6+5+3+1,
 39+9+7+6+5+4+3+1, 39+10+6+1, 39+10+6+2+1, 39+10+6+3+1, 39+10+6+4+3+1,
 39+10+6+5+3+1, 39+10+6+5+4+3+1, 39+11+10+6+1, 39+11+10+6+2+1,
 39+11+10+6+3+1, 39+11+10+6+4+3+1, 39+11+10+6+5+3+1,
 39+11+10+6+5+4+3+1, 39+12+10+6+1, 39+12+10+6+2+1, 39+12+10+6+3+1,
 39+12+10+6+4+3+1, 39+12+10+6+5+3+1, 39+12+10+6+5+4+3+1, 39+13+10+6+1,
 39+13+10+6+2+1, 39+13+10+6+3+1, 39+13+10+6+4+3+1, 39+13+10+6+5+3+1,
 39+13+10+6+5+4+3+1, 39+14+6+1, 39+14+6+2+1, 39+14+6+3+1, 39+14+6+4+3+1,
 39+14+6+5+3+1, 39+14+6+5+4+3+1, 39+15+14+6+1, 39+15+14+6+2+1,

$39+15+14+6+3+1$, $39+15+14+6+4+3+1$, $39+15+14+6+5+3+1$,
 $39+15+14+6+5+4+3+1$, $39+16+1$, $39+16+2+1$, $39+16+3+1$, $39+16+4+3+1$,
 $39+16+5+3+1$, $39+16+5+4+3+1$, $39+17+16+1$, $39+17+16+2+1$, $39+17+16+3+1$,
 $39+17+16+4+3+1$, $39+17+16+5+3+1$, $39+17+16+5+4+3+1$, $39+18+16+1$,
 $39+18+16+2+1$, $39+18+16+3+1$, $39+18+16+4+3+1$, $39+18+16+5+3+1$,
 $39+18+16+5+4+3+1$, $39+19+16+1$, $39+19+16+2+1$, $39+19+16+3+1$,
 $39+19+16+4+3+1$, $39+19+16+5+3+1$, $39+19+16+5+4+3+1$, $39+20+1$, $39+20+3+1$,
 $39+21+20+1$, $39+21+20+3+1$, $39+22+21+20+1$, $39+22+21+20+3+1$, $39+23+20+1$,
 $39+23+20+3+1$, $39+24+23+20+1$, $39+24+23+20+3+1$, $39+25+1$, $39+25+3+1$,
 $39+26+1$, $39+26+3+1$, $39+27+1$, $39+27+3+1$, $39+28+27+1$, $39+28+27+3+1$,
 $39+29+27+1$, $39+29+27+3+1$, $39+30+2+1$, $39+30+4+3+1$, $39+31+2+1$,
 $39+31+4+3+1$, $39+32+2+1$, $39+32+4+3+1$, $39+33+32+2+1$, $39+33+32+4+3+1$,
 $39+34+32+2+1$, $39+34+32+4+3+1$, $40+1$, $40+2+1$, $40+3+1$, $40+4+3+1$, $40+5+3+1$,
 $40+5+4+3+1$, $40+6+1$, $40+6+2+1$, $40+6+3+1$, $40+6+4+3+1$, $40+6+5+3+1$,
 $40+6+5+4+3+1$, $40+7+6+1$, $40+7+6+2+1$, $40+7+6+3+1$, $40+7+6+4+3+1$,
 $40+7+6+5+3+1$, $40+7+6+5+4+3+1$, $40+8+7+6+1$, $40+8+7+6+2+1$, $40+8+7+6+3+1$,
 $40+8+7+6+4+3+1$, $40+8+7+6+5+3+1$, $40+8+7+6+5+4+3+1$, $40+9+7+6+1$,
 $40+9+7+6+2+1$, $40+9+7+6+3+1$, $40+9+7+6+4+3+1$, $40+9+7+6+5+3+1$,
 $40+9+7+6+5+4+3+1$, $40+10+6+1$, $40+10+6+2+1$, $40+10+6+3+1$, $40+10+6+4+3+1$,
 $40+10+6+5+3+1$, $40+10+6+5+4+3+1$, $40+11+10+6+1$, $40+11+10+6+2+1$,
 $40+11+10+6+3+1$, $40+11+10+6+4+3+1$, $40+11+10+6+5+3+1$,
 $40+11+10+6+5+4+3+1$, $40+12+10+6+1$, $40+12+10+6+2+1$, $40+12+10+6+3+1$,
 $40+12+10+6+4+3+1$, $40+12+10+6+5+3+1$, $40+12+10+6+5+4+3+1$, $40+13+10+6+1$,
 $40+13+10+6+2+1$, $40+13+10+6+3+1$, $40+13+10+6+4+3+1$, $40+13+10+6+5+3+1$,
 $40+13+10+6+5+4+3+1$, $40+14+6+1$, $40+14+6+2+1$, $40+14+6+3+1$, $40+14+6+4+3+1$,
 $40+14+6+5+3+1$, $40+14+6+5+4+3+1$, $40+15+14+6+1$, $40+15+14+6+2+1$,
 $40+15+14+6+3+1$, $40+15+14+6+4+3+1$, $40+15+14+6+5+3+1$,
 $40+15+14+6+5+4+3+1$, $40+16+1$, $40+16+2+1$, $40+16+3+1$, $40+16+4+3+1$,
 $40+16+5+3+1$, $40+16+5+4+3+1$, $40+17+16+1$, $40+17+16+2+1$, $40+17+16+3+1$,
 $40+17+16+4+3+1$, $40+17+16+5+3+1$, $40+17+16+5+4+3+1$, $40+18+16+1$,
 $40+18+16+2+1$, $40+18+16+3+1$, $40+18+16+4+3+1$, $40+18+16+5+3+1$,
 $40+18+16+5+4+3+1$, $40+19+16+1$, $40+19+16+2+1$, $40+19+16+3+1$,
 $40+19+16+4+3+1$, $40+19+16+5+3+1$, $40+19+16+5+4+3+1$, $40+20+1$, $40+20+3+1$,
 $40+21+20+1$, $40+21+20+3+1$, $40+22+21+20+1$, $40+22+21+20+3+1$, $40+23+20+1$,
 $40+23+20+3+1$, $40+24+23+20+1$, $40+24+23+20+3+1$, $40+25+1$, $40+25+3+1$,
 $40+26+1$, $40+26+3+1$, $40+27+1$, $40+27+3+1$, $40+28+27+1$, $40+28+27+3+1$,
 $40+29+27+1$, $40+29+27+3+1$, $40+30+2+1$, $40+30+4+3+1$, $40+31+2+1$,
 $40+31+4+3+1$, $40+32+2+1$, $40+32+4+3+1$, $40+33+32+2+1$, $40+33+32+4+3+1$,
 $40+34+32+2+1$ и $40+34+32+4+3+1$.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, тогда как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Разные индивидуальные варианты разделены запятыми. Другими словами, "4+3+1", например, относится к варианту осуществления 4), зависящему от варианта осуществления 3), зависящего от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "4+3+1" соответствует варианту осуществления 1), дополнительно ограниченному признаками вариантов осуществления 3) и 4). Подобным образом, "13+10+6+1" относится к варианту осуществления 13), зависящему, с необходимыми изменениями, от

вариантов осуществления 10) и 6), зависимых от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "13+10+6+1" соответствует варианту осуществления 1), дополнительно ограниченному признаками вариантов осуществления 6) и 10), дополнительно ограниченных признаками варианта осуществления 13).

Соединения формулы I можно получить в соответствии с настоящим изобретением, используя методики, описанные ниже.

Получение соединений формулы I

Сокращения.

Следующие сокращения используются по всему объему описания и примеров:

Ac	ацетил
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BuLi	<i>n</i> -бутил литий
KX	колоночная хроматография на силикагеле
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cipro	ципрофлоксацин

конц.	концентрированный
Cy	циклогексил
DAD	детектор на диодной матрице
dba	дибензилиденацетон
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	1,2-дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DIBAH	гидрид диизобутилалюминия
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМСО	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ЭА	этилацетат
EDC	гидрохлорид <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида
ELSD	испарительный детектор светорассеяния
ESI	электрораспылительная ионизация
экв.	эквивалент
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HATU	гексафторфосфат <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония
Hept	гептан
Hex	гексан
НОВТ	гидроксибензотриазол
ЖХВД	жидкостная хроматография высокого давления
iPr	<i>и</i> зо-пропил
в.т.	внутренняя температура
ЖХ	жидкостная хроматография
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол

MC	масс-спектроскопия
Ms	метилсульфонил (мезил)
nBu	<i>n</i> -бутил
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
Nf	нонафторбутансульфонил
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ns	4-нитробензолсульфонил (нозилат)
орг.	органический
Pd/C	палладий на угле
PEPPSI™-IPr	дихлорид [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II)
PE	петролейный эфир
Ph	фенил
PPTS	пиридиниевая соль <i>пара</i> -толуолсульфоновой кислоты
преп-ЖХВД	препаративная ЖХВД
Pyr	пиридин
колич.	количественный
Q-phos	1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен
к.т.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
SK-CC01-A	комплекс хлорид 2'-(диметиламино)-2-бифенилил-палладия(II) - диноборнилфосфин
S-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBME	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
tBu	<i>трет</i> -бутил
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТНР	тетрагидропиранил
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
TMSE	2-(триметилсилил)этил
t _R	время удержания

Общие методики реакций

Общая методика реакции 1 (удаление защитной группы гидроксисамой кислоты).

Защитные группы R сложноэфирных производных гидроксисамой кислоты (CONHOR) удаляют, как указано ниже:

когда R означает ТНР, (2-метилпропокси)этил, метоксиметил, tBu, COOtBu или COtBu: путем кислотной обработки, например, ТФУ или HCl, в орг. растворителе, таком как ДХМ, диоксан, Et₂O или MeOH, при температуре между 0°C и к.т., или путем обработки паратолуолсульфонатом пиридиния в EtOH при температуре между к.т. и 80°C;

когда R означает тритил: путем обработки разбавленной кислотой, такой как лимонная кислота или HCl, в орг. растворителе, таком как MeOH или ДХМ;

когда R означает бензил: путем гидрирования, используя общую методику реакции 5;

когда R означает TMSE: путем применения источников фторид-анионов, таких как комплекс BF₃.эфират в MeCN при 0°C, TBAF в ТГФ при температуре между 0 и 40°C, или HF в MeCN или воде при температуре между 0 и 40°C, или с использованием кислых условий, таких как AcOH в ТГФ/MeOH

или HCl в MeOH;

когда R означает аллил: путем обработки $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в растворителе, таком как MeOH, в присутствии K_2CO_3 или акцептора, такого как димедон, морфолин или гидрид трибутилолова;

Дальнейшие общие способы удаления защитных групп гидроксамовой кислоты описаны в T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд. (1999), 23-147 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.).

Общая методика реакции 2 (амидное сочетание).

Карбоновую кислоту подвергают реакции с производным гидроксиламина в присутствии активирующего агента, такого как DCC, EDC, HOBT, циклический ангидрид н-пропилфосфоновой кислоты, HATU или ди-(N-сукцинимидил)карбонат, в сухом апротонном растворителе, таком как ДХМ, MeCN или ДМФА, при температуре между -20 и 60°C (см. G. Benz в *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), т. 6, с. 381). Альтернативно, карбоновую кислоту можно активировать путем превращения в ее соответствующий хлорангидрид кислоты по реакции с оксалилхлоридом или тионилхлоридом, чистым или в растворителе, подобном ДХМ, при температуре между -20 и 60°C. Дальнейшее активирующие агенты можно найти в R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2-е изд. (1999), раздел "нитрилы, карбоновые кислоты и производные", с. 1941-1949 (Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto).

Общая методика реакции 3 (сочетание Сузуки).

Ароматический галогенид (типично бромид) подвергают реакции с требуемым производным боронной кислоты или ее эквивалентом - боронатным эфиром (например, сложным пинаколовым эфиром) в присутствии палладиевого катализатора и основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , tBuONa или tBuOK, при температуре между 20 и 120°C в растворителе, таком как толуол, ТГФ, диоксан, DME или ДМФА, обычно в присутствии воды (от 20 до 50%). Примерами типичных палладиевых катализаторов являются комплексы триарилфосфинпалладия, такие как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Эти катализаторы также можно получить in situ из общего источника палладия, такого как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и лиганда, такого как триалкилфосфины (например, PCu_3 или $\text{P}(\text{tBu})_3$), диалкилфосфинобифенилы (например, S-Phos) или ферроценилфосфины (например, Q-phos). Альтернативно, можно использовать коммерчески доступный предкатализатор на основе палладациклов (например, SK-CC01-A) или N-гетероциклических карбоновых комплексов (например, PEPPSITM-IPr). Реакцию также можно выполнить путем использования соответствующего ароматического трифлата. Дополнительные вариации реакции описаны в работе Miyaura и Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457-2483, Bellina и др., *Synthesis* (2004), 2419-2440, Mauger и Mignani, *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 17-24, Kantchev и др., *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 97-111, Fu, *Acc. Chem. Res.* (2008), 41, 1555-1564, и приведенных там ссылок.

Общая методика реакции 4 (кросс-сочетание алкин-алкин, кросс-сочетание галогенарил-алкин или арлкин-галогеналкин).

Производное алкина сочетают со вторичным алкином или производным галогеналкина, используя каталитическое количество соли палладия, орг. основание, такое как TEA, и каталитическое количество производного меди (обычно йодида меди) в растворителе, таком как ДМФА, при температуре от 20 до 100°C (см. Sonogashira, K. в *Metal-Catalyzed Reactions*, Diederich, F., Stang, P.J., ред.; Wiley-VCH: New York (1998)). Альтернативно, реакцию кросс-сочетания алкин-галогеналкин можно выполнить, используя только каталитическое количество производного меди в присутствии водного гидроксиламина и основания, такого как пиперидин или пирролидин (см. Chodkiewicz и Cadot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* (1955), 241, 1055-1057).

Общая методика реакции 5 (гидрирование двойной связи).

Ненасыщенное производное, растворенное в растворителе, таком как MeOH, ЭА или ТГФ, гидрируют над катализатором на основе благородного металла, такого как Pd/C или PtO_2 , или над Ni Ренея. В конце реакции катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Альтернативно восстановление можно выполнить путем каталитического гидрирования с переносом водорода, используя Pd/C и формиат аммония в качестве источника водорода.

Общая методика реакции 6 (превращение сложного эфира в кислоту).

Когда боковая цепь сложного эфира представляет собой линейный алкил, гидролиз обычно выполняют путем обработки гидроксидом щелочного металла, таким как LiOH, KOH или NaOH, в смеси вода-диоксан или вода-ТГФ, при температуре между 0 и 80°C. Когда боковая цепь сложного эфира представляет собой tBu, высвобождение соответствующей кислоты также можно выполнить в чистой ТФУ или разбавленной ТФУ или HCl в орг. растворителе, таком как эфир или ТГФ. Когда боковая цепь сложного эфира представляет собой аллильную группу, реакцию выполняют в присутствии тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) в присутствии акцептора аллильных катионов, такого как морфолин, димедон или гидрид трибутилолова, при температуре между 0 и 50°C, в растворителе, таком как ТГФ. Когда боковая цепь сложного эфира представляет собой бензил, реакцию выполняют под водородом в присутствии катализатора на основе благородного металла, такого как Pd/C в растворителе, таком как MeOH, ТГФ или ЭА. Дальнейшее стратегии введения других защитных групп для кислоты и общие спо-

собы их удаления описаны в T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд. (1999), 369-441 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.).

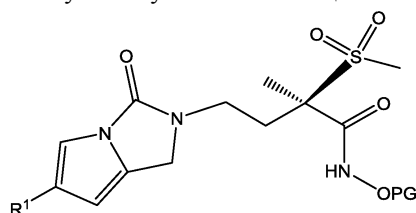
Общие способы получения

Получение соединений формулы I.

Соединения формулы I можно получить с помощью способов, приведенных ниже, с помощью способов, приведенных в примерах, или с помощью аналогичных способов. Оптимальные условия реакций могут изменяться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью общепринятых методов оптимизации.

Разделы ниже описывают общие способы получения соединений формулы I. Если не указано иное, родовые группы R^1 , M, M^A , M^B , A, U, V, W, R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{1B} и R^{1C} являются такими, как определено для формулы I. Общие способы синтеза, многократно используемые по всему тексту ниже, привязаны к вышеприведенному разделу, озаглавленному "Общие методики реакций" и описаны в нем. В некоторых отдельных случаях родовые группы могут быть несовместимы с набором соединений, проиллюстрированным в методиках и схемах ниже, и таким образом потребуют применения защитных групп. Применение защитных групп хорошо известно в уровне техники (см., например, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд. (1999), Wiley-Interscience).

Соединения формулы I можно получить путем снятия защиты с соединения формулы II



II

где R^1 имеет то же значение, что и для формулы I, и PG представляет собой THP, TMSE, бензил, тритил, (2-метилпропокси)этил, метоксиметил, аллил, tBu, COOtBu или COtBu, используя общую методику реакции 1. Реакцию также можно выполнить с рацемическим веществом, и можно получить (R) энантиомер с помощью разделения посредством хиральной ЖХВД.

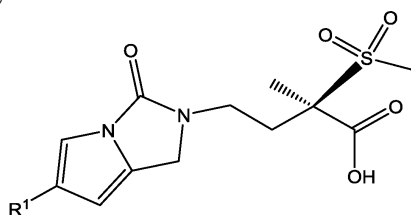
При необходимости, полученные таким образом соединения формулы I можно превратить в их соли, и, в особенности, в их фармацевтически приемлемые соли, используя стандартные способы.

Более того, всякий раз, когда соединения формулы I получают в виде смесей энантиомеров, энантиомеры могут быть разделены с использованием способов, известных специалисту в данной области техники, например, путем образования и разделения диастереомерных солей или с помощью ЖХВР на хиральной неподвижной фазе, такой как колонка Regis Whelk-O1(R,R) (10 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм), или колонка Daicel ChiralPak IA (10 мкм) или AD-H (5 мкм). Типичные условия хиральной ЖХВД представляют собой изократическую смесь элюента А (EtOH, в присутствии амина, такого как TEA, диэтиламин, или без него) и элюента В (Hex), при скорости потока 0.8-150 мл/мин.

Получение соединений формулы II.

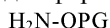
Соединения формулы II можно получить по:

а) реакции соединения формулы III



III

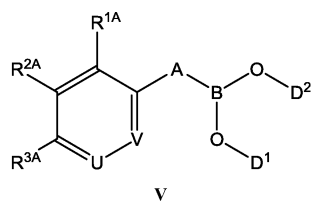
где R^1 принимает значения, определенные для формулы I, с соединением формулы IV



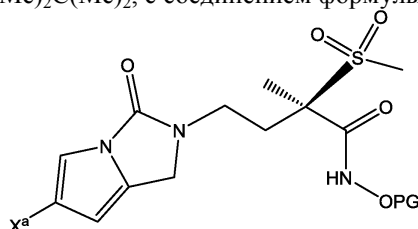
IV

где PG имеет то же значение, что и для формулы II, используя общую методику реакции 2 (эту реакцию также можно выполнить с рацемическим соединением формулы III, и затем можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения продукта реакции посредством хиральной ЖХВД), при этом функциональные группы (например, amino или гидрокси), присутствующие на R^1 , которые могли бы быть несовместимы с условиями сочетания, упомянутыми в общей методике реакции 2, могут быть защищены (в виде карбаматов или THP/силильных эфиров, соответственно) перед осуществлением указанной реакции, а после выполнения указанной реакции защита может быть снята; или

б) реакции производного бора формулы V

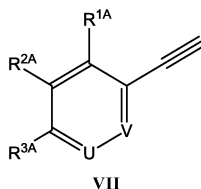


где U, V, R^{1A}, R^{2A} и R^{3A} имеют те же соответствующие значения, что и для формулы I, A представляет собой связь или CH=CH и D и D представляют собой H, метил или этил, или D и D вместе представляют собой CH₂C(Me)₂CH₂ или C(Me)₂C(Me)₂, с соединением формулы VI



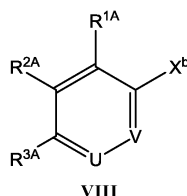
где X^a представляет собой галоген, такой как бром или йод, и PG имеет то же значение, что и для формулы II, используя общую методику реакции 3 (эту реакцию также можно выполнить с рацемическим соединением формулы VI, и затем можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения продукта реакции посредством хиральной ЖХВД); или

с) реакции соединения формулы VII

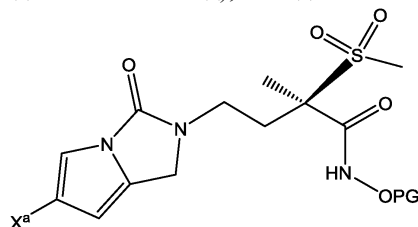


где U, V, R^{1A}, R^{2A} и R^{3A} имеют те же соответствующие значения, что и для формулы I, с соединением формулы VI, как определено в разделе b) выше, где X^a представляет собой йод, используя общую методику реакции 4 (эту реакцию также можно выполнить с рацемическим соединением формулы VI, и затем можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения продукта реакции посредством хиральной ЖХВД); или

d) реакции соединения формулы VIII

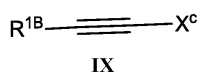


где U, V, R^{1A}, R^{2A} и R^{3A} имеют те же соответствующие значения, что и для формулы I, и X^b представляет собой йод или бром (и предпочтительно йод), с соединением формулы VIa



где X^a представляет собой этинил и PG имеет то же значение, что и для формулы II, используя общую методику реакции 4 (эту реакцию также можно выполнить с рацемическим соединением формулы VIa, и затем можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения продукта реакции посредством хиральной ЖХВД); или

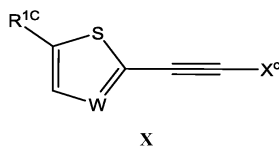
e) реакции соединения формулы IX



где R^{1B} имеет то же значение, что и для формулы I, и X^c представляет собой йод или бром, с соединением формулы VIa, как определено в разделе d) выше, используя общую методику реакции 4 (эту ре-

акцию также можно выполнить с рацемическим соединением формулы VIa, и затем можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения продукта реакции посредством хиральной ЖХВД); или

f) реакции соединения формулы X



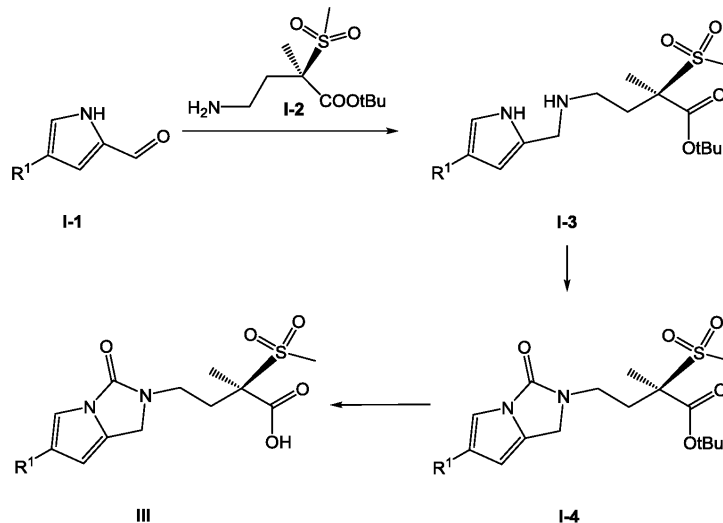
где R^{1c} имеет то же значение, что и для формулы I, и X^c представляет собой йод или бром, с соединением формулы VIa, как определено в разделе d) выше, используя общую методику реакции 4 (эту реакцию также можно выполнить с рацемическим соединением формулы VIa и затем можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения продукта реакции посредством хиральной ЖХВД).

Получение промежуточных соединений синтезов формул III, IV, V, VI, VIa, VII, VIII, IX и X

Соединения формулы III.

Соединения формулы III можно получить, как обобщено на схеме 1 ниже.

Схема 1

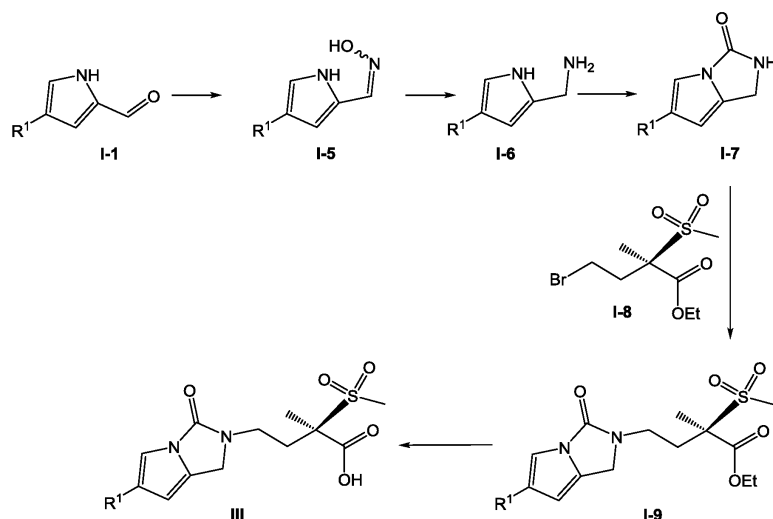


На схеме 1 R¹ имеет то же значение, что и для формулы I. Реакции также можно выполнить с рацемическим веществом, и можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения посредством хиральной ЖХВД на любой пригодной стадии реакции.

Производные формулы I-3 можно получить (схема 1) по реакции пирролальдегидов формулы I-1 с аминами формулы I-2, используя общую методику реакции 5. Альтернативно, производные формулы I-3 можно получить по реакции производных формулы I-1 с производным формулы I-2 в растворителе, таком как MeOH, ДХМ или DCE (или смеси таких растворителей) в присутствии восстановителя, такого как NaBH₄ или NaBH(OAc)₃; реакция восстановительного аминирования хорошо известна в уровне техники (см., например, Abdel-Magid и др., J. Org. Chem. (1996), 61, 3849-3862). Производные формулы I-4 можно получить из производных формулы I-3 путем обработки CDI в растворителе, таком как ТГФ, в присутствии основания, такого как NaNH; эту реакцию можно выполнить при температуре в интервале от 0 до 50°C, и идеально при к.т. Соединения формулы I-4 можно превратить в соединения формулы III, используя общую методику реакции 6.

Соединения формулы III также можно получить, как обобщено на схеме 1a ниже.

Схема 1a



На схеме 1a R^1 имеет то же значение, что и для формулы I. Реакции также можно выполнить с рацемическим веществом, и можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения посредством хиральной ЖХВД на любой пригодной стадии реакции.

Оксимные производные формулы I-5 можно получить (схема 1a) по реакции пирролальдегидов формулы I-1 с гидроксиламином в уксусной кислоте в присутствии NaOAc. Оксимные производные формулы I-5 можно восстановить до аминопроизводных формулы I-6 путем обработки Zn в растворителе, таком как AcOH. Производные формулы I-7 можно получить из производных формулы I-6 путем обработки CDI в растворителе, таком как ТГФ, в присутствии основания, такого как NaNH. Эту реакцию можно выполнить при температуре в интервале от 0 до 50°C, и идеально при к.т. Соединения формулы I-7 можно превратить в соединения формулы I-9 путем обработки бромидом формулы I-8 в присутствии основания, такого как NaNH, и в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА. Соединения формулы I-9 затем можно превратить в соединения формулы III, используя общую методику реакции 6.

Соединения формулы IV.

Соединения формулы IV коммерчески доступны (PG=THP, tBu, COOtBu или аллил) или можно получить в соответствии с WO 2010/060785 (PG=(2-метилпропокси)этил) или Manner и Maerker, J. Org. Chem. (1972), 37, 3520-3523 (PG=COtBu).

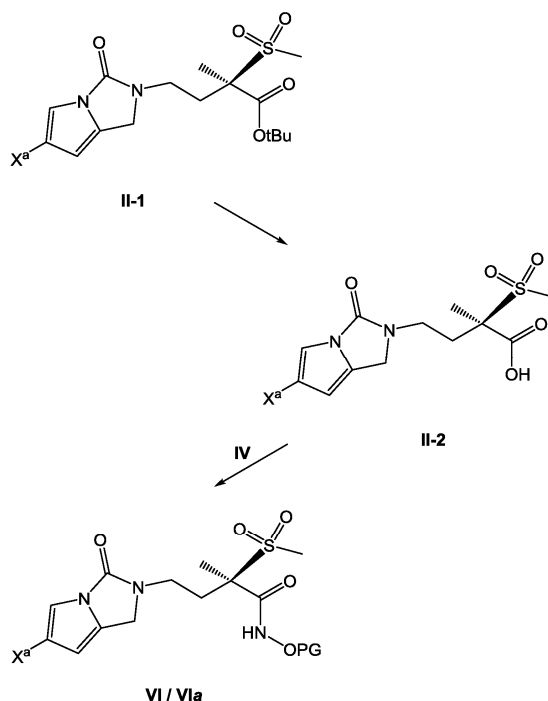
Соединения формулы V.

Соединения формулы V, где А означает связь и D^1 и D^2 каждый представляет собой H или (C_1-C_2) алкил, коммерчески доступны или могут быть получены в соответствии с Sleveland и др., Organic Process Research & Development (2012), 16, 1121-1130, исходя из три $((C_1-C_2)$ алкил)бората и соответствующих коммерчески доступных бромпроизводных (необязательно с последующим кислотным гидролизом). Соединения формулы V, где А представляет собой связь и D^1 и D^2 вместе представляют собой $CH_2C(Me)_2CH_2$ или $C(Me)_2C(Me)_2$, коммерчески доступны или могут быть получены в соответствии с WO 2012/093809, исходя из бис-(пинаколато)диборана или 5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинана (оба коммерчески доступны) с соответствующими коммерчески доступными бромпроизводными формулы VIII. Соединения формулы V, где А означает $CH=CH$ и D^1 и D^2 каждый представляет собой H, коммерчески доступны или могут быть получены в соответствии с Perner и др., Biorg. Med. Chem. Lett. (2005), 15, 2803-2807 по реакции катехолборана с подходящим производным алкина с последующим кислотным гидролизом.

Соединения формул VI и VIa.

Соединения формул VI и VIa можно получить, как обобщено на схеме 2 ниже.

Схема 2

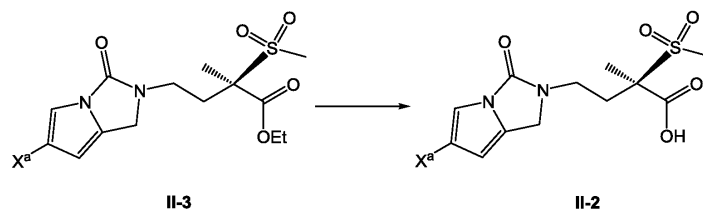


На схеме 2 X^a представляет собой галоген (такой как йод или бром) или этинил и PG имеет то же значение, что и для формулы II. Реакции также можно выполнить с рацемическим веществом, и можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения посредством хиральной ЖХВД на любой пригодной стадии реакции.

Производные формулы II-1 можно превратить (схема 2) в производные карбоновой кислоты формулы II-2, используя общую методику реакции 6, и далее подвергнуть реакции с соединениями формулы IV, используя общую методику реакции 2, таким образом получая соединения формулы VI (X^a =галоген) или VIa (X^a =этинил).

Альтернативно, соединения формулы II-2 можно получить, как обобщено на схеме 2a ниже.

Схема 2a



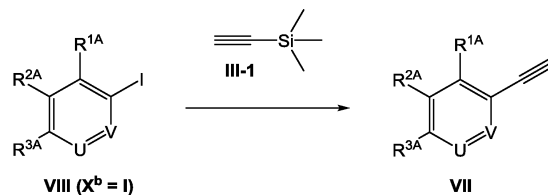
На схеме 2a X^a представляет собой галоген (такой как йод или бром) или этинил. Реакции также можно выполнить с рацемическим веществом, и можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения посредством хиральной ЖХВД на любой пригодной стадии реакции.

Производные формулы II-3 можно превратить (схема 2a) в производные карбоновой кислоты формулы II-2, используя общую методику реакции 6.

Соединения формулы VII.

Соединения формулы VII коммерчески доступны или могут быть получены, как обобщено на схеме 3 ниже.

Схема 3



На схеме 3 U, V, R^{1A} , R^{2A} и R^{3A} имеют те же соответствующие значения, что и для формулы I.

Соединения формулы VIII, где X^b представляет собой йод, можно подвергнуть реакции (схема 3) с триметилсилилацетиленом (III-1), используя общую методику реакции 4, с последующей обработкой TBAF в ТГФ, получая производные формулы VII.

Соединения формулы VIII.

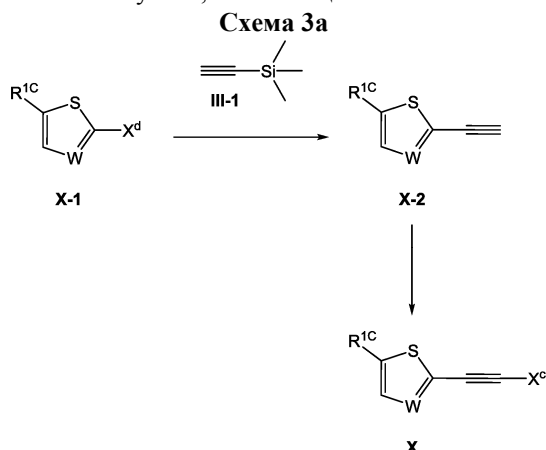
Соединения формулы VIII, где X^b представляет собой бром, коммерчески доступны или могут быть получены стандартными способами, известными специалисту в данной области. Соединения формулы VIII, где X^b представляет собой йод, можно получить из соответствующих бромпроизводных по реакции с NaI в присутствии соли меди(I) и лиганда, такого как транс-N,N'-диметилциклогекса-1,2-диамин, в растворителе, таком как диоксан, при температуре в диапазоне от к.т. до 100°C, или в микроволновой печи при 150°C.

Соединения формулы IX.

Соединения формулы IX, где X^c представляет собой йод, можно получить путем йодирования соответствующих соединений, где X^c может быть H, йодом в присутствии неорганического основания, такого как KOH. Соединения формулы IX, где X^c представляет собой бром, можно получить из соответствующих соединений, где X^c может быть H, путем обработки NBS в присутствии $AgNO_3$ в растворителе, таком как ацетон или MeCN.

Соединения формулы X.

Соединения формулы X можно получить, как обобщено на схеме 3а ниже.



На схеме 3а X представляет собой йод или бром и W и R^{1C} имеют те же соответствующие значения, что и для формулы X.

Соединения формулы X-1 можно подвергнуть реакции (схема 3а) с триметилсилилацетиленом (III-1), используя общую методику реакции 4, с последующей обработкой TBAF в ТГФ, получая производные формулы X-2. Соединения формулы X, где X^c представляет собой йод, можно получить из соединений формулы X-2 путем обработки йодом в присутствии неорганического основания, такого как KOH. Соединения формулы X, где X^c представляет собой бром, можно получить из соединений формулы X-2 путем обработки NBS в присутствии $AgNO_3$ в растворителе, таком как ацетон или MeCN.

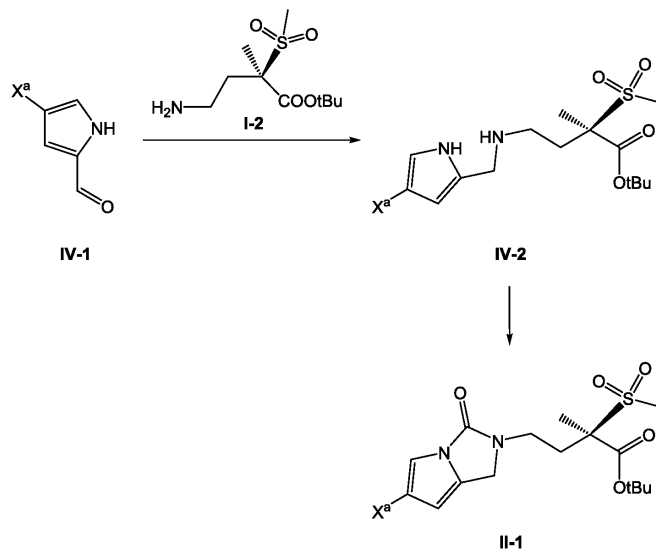
Другие промежуточные соединения синтезов и исходные вещества.

Соединения формулы I-1 коммерчески доступны или могут быть получены стандартными способами, известными специалисту в данной области.

Соединение формулы I-2 можно получить по аналогии со способами, описанными в разделе, озаглавленном "Примеры" ниже (см. синтезы А и В), или стандартными способами, известными специалисту в данной области.

Соединения формулы II-1, где X^a представляет собой бром, йод или этинил, можно получить, как обобщено на схеме 4 ниже.

Схема 4



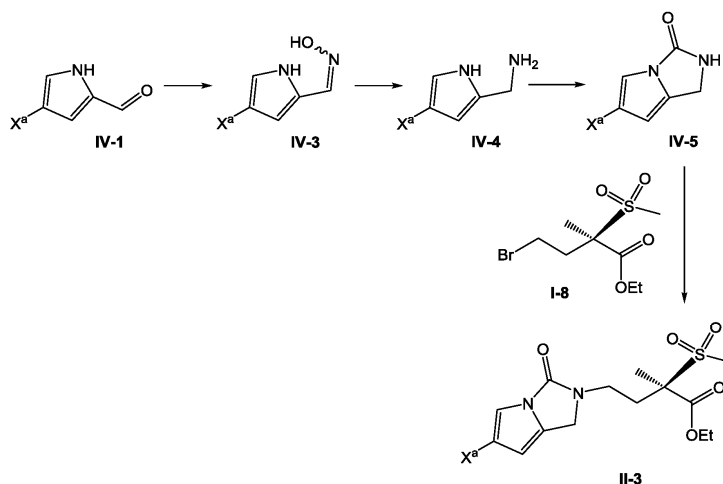
На схеме 4 X^a представляет собой галоген (такой как йод или бром) или этинил. Реакции также можно выполнить с рацемическим веществом, и можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения посредством хиральной ЖХВД на любой пригодной стадии реакции.

Производные формулы IV-2 можно получить (схема 4) по реакции пирролальдегидов формулы IV-1 с аминами формулы I-2, используя общую методику реакции 5. Производные формулы II-1 можно получить затем из производных формулы IV-2 путем обработки CDI в присутствии основания, такого как NaN, в растворителе, таком как ТГФ; эту реакцию можно выполнить при температуре в интервале от 0°C до 50°C, и идеально при к.т. Соединения формулы IV-3, где X^a означает йод, можно превратить в производные формулы II-1, где X^a означает этинил, используя протокол, описанный для образования соединений формулы VII.

Кроме того, соединения формулы II-1, где X^a означает этинил, можно получить из соединений формулы II-3, где X^a означает йод, используя протокол, описанный для образования соединений формулы VII.

Соединения формулы II-3, где X^a представляет собой бром, йод или этинил, можно получить, как обобщено на схеме 4а ниже.

Схема 4а



На схеме 4а X^a представляет собой галоген (такой как йод или бром) или этинил. Реакции также можно выполнить с рацемическим веществом, и можно получить (R)-энантиомер с помощью разделения посредством хиральной ЖХВД на любой пригодной стадии реакции.

Оксимные производные формулы IV-3 можно получить (схема 4а) по реакции пирролальдегидов формулы IV-1 с гидроксиламином в AcOH в присутствии NaOAc. Оксимные производные формулы IV-3 можно восстановить до аминами производных формулы IV-4 путем обработки Zn в растворителе, таком как AcOH. Производные формулы IV-5 можно получить из производных формулы IV-4 путем обработки CDI в растворителе, таком как ТГФ, в присутствии основания, такого как NaN. Эту реакцию можно выполнить при температуре в интервале от 0 до 50°C, и идеально при к.т. Соединения формулы IV-5 затем можно превратить в соединения формулы II-3 путем обработки бромидом формулы I-8 в присутствии основания, такого как NaN, и в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА.

Соединения формулы IV-1 коммерчески доступны или могут быть получены стандартными способами, известными специалисту в данной области.

Соединения формулы X-1 коммерчески доступны или могут быть получены стандартными способами, известными специалисту в данной области.

Отдельные варианты осуществления изобретения описаны в следующих примерах, которые служат для более подробной иллюстрации без ограничения его объема каким-либо образом.

Примеры

Все температуры приведены в °C. Если не указано иное, реакции проводили при к.т.

Получение характеристик продуктов с помощью аналитической ТСХ выполняли с 0.2 мм пластинами: Merck, силикагель 60 F₂₅₄. Элюирование выполняли с помощью ЭА, Непт, ДХМ, MeOH или их смесей. Детектирование выполняли с помощью УФ или раствора KMnO₄ (3 г), K₂CO₃ (20 г), 5% NaOH (3 мл) и H₂O (300 мл) с последующим нагреванием.

КХ выполняли с использованием силикагеля Brunschwig 60A (0.032-0.63 мм) или с использованием системы ISCO CombiFlash и предварительно запаянных SiO₂ картриджей, элюирование проводили с помощью либо смесей Непт-ЭА, либо смесей ДХМ-MeOH с подходящим градиентом. Когда соединения содержали кислотную функцию, к элюенту(ам) добавляли 1% AcOH. Когда соединения содержали основную функцию, к элюенту добавляли 25% водн. NH₄OH.

Соединения характеризовали с помощью ¹H-ЯМР (300 МГц, Varian Oxford; 400 МГц, Bruker Avance 400 или 500 МГц, Bruker Avance 500 Cryoprobe). Химические сдвиги δ приведены в м.д. относительно используемого растворителя; мультиплетности: s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, p=пентет, hex=гексет, hept=гептет, m=мультиплет, br.=широкий; константы взаимодействия J приведены в Гц. Альтернативно соединения характеризовали с помощью ЖХ-МС (Sciex API 2000 с насосом Agilent 1100 Binary Pump с DAD и ELSD или Agilent quadrupole MC 6140 с насосом Agilent 1200 Binary Pump, DAD и ELSD); с помощью ТСХ (пластины для ТСХ от фирмы Merck, силикагель 60 F₂₅₄); или температурами плавления.

Данные аналитической ЖХ-МС были получены с использованием следующих соответствующих условий:

колонка: Zorbax SB-Aq, 30.5 мкм, 4.6×50 мм;
 объем вводимой пробы: 1 мкл;
 температура термостата колонки: 40°C;
 детектирование: УФ 210 нм, ELSD и МС;
 МС - режим ионизации: ESI+;
 элюенты: А: H₂O + 0.04% ТФУ; и В: MeCN;
 скорость потока: 40.5 мл/мин;
 градиент: от 5% В до 95% В (0.0-1.0 мин), 95% В (1.0-1.45 мин).

Число знаков после запятой, которые приведены для соответствующего(их) пика(ов) [M+H]⁺ каждого тестируемого соединения, зависит от точности фактически используемого устройства ЖХ-МС.

Операции очистки с помощью преп. ЖХВД выполняли на ЖХВД-системе Gilson, оснащенной автоматическим дозатором Gilson 215, насосами Gilson 333/334, детектирующей системой Dionex MSQ Plus, и УФ-детектором Dionex UVD340U (или Dionex DAD-3000), используя следующие соответствующие условия.

Метод 1:

колонка: Waters XBridge C18, 10 мкм, 30×75 мм;
 скорость потока: 75 мл/мин;
 элюенты: А: H₂O + 0.5% HCOOH; В: MeCN;
 градиент: от 90% А до 5% А (0.0-4.0 мин), 5% А (4.0-6.0 мин).

Метод 2:

колонка: Waters Atlantis T3 OBD, 10 мкм, 30×75 мм;
 скорость потока: 75 мл/мин;
 элюенты: А: H₂O + 0.1% HCOOH; В: MeCN + 0.1% HCOOH;
 градиент: от 90% А до 5% А (0.0-4.0 мин), 5% А (4.0-6.0 мин).

Метод 3:

колонка: Waters XBridge C18, 10 мкм, 30×75 мм;
 скорость потока: 75 мл/мин;
 элюенты: А: H₂O + 0.5% NH₄OH раствор (25%); В: MeCN;
 градиент: от 90% А до 5% А (0.0-4.0 мин), 5% А (4.0-6.0 мин).

Более того, операции полупрепаративной хиральной ЖХВД выполняли, используя следующие условия.

Полупрепаративная хиральная ЖХВД, метод А.

Полупрепаративную хиральную ЖХВД выполняли на колонке Daicel ChiralPak ASV (250×110 мм, 20 мкм), используя смесь элюентов, скорость потока и условия детектирования, указанные между скобок

в соответствующем экспериментальном протоколе. Значения времени удержания получали путем элюирования аналитических образцов на колонке Daicel ChiralPak AS-H (250×4.6 мм, 5 мкм), используя одну и ту же смесь элюентов со скоростью потока, указанной между скобками в соответствующем экспериментальном протоколе.

Полупрепаративная хиральная ЖХВД, метод В.

Полупрепаративную хиральную ЖХВД выполняли на колонке Daicel ChiralPak IA (20×250 мм; 5 мкм), используя смесь элюентов, скорость потока и условия детектирования, указанные между скобок в соответствующем экспериментальном протоколе. Значения времени удержания получали путем элюирования аналитических образцов на колонке Daicel ChiralPak IA (4.6×250 мм; 5 мкм), используя одну и ту же смесь элюентов со скоростью потока, указанной между скобками в соответствующем экспериментальном протоколе.

Полупрепаративная хиральная ЖХВД, метод С.

Полупрепаративную хиральную ЖХВД выполняли на колонке Daicel ChiralPak AY-H (20×250 мм, 5 мкм), используя смесь элюентов, скорость потока и условия детектирования, указанные между скобок в соответствующем экспериментальном протоколе. Значения времени удержания получали путем элюирования аналитических образцов на колонке Daicel ChiralPak AY-H (4.6×250 мм, 5 мкм), используя одну и ту же смесь элюентов со скоростью потока, указанной между скобками в соответствующем экспериментальном протоколе.

Полупрепаративная хиральная ЖХВД, метод D.

Полупрепаративную хиральную ЖХВД выполняли на колонке Daicel ChiralCel OD-H (20×250 мм; 5 мкм), используя смесь элюентов, скорость потока и условия детектирования, указанные между скобок в соответствующем экспериментальном протоколе. Значения времени удержания получали путем элюирования аналитических образцов на колонке Daicel ChiralCel OD-H колонка (4.6×250 мм; 5 мкм), используя одну и ту же смесь элюентов со скоростью потока, указанной между скобками в соответствующем экспериментальном протоколе.

Методики.

Методика А.

Смесь бромпроизводного (1.63 ммоль), фенилбороновой кислоты или производного боронатного эфира (1.8 ммоль), K_2CO_3 (0.34 г; 2.4 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.19 г; 0.16 ммоль) продували азотом в течение 15 мин. Добавляли диоксан (6 мл) и воду (1.5 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения добавляли воду (15 мл) и ЭА (20 мл) и два слоя разделяли. Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (2×20 мл) и объединенные орг. слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток затем очищали с помощью КХ (Hept-ЭА).

Методика В.

К раствору ТНР-защищенного производного гидроксамовой кислоты (0.84 ммоль) в диоксане (3.6 мл) и воде (0.8 мл) добавляли PPTS (0.12 г; 0.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Остаток затем очищали с помощью КХ (ДХМ-МеОН).

Методика С.

CuI (0.218 г; 1.14 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.401 г; 0.57 ммоль), (триметилсилил)этинилацетилен (5.71 ммоль) и йодпроизводное (5.71 ммоль) вводили в двугорлую круглодонную колбу. Атмосферу продували азотом в течение 30 мин, затем добавляли дегазированный ТГФ (50 мл) и дегазированный ТЕА (2 мл; 14.3 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 45 мин. После концентрирования досуха остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА).

Методика D.

К ТНР-защищенному производному гидроксамовой кислоты (0.02 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли PPTS (0.025 г; 0.03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до к.т. и непосредственно очищали с помощью КХ (ДХМ-МеОН) или с помощью преп-ЖХВД, используя подходящий метод.

Методика E.

CuI (0.2 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.1 ммоль), производное терминального алкина (1 ммоль) и йодпроизводное (1.5 ммоль) вводили в двугорлую круглодонную колбу. Атмосферу продували азотом в течение 30 мин, затем добавляли дегазированный ТГФ (5 мл) и дегазированный ТЕА (2.5 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 45 мин. После концентрирования досуха остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА).

Методика F.

CuI (0.2 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.1 ммоль), йодпроизводное (1 ммоль) и производное терминального алкина (1.5 ммоль) вводили в двугорлую круглодонную колбу. Атмосферу продували азотом в течение 30 мин, затем добавляли дегазированный ТГФ (5 мл) и дегазированный ТЕА (2.5 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 45 мин. После концентрирования досуха остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА).

Методика G.

CuI (0.2 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 ммоль), производное терминального алкина (1 ммоль) и производное галогеналкина (1.5 ммоль) вводили в двугорлую круглодонную колбу. Атмосферу продували азотом в течение 30 мин, затем добавляли дегазированный ТГФ (5 мл) и дегазированный ТЕА (2.5 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 45 мин. После концентрирования досуха остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА).

Методика H.

К ТНР-защищенному производному гидроксамовой кислоты (0.070 г, 0.119 ммоль) в H₂O (0.745 мл, 41.4 ммоль) добавляли ТФУ (0.357 мл, 4.62 ммоль). После одного часа перемешивания при к.т. смесь непосредственно очищали с помощью преп-ЖХВД, используя подходящий метод.

Методика I.

Раствор ТНР-защищенного производного гидроксамовой кислоты (0.070 г, 0.119 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (1 мл) перемешивали 10 мин при к.т. Смесь непосредственно очищали с помощью преп-ЖХВД, используя подходящий метод.

Синтезы

Синтез A. (RS)-трет-бутил 4-амино-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

A.i: (RS)-трет-бутил 2-(метилсульфонил)пропаноат.

К суспензии метансульфината натрия (100 г; 929 ммоль) в tBuOH (350 мл) добавляли трет-бутил-2-бромпропионат (150 мл; 877 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч в атмосфере азота, затем охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Остаток распределяли между водой (750 мл) и ЭА (600 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (2×500 мл) и объединенные орг. слои промывали соевым раствором (350 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (175 г, выход 96%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 4.24 (q, J=7.2 Гц, 1H); 3.11 (s, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.40 (d, J=7.2 Гц, 3H).

A.ii: (RS)-трет-бутил 4-бром-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

К охлажденной льдом суспензии промежуточного соединения A.i (130 г; 626 ммоль) в ДМФА (750 мл) порциями добавляли NaNH (60% в минеральном масле; 32.1 г; 802 ммоль) в течение 1.5 ч, поддерживая температуру ниже 7°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч, давали достичь к.т. и перемешивали при к.т. в течение 0.5 ч. Смесь охлаждали до 12°C на ледяной бане и затем по каплям добавляли 1,2-дибромэтан (166 мл; 1.9 моль), поддерживая температуру ниже 22°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь выливали в холодную воду (1 л) и Et₂O (1 л) и водн. слой экстрагировали с помощью Et₂O (2×750 мл). Орг. слои промывали холодной водой (2×500 мл). Объединенные орг. слои промывали соевым раствором (750 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтоватого масла (116.8 г; выход 59%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 3.63-3.71 (m, 1H); 3.37-3.45 (m, 1H); 3.12 (s, 3H); 2.62-2.72 (m, 1H); 2.33-2.43 (m, 1H); 1.49 (s, 3H); 1.46 (s, 9H).

A.iii: (RS)-трет-бутил 4-азидо-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

К раствору промежуточного соединения A.ii (70.3 г; 223 ммоль) в ДМФА (400 мл) добавляли азид натрия (54.6 г; 831 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду (500 мл) и ЭА (500 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (2×500 мл) и орг. слои промывали водой (2×500 мл). Объединенные орг. слои промывали соевым раствором (600 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали в Непт, отфильтровывали и промывали с помощью Непт с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (59.6 г; выход 96%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 3.60-3.66 (m, 1H); 3.29-3.35 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.43-2.49 (m, 1H); 1.96-2.04 (m, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.44 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 278.95 [M+H⁺] для C₁₀H₁₉N₃O₄S; t_R=0.80 мин.

A.iv: (RS)-трет-бутил 4-амино-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

Раствор промежуточного соединения A.iii (45 г; 162 ммоль) в смеси tBuOH/ЭА (1/1, 900 мл) обрабатывали 10% Pd/C (2.3 г). Суспензию перемешивали при к.т. под водородом в течение 4 ч. Затем к суспензии добавляли 10% Pd/C (0.5 г) и реакционную смесь перемешивали под водородом в течение 2 дней. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали досуха с получением сырого вещества, которое кристаллизовалось при стоянии (серое твердое вещество; 40.6 г; выход 99%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 3.06 (s, 3H); 2.63-2.75 (m, 1H); 2.40-2.53 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 1.74-1.85 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 252.03 [M+H⁺] для C₁₀H₂₁NO₄S; t_R=0.45 мин.

Синтез B: (R)-трет-бутил 4-амино-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

B.i: (R)-трет-бутил 4-азидо-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

Промежуточное соединение A.iii (184 г) отделяли с помощью полупрепаративной хиральной

ЖХВД, метод А (Hept-iPrOH 4-1; скорость потока: 570 мл/мин; УФ-детектирование на 235 нм); соответствующие значения времени удержания составляли 8.3 и 10.7 мин. Указанный в заголовке (R)-энантиомер, идентифицированный в качестве соединения, элюирующегося вторым, получали в виде светло-оранжевого масла (90.7 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 3.60-3.66 (m, 1H); 3.29-3.35 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.43-2.50 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.97-2.04 (m, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.44 (s, 3H).

B.ii: (R)-трет-бутил 4-амино-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

Исходя из промежуточного соединения B.i (45 г; 162 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом A, стадией A.iv, указанное в заголовке соединение получали в виде серого твердого вещества (40.6 г; выход 99%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 3.06 (s, 3H); 2.63-2.75 (m, 11H); 2.40-2.53 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 1.74-1.85 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 252.03 [M+H⁺] для C₁₀H₂₁NO₄S; t_R=0.45 мин.

Синтез C: (2R)-4-(6-бром-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

C.i: (R)-трет-бутил 4-(((6-бром-1H-пиррол-2-ил)метил)амино)-2-метил-2-(метилсульфонил)-бутаноат.

К раствору 4-бром-1H-пиррол-2-карбальдегида (4.6 г; 26.3 ммоль, коммерческий) в сухом ТГФ (90 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (5.5 г) и соединение синтеза B (6.9 г; 27.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2.5 ч, разбавили сухим MeOH (25 мл) и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли NaBH₄ (1.0 г; 26.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч. Смесь гасили водой (50 мл). Летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток распределяли между ДХМ (100 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл). Смесь фильтровали и фазы разделяли. Водн. фазу экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. После очистки с помощью КХ (ДХМ-ЭА-MeOH), указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевой смолы (9.0 г, выход 84%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10.78-10.95 (br. s, 1H); 6.71-6.74 (m, 1H); 5.91-5.93 (m, 1H); 3.50-3.60 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.53-2.59 (m, 1H); 2.35-2.41 (m,

1H); 2.25-2.32 (m, 1H); 1.93-1.98 (br. s, 1H); 1.76-1.84 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 1.38 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 410.89 [M+H⁺] для C₁₃H₂₅N₂O₄BrS; t_R=0.63 мин.

C.ii: (R)-трет-бутил 4-(6-бром-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

К раствору промежуточного соединения C.i (9.0 г; 22.1 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли CDI (4.3 г; 26.5 ммоль) и NaN (60% в минеральном масле, 0.123 г; 3.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакцию гасили водой (70 мл) и насыщ. NH₄Cl (25 мл). Добавляли ЭА (75 мл) и две фазы разделяли. Водн. фазу экстрагировали с помощью ЭА (75 мл). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором (125 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток растирали в Et₂O, отфильтровывали и промывали с помощью Et₂O с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-бежевого твердого вещества (5.2 г; выход 54%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.37 (s, 1H); 6.24 (d, J=1.0 Гц, 1H); 4.36-4.48 (m, 2H); 3.52-3.61 (m, 1H); 3.41-3.51 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.50-2.60 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 2.00-2.08 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.35 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 434.87 [M+H⁺] для C₁₆H₂₃N₂O₅BrS; t_R=0.87 мин.

C.iii: (R)-4-(6-бром-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-бутановая кислота.

Раствор промежуточного соединения C.ii (5.2 г; 11.9 ммоль) в диоксане (45 мл) и воде (23 мл) по каплям обрабатывали конц. серной кислотой (7.4 мл; 135 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли в холодной воде (90 мл) и экстрагировали смесью ДХМ-MeOH (9-1; 2×130 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток растирали в ДХМ, отфильтровывали и промывали с помощью ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (3.4 г, выход 76 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 13.46-14.16 (br. s, 1H); 7.35 (d, J=0.8 Гц, 1H); 6.22 (d, J=0.8 Гц, 1H); 4.35-4.49 (m, 2H); 3.55-3.65 (m, 1H); 3.43-3.53 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.51-2.59 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 2.00-2.10 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 380.82 [M+H⁺] для C₁₂H₁₅O₅BrS; t_R=0.67 мин.

C.iv: (2R)-4-(6-бром-3-оксо-1-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

К раствору промежуточного соединения C.iii (3.4 г; 8.1 ммоль) в ДМФА (50 мл) последовательно добавляли EDC (3.4 г; 17.8 ммоль), НОВТ.Н₂O (2.2 г; 16.1 ммоль), ТЕА (3.39 мл, 24.4 ммоль) и NH₂-ОТНР (1.428 г; 12.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч под азотом. Смесь

охлаждали до к.т., добавляли ЭА (400 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (400 мл). Фазы разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (400 мл). Объединенные орг. слои последовательно промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (400 мл), водой (400 мл) и солевым раствором (400 мл), сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. После очистки с помощью КХ (Нерт-ЭА), указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (3.4 г; выход 89%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ : 11.34-11.41 (br. s, 0.5H); 11.29-11.34 (br. s, 0.5H); 7.32 (s, 0.5H); 7.30 (s, 0.5H); 6.19-6.22 (m, 1H); 4.84-4.87 (m, 0.5H); 4.43-4.45 (перекрывающиеся пики, m, 0.5H); 4.40-4.43 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.98-4.05 (m, 0.5H); 3.92-3.98 (m, 0.5H); 3.42-3.55 (перекрывающиеся пики, m, 3H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.55-2.70 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.92-2.01 (m, 1H); 1.61-1.70 (m, 2H);

1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.43-1.52 (перекрывающиеся пики, m, 4H). МС (ESI, m/z): 477.89 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{SBr}$; $t_R=0.77$ мин.

Синтез D: (2RS)-4-(6-бром-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза А (3.05 г; 20.1 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом С, стадиями С.i-С.iv (выходы: восстановительное аминирование: 47%; циклизация: 52%; образование кислоты: 71%; амидное сочетание с THPO-NH_2 : 53%), указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (1.7 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ : 11.38 (br. s, 0.5H); 11.32 (br. s, 0.5H); 7.32 (s, 0.5H); 7.30 (s, 0.5H); 6.19-6.22 (m, 1H); 4.84-4.87 (m, 0.5H); 4.43-4.45 (перекрывающиеся пики, m, 0.5H); 4.40-4.43 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.98-4.05 (m, 0.5H); 3.92-3.98 (m, 0.5H); 3.42-3.55 (перекрывающиеся пики, m, 3H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.55-2.70 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.92-2.01 (m, 1H); 1.61-1.70 (m, 2H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.43-1.52 (перекрывающиеся пики, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 479.85 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{SBr}$; $t_R=0.77$ мин.

Синтез E. (2R)-4-(6-йод-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из 4-йод-1H-пиррол-2-карбальдегида (15 г; 67.9 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом С, стадиями С.i-С.iv (выходы: восстановительное аминирование: 85%; циклизация: 67%; образование кислоты: 74%; амидное сочетание с THPO-NH_2 : 51%), указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (7.6 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ : 11.34-11.46 (br. s, 0.5H); 11.28-11.34 (br. s, 0.5H); 7.29 (d, $J=0.7$ Гц, 0.5H); 7.28 (d, $J=0.7$ Гц, 0.5H); 6.20-6.23 (m, 1H); 4.83-4.87 (m, 0.5H); 4.35-4.48 (m, 2.5H); 3.99-4.08 (m, 0.5H); 3.90-3.98 (m, 0.5H); 3.38-3.56 (m, 3H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.56-2.72 (m, 1H); 1.92-2.00 (m, 1H); 1.60-1.68 (m, 2H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.41-1.54 (перекрывающиеся пики, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 525.84 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{IS}$; $t_R=0.78$ мин.

Синтез F: (2RS)-4-(6-йод-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из 4-йод-1H-пиррол-2-карбальдегида (4.7 г; 21.2 ммоль; коммерческий) и соединения синтеза А (5.6 г; 22.2 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом С, стадиями С.i-С.iv (выходы: восстановительное аминирование: 45%; циклизация: 81%; образование кислоты: 78%; амидное сочетание с THPO-NH_2 : 71%), указанное в заголовке соединение получали в виде белой пены (2.3 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ : 11.26 (br. s, 1H); 7.26-7.30 (m, 1H); 6.20-6.23 (m, 1H); 4.83-4.87 (m, 0.5H); 4.38-4.44 (m, 2.5H); 3.88-4.06 (m, 1H); 3.36-3.56 (m, 3H); 3.05 (s, 1.5H); 3.02 (s, 1.5H); 2.54-2.68 (m, 1H); 1.90-2.03 (m, 1H); 1.57-1.69 (m, 2H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.38-1.51 (перекрывающиеся пики, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 525.90 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{IS}$; $t_R=0.79$ мин.

Синтез G: (RS)-4-(6-этинил-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

G.i: (RS)-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(3-оксо-6-((триметилсилил)этинил)-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

CuI (0.126 г; 0.662 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.236 г; 0.336 ммоль) вводили в двугорлую круглодонную колбу. После продувки азотом в течение 30 мин, добавляли раствор соединения синтеза F (1.73 г; 3.29 ммоль) в дегазированном ТГФ (3 мл), а затем триметилсилилацетилен (0.516 мл, 3.62 ммоль). Добавляли дегазированный ТЕА (1.15 мл, 0.73 ммоль) и реакцию проводили при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью КХ (Нерт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (1.54 г, выход 94%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ : 11.25-11.40 (m, 1H); 7.29-7.39 (m, 1H); 6.12-6.21 (m, 1H); 4.80-4.91 (m, 0.5H); 4.45-4.53 (m, 0.5H); 4.32-4.44 (m, 2H); 3.96-4.05 (m, 1H); 3.34-3.51 (ш, 3H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.53-2.72 (m, 1H); 1.88-2.04 (m, 1H); 1.60-1.68 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.44-1.54 (перекрывающиеся пики, m, 4H); 0.17 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 496.01 [M+H⁺] для C₂₂H₃₃N₃O₆SSi; t_R=0.90 мин.

G.ii: (RS)-4-(6-этинил-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

К раствору промежуточного соединения G.i (1.53 г; 3.09 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0.77 г; 5.56 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ-МеОН 9-1 (100 мл) и водой (50 мл). Водн. слой три раза экстрагировали смесью ДХМ-МеОН 9-1 (3×75 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (ДХМ-МеОН) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (1.09 г; выход 83%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (смесь стереоизомеров) δ: 11.32-11.36 (br. s, 0.5H); 11.28-11.32 (br. s, 0.5H); 7.35-7.40 (m, 1H); 6.16-6.20 (m, 1H); 4.83-4.88 (m, 0.5H); 4.46-4.52 (m, 0.5H) 4.38-4.44 (m, 2H); 3.89-4.08 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.94 (s, 1H); 3.38-3.54 (m, 3H); 3.05 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.40-2.50 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.86-2.04 (m, 1H); 1.61-1.69 (m, 2H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.42-1.52 (перекрывающиеся пики, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 423.98 [M+H⁺] для C₁₉H₂₅N₃O₆S; t_R=0.74 мин.

Синтез Н: (R)-4-(6-этинил-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Н.і: (R)-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(3-оксо-6-((триметилсилил)этинил)-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Е (3.0 г; 5.7 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом G, стадией G.i, указанное в заголовке соединение получали в виде коричневой пены (2.52 г; выход 89%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (смесь стереоизомеров) δ: 11.36-11.38 (br. s, 0.5H); 11.31-11.34 (br. s, 0.5H); 7.38 (s, 0.5H); 7.37 (s, 0.5H); 6.17-6.22 (m, 1H); 4.84-4.88 (m, 0.5H); 4.44-4.48 (m, 0.5H); 4.37-4.44 (m, 2H); 4.01-4.06 (m, 0.5H); 3.93-4.00 (m, 0.5H); 3.36-3.55 (m, 3H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.55-2.68 (m, 1H); 1.94-2.00 (m, 1H); 1.60-1.67 (m, 2H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.45-1.52 (перекрывающиеся пики, m, 4H); 0.20 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 496.01 [M+H⁺] для C₂₄H₃₄N₂O₅SSi; t_R=0.90 мин.

Н.ii: (R)-4-(6-этинил-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-((*RS*)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

К раствору промежуточного соединения Н.і (2.5 г; 5.4 ммоль) в ТГФ (11 мл) добавляли ТВАФ (1 М в ТГФ; 5.2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью КХ (ДХМ-МеОН) с получением указанного в заголовке соединения виде бледно-коричневой пены (2.02 г; выход 94%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (смесь стереоизомеров) δ: 11.35-11.40 (br. s, 0.5H); 11.29-11.34 (br. s, 0.5H); 7.39 (d, J=0.5 Гц, 0.5H); 7.38 (d, J=0.5 Гц, 0.5H); 6.16-6.21 (m, 1H); 4.84-4.87 (m, 0.5H); 4.45-4.48 (m, 0.5H); 4.38-4.43 (m, 2H); 4.00-4.06 (перекрывающиеся пики, m, 0.5H); 3.97 (s, 1H); 3.91-3.97 (перекрывающиеся пики, m, 0.5H); 3.45-3.55 (m, 1.5H); 3.38-3.45 (m, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.54-2.69 (m, 1H); 1.92-2.01 (m, 1H); 1.59-1.68 (m, 2H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.42-1.54 (перекрывающиеся пики, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 423.98 [M+H⁺] для C₁₉H₂₅N₃O₆S; t_R=0.73 мин.

Синтез I: (4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)бороновая кислота.

Смесь 4-йодфенилбороновой кислоты (2.48 г; 10 ммоль; коммерческая), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.17 г; 0.15 ммоль) в пирролидине (10 мл) продували азотом в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 2-метил-3-бутин-2-ол (1.68 г; 20 ммоль; коммерческий). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли в 2 н. NaOH (20 мл) и промывали два раза с помощью ДХМ (2×20 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и подкисляли 2 н. HCl. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и очищали с помощью КХ (ДХМ-MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1.4 г; выход 68%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 8.04-8.14 (br. s, 2H); 7.76 (d, J=8.0 Гц, 2H); 7.34 (d, J=8.0 Гц, 2H); 5.35-5.51 (br. s, 1H); 1.46 (s, 9H).

Синтез J: 3-(4-йодфенил)оксетан-3-ол.

Раствор 1,4-дигидробензола (0.800 г; 2.43 ммоль) в ТГФ (8 мл) обрабатывали при -78°C BuLi (1.68 M в Нех; 2.23 мл). После перемешивания при этой температуре в течение 30 мин, раствор обрабатывали суспензией 3-оксетанона (0.24 г; 3.34 ммоль, коммерческий) в ТГФ (3 мл). Реакционной смеси давали достичь к.т. и дополнительно перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали 10% водн. раствором NaHSO₄ (4 мл) и разбавляли водой (20 мл) и ЭА (30 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (30 мл). Объединенные орг. слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.2 г; выход 55%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.73 (d, J=8.5 Гц, 2H); 7.39 (d, J=8.5 Гц, 2H); 6.39 (s, 1H); 4.73 (d, J=6.8 Гц, 2H); 4.43 (d, J=6.8 Гц, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.43 (s, 3H); 3.33 (s, 3H); 3.23 (s, 3H); 3.13 (s, 3H); 3.03 (s, 3H); 2.93 (s, 3H); 2.83 (s, 3H); 2.73 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 2.53 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.03 (s, 3H); 1.93 (s, 3H); 1.83 (s, 3H); 1.73 (s, 3H); 1.63 (s, 3H); 1.53 (s, 3H); 1.43 (s, 3H); 1.33 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 0.83 (s, 3H); 0.73 (s, 3H); 0.63 (s, 3H); 0.53 (s, 3H); 0.43 (s, 3H); 0.33 (s, 3H); 0.23 (s, 3H); 0.13 (s, 3H); 0.03 (s, 3H).

2H); 4.60 (d, J=6.8 Гц, 2H).

Синтез К: 3-(йодэтинил)оксетан-3-ол.

К раствору 3-этинил оксетан-3-ола (1.097 г; 11.2 ммоль; коммерческий) в MeOH (50 мл) и 1 М водн. КОН (28 мл) добавляли йод (3.549 г; 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Добавляли воду (150 мл) и ДХМ (500 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (500 мл). Орг. слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества (2.21 г; выход 88%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 4.60 (d, J=6.5 Гц, 2H); 4.45 (d, J=6.5 Гц, 2H).

Синтез L: ((1R,2R)-2-(4-йодфенил)циклопропил)метанол и ((1S,2S)-2-(4-йодфенил)циклопропил)метанол.

Рац-(транс-2-(4-йодфенил)циклопропил)метанол (0.956 г; получен, как описано в WO 2005/103032) отделяли с помощью полупрепаративной хиральной ЖХВД, метод В (Hept-EtOH 3-1; скорость потока: 16 мл/мин, УФ-детектирование на 210 нм); соответствующие значения времени удержания (скорость потока: 0.8 мл/мин) составляли 5.7 и 7.1 мин. Указанные в заголовке энантиомеры получали в виде белого твердого вещества (0.45 г каждого).

Энантиомер, элюирующийся первым, с (1R,2R)-конфигурацией:

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.56 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.89 (d, J=8.2 Гц, 2H); 4.53-4.69 (m, 1H); 3.40-3.51 (m, 1H); 3.31-3.39 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.71-1.81 (m, 1H); 1.18-1.31 (m, 1H); 0.76-0.94 (m, 2H).

[α]_D²⁰ = -61° (c=1.04; MeOH).

Энантиомер, элюирующийся вторым, с (1S,2S)-конфигурацией:

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.56 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.89 (d, J=8.2 Гц, 2H); 4.55-4.63 (m, 1H); 3.39-3.51 (m, 1H); 3.27-3.38 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.71-1.80 (m, 1H); 1.18-1.31 (m, 1H); 0.77-0.93 (m, 2H).

[α]_D²⁰ = +62° (c=1.04; MeOH).

Соответствующие абсолютные конфигурации этих соединений были определены путем превращения энантиомера, элюирующегося вторым, в соответствующие сложные (S) и (R) α-метокси-α-трифторметилфенилацетиловые эфиры и последующего анализа их ЯМР спектров, как описано Tsuda и др. в Chem. Pharm. Bull. (2003), 51, 448-451.

Синтез М: (1-(4-этинилфенил)циклопропил)метанол.

Исходя из (1-(4-йодфенил)циклопропил)метанола (0.660 г; 2.4 ммоль; коммерческий) и TMS-ацетилена (0.51 мл; 1.5 экв.), и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом G, стадиями G.i и G.ii (выходы: сочетание Соногашира: 96%; отщепление силила: 39%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Hept-ЭА), в виде желтого твердого вещества (0.167 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.37 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.29 (d, J=8.2 Гц, 2H); 4.68 (t, J=5.7 Гц, 1H); 4.08 (s, 1H); 3.53 (d, J=5.6 Гц, 2H); 0.81-0.92 (m, 2H); 0.67-0.79 (m, 2H).

Синтез N: (1-(4-этинилфенил)циклопропил)метанамин.

В 7-мл колбу последовательно вводили [1-(4-бромфенил)циклопропил]метанамин (0.108 г; 0.479 ммоль; коммерческий), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (0.021 г; 0.04 ммоль), фторид цезия (0.145 г; 0.96 ммоль), дегазированный диоксан (1.8 мл) и этилтри-н-бутилолово (0.21 мл; 0.71 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью КХ (ДХМ-MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (все еще загрязненного неизвестными примесями) в виде коричневой пены (0.1 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.40 (d, J=8.4 Гц, 2H); 7.31 (d, J=8.4 Гц, 2H); 4.13 (s, 1H); 2.82 (s, 2H); 0.84-0.90 (m, 2H); 0.74-0.77 (m, 2H).

Синтез O: 2-(4-этинилфенил)-2-метилпропан-1-ол.

Исходя из 2-(4-бромфенил)-2-метилпропан-1-ола (0.742 г; 3.2 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом N, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Hept-ЭА), в виде твердого вещества цвета охры (0.54 г; выход 96%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO): 7.33-7.42 (m, 4H); 4.69 (t, J=5.4 Гц, 1H); 4.09 (s, 1H); 3.40 (d, J=5.4 Гц, 2H); 1.20 (s, 6H).

Синтез P: ((1S,2S)-2-(бромэтинил)циклопропил)метил ацетат и ((1R,2R)-2-(бромэтинил)циклопропил)метил ацетат.

P.i: ((1S*,2S*)-2-(2,2-дибромвинил)циклопропил)метил ацетат.

К раствору CBr₄ (30.0 г; 88.9 ммоль) в ДХМ (60 мл), охлажденному до -20°C, по каплям добавляли в течение 45 мин раствор PPh₃ (45.8 г, 175 ммоль) в ДХМ (100 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и затем охлаждали до -78°C. Раствор ((1S*,2S*)-2-формилциклопропил)метил ацетата (6.18 г, 43.5 ммоль, получен, как описано в WO 2012/154204) в ДХМ (80 мл) по каплям добавляли в течение 45 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и давали нагреться до к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью КХ (ЭА-Hept) с получением указанного в заголовке ацетата в виде прозрачного масла (4.84 г; выход 37%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 5.84 (d, J=9.0 Гц, 1H); 3.97 (m, 2H); 2.07 (s, 3H); 1.61 (m, 1H); 1.33 (m, 1H); 0.78-

0.92 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 295.0 $[M+H]^+$ для $C_8H_{10}O_2Br_2$; $t_R=0.87$ мин.

P.ii: ((1S,2S)-2-(бромэтинил)циклопропил)метил ацетат и ((1R,2R)-2-(бромэтинил)циклопропил)-метил ацетат.

К раствору промежуточного соединения P.i (3.94 г; 13.2 ммоль) в ТГФ (75 мл) добавляли тригидрат ТВАФ (23.2 г; 72.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл). Орг. фазу промывали водой (60 мл) и соевым раствором (60 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (ЭА-Hept) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1.76 г, выход 61%). Рацемический продукт отделяли с помощью полупрепаративной хиральной ЖХВД, метод В (Hept-EtOH 9-1; скорость потока: 20 мл/мин, УФ-детектирование на 223 нм), соответствующие значения времени удержания (скорость потока: 0.8 мл/мин) составляли 5.9 и 8.7 мин. Указанные в заголовке энантиомеры получали в виде прозрачных масел (0.64 г каждого).

Энантиомер, элюирующийся первым, с (1S,2S)-конфигурацией:

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3.97 (dd, $J=6.5$, 11.7 Гц, 1H); 3.84 (dd, $J=7.5$, 11.7 Гц, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 0.97 (m, 1H); 0.76 (m, 1H).

$[\alpha]_D^{+96}$ ($c=1.03$; MeOH).

Энантиомер, элюирующийся вторым, с (1R,2R)-конфигурацией:

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3.97 (dd, $J=6.5$, 11.7 Гц, 1H); 3.84 (dd, $J=7.5$, 11.7 Гц, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 0.97 (m, 1H); 0.76 (m, 1H).

$[\alpha]_D^{-94}$ ($c=1.01$; MeOH).

Соответствующие абсолютные конфигурации этих соединений были определены путем превращения энантиомера, элюирующегося вторым, в соответствующие сложные (S) и (R) α -метокси- α -трифторметилфенилацетиловые эфиры и последующего анализа их ЯМР спектров, как описано Tsuda и др. в Chem. Pharm. Bull. (2003), 51, 448-451.

Синтез Q: ((1-(бромэтинил)циклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

К смеси бромида (дибромметил)трифенилфосфония (8.527 г; 16.6 ммоль) и ТГФ (40 мл) добавляли раствор tBuOK (1 М в ТГФ; 16.6 мл; 16.6 ммоль). Полученный в результате темно-коричневый раствор перемешивали в течение 3 мин при к.т., затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 1-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропанкарбальдегида (2.2 г; 6.62 ммоль; получен, как описано в WO 2010/135536) в ТГФ (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и быстро добавляли tBuOK (1 М в ТГФ; 29.1 мл; 29.1 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили соевым раствором (150 мл). Водн. слой отделяли и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл). Объединенные орг. фазы промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2.052 г; выход 75 %).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.59-7.70 (m, 4H); 7.37-7.53 (m, 6H); 3.56 (s, 2H); 1.01 (s, 9H); 0.82-0.89 (m, 2H); 0.71-0.76 (m, 2H).

Синтез R: (1-(3-фтор-4-йодфенил)циклопропил)метанол.

R.i: метил 1-(4-бром-3-фторфенил)циклопропанкарбоксилат.

К охлажденной льдом смеси 1-(4-бром-3-фторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (1.188 г; 4.59 ммоль; коммерческая) в MeOH (9 мл), по каплям добавляли тионилхлорид (0.7 мл; 9.6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при к.т. в течение 17 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток распределяли между насыщ. водн. $NaHCO_3$ (30 мл) и ЭА (30 мл). Два слоя разделяли. Водн. фазу экстрагировали с помощью ЭА (30 мл). Объединенные орг. слои промывали соевым раствором (45 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.501 г; выход 40%).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.63 (t, $J=8.3$ Гц, 1H); 7.39 (dd, $J=1.9$, 10.1 Гц, 1H); 7.15 (dd, $J=1.9$, 8.3 Гц, 1H); 3.56 (s, 3H); 1.46-1.51 (m, 2H); 1.22-1.28 (m, 2H).

R.ii: (1-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил)метанол.

К раствору промежуточного соединения R.i (0.491 г; 1.792 ммоль) в ДХМ (9 мл), охлажденному до -78°C, по каплям добавляли DIBAH (1 М в ДХМ; 5.6 мл; 5.6 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Реакционной смеси давали нагреться до 0°C. Осторожно добавляли воду (0.224 мл), 15% NaOH (0.224 мл), воду (0.56 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при этой температуре и добавляли $MgSO_4$. Смесь фильтровали и промывали с помощью ДХМ и ЭА. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.424 г; выход 97%).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.57 (t, $J=8.0$ Гц, 1H); 7.26 (dd, $J=1.9$, 10.7 Гц, 1H); 7.08 (dd, $J=1.9$, 8.0 Гц, 1H); 4.77 (t, $J=5.8$ Гц, 1H); 3.51 (d, $J=5.5$ Гц, 2H); 0.82-0.89 (m, 2H); 0.76-0.82 (m, 2H).

R.iii: (1-(3-фтор-4-йодфенил)циклопропил)метанол.

К раствору промежуточного соединения R.ii (0.405 г; 1.65 ммоль) в 1,4-диоксане (2.2 мл) в пробир-

ке добавляли NaI (0.496 г; 3.31 ммоль) и затем CuI (0.063 г; 0.331 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0.104 мл, 0.661 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали при 125°C в течение 17 ч. Суспензию охлаждали до к.т. Остаток отфильтровывали и промывали с помощью ЭА (10 мл). Фильтрат промывали водой (10 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (2×10 мл). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали перед тем, как концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Нерт-ЭА) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (0.352 г; выход 73%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.70 (dd, J=7.0, 8.1 Гц, 1H); 7.16 (dd, J=2.0, 10.0 Гц, 1H); 6.93 (dd, J=2.0, 8.1 Гц, 1H); 4.75 (t, J=5.7 Гц, 1H); 3.51 (d, J=5.7 Гц, 2H); 0.84-0.87 (m, 2H); 0.76-0.79 (m, 2H).

Синтез S: 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-йодфенил)имидазолидин-2-он.

S.i: 1-(4-бромфенил)-3-(2-гидроксиэтил)имидазолидин-2-он и 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-йодфенил)имидазолидин-2-он.

CuI (0.0762 г; 0.4 ммоль), (1R,2R)-1,2-диаминоциклогексан (0.137 г; 1.2 ммоль) и K₂CO₃ (1.11 г; 8 ммоль) добавляли к дегазированному 1,4-диоксану (15 мл). Реакционную смесь дегазировали и добавляли 1-(2-гидроксиэтил)имидазолидин-2-он (0.521 г; 4 ммоль) и 1-бром-4-йодбензол (1.132 г; 4 ммоль).

Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целит и набивку целита промывали хлороформом. Фильтрат сушили над Na₂SO₄ и фильтровали перед тем, как концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Нерт-ЭА) с получением 4-1 неразделимой смеси 1-(4-бромфенил)-3-(2-гидроксиэтил)имидазолидин-2-она и 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-йодфенил)имидазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (0.445 г; выход 39%).

МС (ESI, m/z): 285.04 [M+H⁺] для C₁₁H₁₃N₂O₂Br; t_R=0.69 мин.

МС (ESI, m/z): 332.93 [M+H⁺] для C₁₁H₁₃N₂O₂I; t_R=0.71 мин.

S.ii: 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-йодфенил)имидазолидин-2-он.

Исходя из промежуточного соединения S.i (0.06 г; 0.119 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.iii, указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (0.345 г; выход 53%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7.61 (d, J=8.9 Гц, 2H); 7.32 (d, J=8.9 Гц, 2H); 3.77-3.86 (m, 4H); 3.56-3.64 (m, 2H); 3.41-3.48 (m, 2H); 2.64-2.77 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 332.93 [M+H⁺] для C₁₁H₁₃N₂O₂I; t_R=0.71 мин.

Синтез T: N-(2-фтор-4-йодфенил)-2-гидроксиацетамид.

К раствору 2-((4-бром-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил ацетата (1.0 г; 3.45 ммоль; коммерческий) в 1,4-диоксане (2.3 мл) добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0.06 мл; 0.38 ммоль), NaI (1.03 г; 6.9 ммоль) и CuI (0.066 г; 0.35 ммоль). Реакционную смесь облучали в микроволновой печи при 170°C в течение 30 мин и затем при 180°C в течение 30 мин. Добавляли воду (20 мл) и ЭА (50 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (45 мл). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли K₂CO₃ (2.5 г; 17.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли ЭА (100 мл) и воду (60 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью ЭА (100 мл). Объединенные орг. фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата досуха, указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества (0.8 г; выход 79%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.66-7.78 (m, 2H); 7.51-7.57 (m, 1H); 5.85 (t, J=5.9 Гц, 1H); 4.02 (d, J=5.9 Гц, 2H).

Синтез U: (1-(5-йодпиридин-2-ил)циклопропил)метанол.

Исходя из (1-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил)метанола (0.98 г; 4.28 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.iii, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Нерт-ЭА), в виде белого твердого вещества (0.97 г; выход 82%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 8.63 (d, J=2.0 Гц, 1H); 8.03 (dd, J=2.0, 8.4 Гц, 1H); 7.37 (d, J=8.4 Гц, 1H); 4.78 (t, J=5.5 Гц, 1H); 3.70 (d, J=5.5 Гц, 2H); 1.04-1.10 (m, 2H); 0.87-0.93 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 275.77 [M+H⁺] для C₉H₁₀NOI; t_R=0.55 мин.

Синтез V: (1-(6-йодпиридин-3-ил)циклопропил)метанол.

Исходя из (1-(6-бромпиридин-3-ил)циклопропил)метанола (0.42 г; 2.29 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.iii, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Нерт-ЭА), в виде бесцветного масла (0.35 г; выход 55%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 8.30 (dd, J=0.6, 2.6 Гц, 1H); 7.72 (dd, J=0.6, 8.1 Гц, 1H); 7.40 (dd, J=2.6, 8.1 Гц, 1H); 4.80 (t, J=5.7 Гц, 1H); 3.48 (d, J=5.7 Гц, 2H); 0.83-0.87 (m, 2H); 0.77-0.80 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 275.78 [M+H⁺] для C₉H₁₀NOI; t_R=0.63 мин.

Синтез W: 4-((1-(4-йодфенил)циклопропил)метил)морфолин.

W.i: 4-((1-(4-бромфенил)циклопропил)метил)морфолин.

К раствору 1-(4-бромфенил)циклопропанкарбальдегида (0.405 г; 1.8 ммоль, коммерческий) в MeOH

(5.8 мл) добавляли 3Å молекулярные сита (0.05 г) и морфолин (0.174 мл; 1.98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи под азотом. Добавляли морфолин (0.2 мл; 2.27 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли DCE (5.8 мл), а затем триацетоксиборогидрид натрия (1.144 г; 5.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 30 мин. Добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл) и ДХМ (25 мл). Смесь фильтровали и фазы разделяли. Водн. слой экстрагировали смесью ДХМ-МеОН (9-1, 3×20 мл). Объединенные орг. Слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.413 г; выход 78%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.42 (d, J=8.5 Гц, 2H); 7.27 (d, J=8.5 Гц, 2H); 3.43-3.47 (m, 4H); 2.48 (s, 2H); 2.32-2.40 (m, 4H); 0.79-0.82 (m, 2H); 0.70-0.74 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 295.92 [M+H⁺] для C₁₄H₁₈NOBr; t_R=0.58 мин.

W.ii: 4-((1-(4-йодфенил)циклопропил)метил)морфолин.

Исходя из промежуточного соединения W.i (0.41 г; 1.39 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.iii, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде желтого масла (0.29 г; выход 61%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.59 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.13 (d, J=8.3 Гц, 2H); 3.46 (t, J=4.5 Гц, 4H); 2.48 (s, 2H); 2.30-2.40 (m, 4H); 0.78-0.82 (m, 2H); 0.68-0.74 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 343.87 [M+H⁺] для C₁₄H₁₈NOI; t_R=0.55 мин.

Синтез X: (Е)-трет-бутилдиметил((4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)винил)бензил)окси)силан.

К раствору трет-бутил((4-этинилбензил)окси)диметилсилана (6.836 г; 27.7 ммоль; получен, как описано в Allen и др., J. Am. Chem. Soc. (2009), 131(35), 12560-12561) растворяли в ДХМ (130 мл) и добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (12 мл; 82.7 ммоль). Раствор дегазировали и добавляли хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (0.292 г; 0.281 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи под аргоном. К смеси добавляли хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (0.302 г; 0.291 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6 мл; 41.4 ммоль), и смесь дегазировали и перемешивали при к.т. в течение 1 ч под аргоном. Реакцию осторожно гасили насыщ. NH₄Cl (150 мл). Фазы разделяли и водн. фазу экстрагировали с помощью ЭА (2×150 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата досуха остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (5.7 г; выход 55%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.55 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.30 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.11 (d, J=18.5 Гц, 1H); 4.63-4.73 (m, 3H); 1.24 (s, 12H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

Синтез Y: ((3-(бромэтинил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Y.i: бицикло[1.1.1]пентан-1,3-диилдиметанол.

К раствору диметил бицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксилата (1.74 г; 9.45 ммоль; коммерческий) в ТГФ (12 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли LiAlH₄ (2.4 М в ТГФ; 5.29 мл; 12.7 ммоль) в течение 45 мин, поддерживая в.т. ниже 15°C. Суспензию перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Сырую смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили водой (0.48 мл), 15% водн. NaOH (0.48 мл) и водой (1.44 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 35 мин, затем добавляли ТГФ (17 мл) и MgSO₄. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1.2 г; выход 99%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 4.40 (t, J=5.5 Гц, 2H); 3.35 (d, J=5.6 Гц, 4H); 1.46 (s, 6H).

Y.ii: (3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол.

К суспензии NaN (60% в минеральном масле; 0.23 г; 5.67 ммоль) в ТГФ (4.5 мл) медленно добавляли при к.т. раствор промежуточного соединения Y.i (0.66 г; 5.16 ммоль) в ТГФ (3.3 мл), поддерживая в.т. ниже 27°C. После 1 ч перемешивания, по каплям добавляли раствор TBDPS-Cl (1.36 мл; 5.16 ммоль) в ТГФ (2.8 мл) в течение 15 мин. Раствор перемешивали в течение 4 ч, затем разбавляли в Et₂O (20 мл). Орг. фазу промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.49 г; выход 26%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.56-7.64 (m, 4H); 7.39-7.50 (m, 6H); 4.43 (t, J=5.6 Гц, 1H); 3.64 (s, 2H); 3.36 (d, J=5.5 Гц, 2H); 1.49 (s, 6H); 1.01 (s, 9H).

Y.iii: 3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид.

К раствору промежуточного соединения Y.ii (1.09 г; 2.98 ммоль) в ДХМ (6.9 мл), охлажденному до -10°C, добавляли DIPEA (1.59 мл; 9.31 ммоль) в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли раствор комплекса Pyg.SO₃ (45%; 1.44 г; 4.07 ммоль) в ДМCO (4.03 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 0°C и 1 ч при к.т. Реакционную смесь распределяли между водой (35 мл) и ДХМ (20 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (15 мл). Объединенные орг. слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток упаривали совместно с толуолом (2×10

мл) и затем очищали с помощью КХ (Нерт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.94 г; выход 87%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 9.53 (s, 1H); 7.57-7.62 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 3.68 (s, 2H); 1.86 (s, 6H); 1.01 (s, 9H).

Y.iv: трет-бутил((3-(2,2-дибромвинил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)дифенилсилан.

К раствору четырехбромистого углерода (1.76 г; 5.25 ммоль) в ДХМ (3.8 мл), охлажденному до -20°C , по каплям добавляли раствор трифенилфосфина (2.81 г; 10.3 ммоль) в ДХМ (6.2 мл) в течение 20 мин. Желтой суспензии давали медленно нагреться (в течение 8 мин) до -5°C и затем охлаждали до -78°C . По каплям при -78°C добавляли раствор промежуточного соединения Y.iii (0.94 г; 2.58 ммоль) в ДХМ (4.9 мл) в течение 50 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Смеси давали медленно нагреться до к.т. (в течение 1 ч). Смесь разбавляли в Et_2O (60 мл), отфильтровывали и промывали с помощью Et_2O . Фильтрат концентрировали досуха и суспендировали в Et_2O (50 мл). Смесь энергично перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь фильтровали, промывали с помощью Et_2O и фильтрат концентрировали досуха. Остаток затем очищали с помощью КХ (Нерт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1.2 г; выход 89%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.57-7.61 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 6.74 (s, 1H); 3.64 (s, 2H); 1.90 (s, 6H); 1.01 (s, 9H).

Y.v: ((3-(бромэтинил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Раствор промежуточного соединения Y.iv (0.45 г; 0.86 ммоль) в ТГФ (2 мл), охлажденный до -78°C , обрабатывали раствором $t\text{BuOK}$ (1 М, 3.8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C , затем разбавляли солевым раствором (8 мл) и давали достичь к.т. Добавляли Et_2O (15 мл). Два слоя разделяли и водн. фазу экстрагировали с помощью Et_2O (15 мл).

Объединенные орг. слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.37 г; выход 97%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.55-7.60 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 3.60 (s, 2H); 1.91 (s, 6H); 1.00 (s, 9H).

Синтез Z: 4-йод-2-метилбут-3-ин-2-амин.

Исходя из 2-метилбут-3-ин-2-амин (0.5 г; 6 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом K, указанное в заголовке соединения получали в виде желтого твердого вещества (0.98 г; выход 78%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 2.01 (s, 2H); 1.24 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 210.01 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_5\text{H}_8\text{NI}$; $t_R=0.33$ мин.

Синтез AA: 4-йодбензилкарбамат.

AA.i: 4-йодбензил (2,2,2-трихлорацетил)карбамат.

К раствору йодбензилового спирта (1 г; 4.27 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли трихлорацетилизотиоцианат (0.56 мл; 4.7 ммоль; коммерческий). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, давали достичь к.т. и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл). Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (1.85 г; колич.).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 12.02 (s, 1H); 7.76-7.82 (m, 2H); 7.24-7.31 (m, 2H); 5.21 (s, 2H).

AA.ii: 4-йодбензилкарбамат.

Промежуточное соединение AA.i (1.85 г; 4.38 ммоль) растворяли в MeOH (8 мл). Добавляли K_2CO_3 (1.816 г; 13.1 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли ЭА (100 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью ЭА (100 мл). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток вносили в Et_2O (5 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1.05 г; выход 87%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.70-7.78 (m, 1H); 7.13-7.20 (m, 1H); 6.39-6.87 (m, 1H); 4.93 (s, 1H).

Синтез АВ: (3aR,5S,6aS)-5-(бромэтинил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол.

Исходя из (3aR,5S,6aS)-5-(2,2-дибромвинил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]-диоксила (2.06 г; 6.32 ммоль; получен, как описано в WO 2013/170030) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом N, стадией N.v, указанное в заголовке соединения получали в виде желтого масла (1.37 г; выход 88%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.60-4.63 (m, 2H); 2.85-2.93 (m, 1H); 2.12-2.17 (m, 2H); 1.51-1.60 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 1.41 (s, 3H); 1.26 (s, 3H).

Синтез AC: (1-(4-йодфенил)циклопропил)метилкарбамат.

Исходя из (1-(4-йодфенил)циклопропил)метанола (0.887 г, 3.24 ммоль), и продолжая выполнять методику, как описано в Синтезе AA, стадиях AA.i и AA.ii, указанный в заголовке карбамат получали в виде белого твердого вещества (0.63 г; выход за две стадии 59%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.63 (m, 2H); 7.08-7.13 (m, 2H); 6.31-6.64 (m, 2H); 4.05 (s, 2H); 0.92-0.98 (m,

2H); 0.83-0.89 (m, 2H).

Синтез AD: 1-(бромэтинил)циклопропил)метилкарбамат.

ADA: (1-(бромэтинил)циклопропил)метанол.

К раствору соединения синтеза Q (0.5 г; 1.21 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ; 2.42 мл; 2.42 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. NH_4Cl (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (2×5 мл). Орг. слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.175 г; выход 83%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 4.90 (t, $J=6.0$ Гц, 1H); 3.32 (d, $J=6.0$ Гц, 2H); 0.76-0.80 (m, 2H); 0.72-0.76 (m, 2H).

AD.ii: (1-(бромэтинил)циклопропил)метилкарбамат.

Исходя из промежуточного соединения AD.i (0.175 г; 1 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом AA, стадиями AA.i (выход 94%) и AA.ii (выход 64%), указанное в заголовке соединения получали, после очистки с помощью КХ (Hept-ЭА), в виде белого твердого вещества (0.13 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 6.11-7.10 (m, 2H); 3.82 (s, 2H); 0.85-0.89 (m, 2H).

Синтез AE: (((1R,2R)-2-(бромэтинил)-2-метилциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

AE.i: ((1R,2R)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопропил)метил ацетат.

К раствору ((1R,2R)-2-формил-1-метилциклопропил)метил ацетата (0.925 г; 5.92 ммоль; получен, как описано в WO 2012/154204) в MeOH (10 мл) порциями добавляли NaBH_4 (0.297 г; 7.7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 80 мин при 0°C затем в течение 30 мин при к.т. Добавляли воду (10 мл) и ДХМ (40 мл) и фазы разделяли. Водн. слой экстрагировали смесью ДХМ-MeOH 9-1 (2×15 мл) и объединенные орг. слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат затем упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.968 г; колич.).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3.89 (d, $J=11.3$ Гц, 1H); 3.82 (d, $J=11.3$ Гц, 1H); 3.74-3.80 (m, 1H); 3.49-3.56 (m, 1H); 2.08 (s, 3H); 1.19 (s, 3H); 1.09-1.15 (m, 1H); 0.70-0.76 (m, 1H); 0.27-0.31 (m, 1H).

AE.ii: ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метилциклопропил)метил ацетат.

К раствору промежуточного соединения AE.i (0.94 г; 5.92 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли имидазол (0.819 г; 11.9 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли TBDPSCl (1.6 мл; 6.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин затем при к.т. в течение 2.5 ч. Добавляли водн. NaHSO_4 (15%, 20 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Объединенные орг. слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2.29 г; выход 97%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.66-7.70 (m, 4H); 7.35-7.45 (m, 6H); 3.84 (s, 2H); 3.82-3.88 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.46-3.55 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.14 (s, 3H); 1.05 (s, 9H), 1.03-1.11 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 0.59-0.65 (m, 1H); 0.14-0.19 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 397.01 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$; $t_R=1.13$ мин.

AE.iii: ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метилциклопропил)метанол.

К раствору промежуточного соединения AE.ii (2.29 г; 5.77 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли K_2CO_3 (1.59 г; 11.5 ммоль). Суспензию перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью ДХМ. Фильтрат затем упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой (30 мл) и ДХМ (40 мл). Водн. слой экстрагировали смесью ДХМ-MeOH 9-1 (40 мл) и ЭА-MeOH 9-1 (40 мл). Объединенные орг. слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1.59 г; выход 78%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.66-7.72 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.86 (dd, $J=5.8, 11.1$ Гц, 1H); 3.49 (dd, $J=8.7, 11.1$ Гц, 1H); 3.38 (d, $J=11.0$ Гц, 1H); 3.30 (d, $J=11.0$ Гц, 1H); 1.16 (s, 3H); 1.05 (s, 9H); 0.95-1.02 (m, 1H); 0.55 (dd, $J=4.8, 9.0$ Гц, 1H); 0.12-0.16 (m, 1H).

AE.iv: (((1R,2R)-2-(бромэтинил)-2-метилциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Исходя из промежуточного соединения AE.iii (1.59 г; 4.5 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом Y, стадией Y.iii (выход 92%), Синтезом P, стадией P.i (выход 85%) и синтезом Y, стадией Y.v (выход 98%), указанное в заголовке соединения получали в виде желтого масла (1.48 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.65-7.72 (m, 4H); 7.36-7.46 (m, 6H); 3.79 (dd, $J=5.6, 11.5$ Гц, 1H); 3.49 (dd, $J=8.4, 11.5$ Гц, 1H); 1.43-1.51 (m, 1H); 1.25 (s, 3H); 1.05 (s, 9H); 1.02 (dd, $J=4.7, 9.1$ Гц, 1H); 0.37 (dd, $J=4.7, 6.4$ Гц, 1H).

Синтез AF: (1-(4-этинилфенил)циклопропил)метил диметилглицинат.

К раствору соединения синтеза M (0.20 г; 1.18 ммоль) в ДХМ (13 мл) добавляли N,N-диметилглицин (0.13 г; 1.18 ммоль), EDC.HCl (0.31 г; 1.6 ммоль) и DMAP (0.19 г; 1.53 ммоль). Реакцион-

ную смесь перемешивали при к.т. в течение 27 ч. К реакционной смеси добавляли 5% водн. NaHCO_3 (5 мл) и водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (ДХМ- MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.23 г, выход 76%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.37-7.41 (m, 2H); 7.26-7.30 (m, 2H); 4.21 (s, 2H); 4.13 (s, 1H); 3.10 (s, 2H); 2.17 (s, 6H); 0.97-1.01 (m, 2H); 0.90-0.94 (m, 2H). МС (ESI, m/z): 258.07 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$; $t_R=0.63$ мин.

Синтез AG: гидрохлорид 1-(йодэтинил)циклопропан-1-амин.

AG.i: трет-бутил 1-(йодэтинил)циклопропилкарбамат.

Исходя из трет-бутил 1-этинилциклопропилкарбамата (0.855 г; 4.88 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом К (выход 91%), указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (1.36 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.85-5.16 (br. s, 1H); 1.49 (s, 9H); 1.18-1.24 (m, 2H); 1.05-1.11 (m, 2H).

AG.ii: гидрохлорид 1-(йодэтинил)циклопропан-1-амин.

Раствор промежуточного соединения AG.i (0.6 г; 1.95 ммоль) в HCl (4 н. в диоксане; 4 мл; 16 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток растирали в Et_2O , отфильтровывали, и промывали с помощью Et_2O с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (0.354 г, выход 75%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 8.74-8.81 (br. s, 3H); 1.24-1.29 (m, 2H); 1.16-1.20 (m, 2H).

Синтез АН: трет-бутил (3-(йодэтинил)оксетан-3-ил)карбамат.

АН.i: трет-бутил (3-((триметилсилил)этинил)оксетан-3-ил)карбамат.

К раствору гидрохлорида 3-((триметилсилил)этинил)оксетан-3-амин (1.39 г; 6.75 ммоль; коммерческий) в ДХМ (34 мл) добавляли TEA (2.2 мл; 15.8 ммоль) и Woc_2O (3.09 г; 14.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Снова добавляли Woc_2O (1.3 г; 6.31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (5 мл) и добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл). Фазы разделяли и водн. слой экстрагировали два раза с помощью ДХМ (2×5 мл). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, слегка загрязненного посредством Woc_2O , в виде желтого масла (3.34 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.72-4.81 (m, 4H); 3.05 (br. s, 1H); 1.47 (s, 9H); 0.18 (s, 9H).

АН.ii: трет-бутил (3-(йодэтинил)оксетан-3-ил)карбамат.

Исходя из промежуточного соединения АН.i (сырой; 1.8 г; 6.75 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом G, стадией G.ii (колич. выход) и синтезом К (выход 92%), указанное в заголовке соединение получали в виде бежевого твердого вещества (1.61 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.94-5.10 (br. s, 1H); 4.81-4.85 (m, 2H); 4.70-4.75 (m, 2H); 1.47 (s, 9H).

Синтез AI: (1-(4-йодфенил)циклобутил)метанол.

Исходя из (1-(4-бромфенил)циклобутил)метанола (0.64 г; 2.66 ммоль, коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.iii (выход 93%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде бесцветного масла (0.71 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.64-7.67 (m, 2H); 6.89-6.92 (m, 2H); 3.73 (d, $J=5.3$ Гц, 2H); 2.26-2.32 (m, 2H); 2.19-2.27 (m, 2H); 2.03-2.13 (m, 1H); 1.84-1.93 (m, 1H).

Синтез AJ: 2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этан-1-ол.

AJ.i: этил 2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)ацетат.

Смесь бис-(пинаколато)дибора (0.97 г; 3.8 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.21 г; 0.26 ммоль) и KOAc (1.07 г; 10.9 ммоль) продували азотом в течение 15 мин и обрабатывали раствором 2-(4-бром-3-фторфенокси)ацетата (1 г; 3.61 ммоль; коммерческий) в диоксане (14.5 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением целевого соединения в виде желтого масла (0.82 г; выход 70%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.53-7.57 (m, 1H); 6.75-6.81 (m, 2H); 4.86 (s, 2H); 4.17 (q, $J=7.1$ Гц, 2H); 1.28 (s, 12H); 1.21 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 324.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{BF}$; $t_R=0.93$ мин.

AJ.ii: 2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этан-1-ол.

К охлажденному льдом этанольному (4.5 мл) раствору промежуточного соединения AJ.i (0.81 г; 2.5 ммоль) порциями добавляли NaNH_4 (0.14 г; 3.76 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч в бане с тающим льдом.

Последовательно добавляли ацетон (0.37 мл), ЭА (5 мл) и воду (10 мл) при к.т. Растворители отгоняли при пониженном давлении. К полученному в результате остатку добавляли ЭА (20 мл). Орг. фазу промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с помощью КХ (ДХМ- MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.48 г; выход 68%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.52-7.57 (m, 1H); 6.79 (dd, $J=2.3$, 8.4 Гц, 1H); 6.74 (dd, $J=2.2$, 11.5 Гц, 1H);

4.90 (t, J=5.5 Гц, 1H); 4.00-4.05 (m, 2H); 3.68-3.73 (m, 2H); 1.28 (s, 12H).

Синтез АК: ((1R,2S,3s)-3-(йодэтинил)циклопропан-1,2-диил)диметанол.

Исходя из ((1R,2S,3s)-3-этинилциклопропан-1,2-диил)диметанола (0.168 г; 0.85 ммоль; получен, как описано в WO 2013/170030) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом К (выход 28%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде желтого масла (0.06 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 4.60 (t, J=5.6 Гц, 1H); 4.55 (t, J=5.3 Гц, 1H); 3.40-3.45 (m, 3H); 3.14-3.20 (m, 1H); 1.47 (dd, J=4.8, 8.2 Гц, 1H); 1.07-1.13 (m, 1H); 0.98-1.03 (m, 1H).

Синтез AL: (4-этинил-3-фторфенил)метанол.

Исходя из (3-фтор-4-йодфенил)метанола (0.510 г; 2.0 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой С (выход 96%) и синтезом G, стадией G.ii (выход 79%), указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (0.23 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.51 (t, J=7.7 Гц, 1H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.12-7.17 (m, 1H); 5.42 (t, J=5.8 Гц, 1H); 4.53 (d, J=5.8 Гц, 2H); 4.45 (s, 1H).

Синтез AM: (S)-2-(4-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Суспензию 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (0.5 г; 2.1 ммоль; коммерческий), (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (0.6 г; 2.1 ммоль; коммерческий) и K₂CO₃ (0.58 г; 4.2 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой (40 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенные орг. слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии (0.38 г; выход 51%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.55 (m, 1H); 6.75-6.83 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.06-4.11 (m, 2H); 4.01 (m, 1H); 3.74 (dd, J=6.4, 8.4 Гц, 1H); 1.35 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.28 (s, 12H).

Синтез AN: 2,2-дифтор-2-(4-йодфенил)этан-1-ол.

AN.i: 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтан-1-ол.

К раствору этил 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетата (1.52 г, 5.45 ммоль, коммерческий) в EtOH (50 мл) порциями добавляли NaBH₄ (0.312 г, 8.24 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Добавляли 1 н. HCl (0.5 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×70 мл). Орг. слои промывали соевым раствором (70 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1.21 г, выход 94%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.70 (d, J=8.6 Гц, 2H); 7.47 (d, J=8.6 Гц, 2H); 5.65 (t, J=6.4 Гц, 1H); 3.80-3.88 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 242.13 [M+H⁺] для C₈H₇OBrF₂; t_R=0.75 мин.

AN.ii: 2,2-дифтор-2-(4-йодфенил)этан-1-ол.

Исходя из промежуточного соединения AN.i (0.5 г; 2.11 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.iii, указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (0.26 г; выход 43%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.86 (d, J=8.5 Гц, 2H); 7.31 (d, J=8.5 Гц, 2H); 5.63 (t, J=6.4 Гц, 1H); 3.79-3.86 (m, 2H).

Синтез АО: 3-йод-N,N-диметилпроп-2-ин-1-амин.

Исходя из N,N-диметилпроп-2-ин-1-амин (1 г; 12 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом К (выход 56%), указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (0.746 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3.45 (s, 2H); 2.33 (s, 6H).

Синтез AP: (1-(бромэтинил)циклопропил)метил диметилглицинат.

APA: (1-(бромэтинил)циклопропил)метанол.

К раствору соединения синтеза Q (2.4 г; 5.8 ммоль) в ТГФ (5.5 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ; 14.5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1.01 г; колич.).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 4.90 (t, J=6.0 Гц, 1H); 3.32 (d, J=6.0 Гц, 2H); 0.77-0.80 (m, 2H); 0.72-0.76 (m, 2H).

AP.ii: (1-(бромэтинил)циклопропил)метил диметилглицинат.

Исходя из промежуточного соединения AP.i (1.01 г, 5.8 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом AF (сочетание: выход 70%), указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного масла (1.07 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 3.98 (s, 2H); 3.22 (s, 2H); 2.27 (s, 6H); 0.93-0.98 (m, 2H); 0.88-0.90 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 260.0 [M+H⁺] для C₁₀H₁₄NO₂Br; t_R=0.53 мин.

Синтез AQ: (1-(бромэтинил)циклопропил)метил ди-трет-бутил фосфат.

AQ.i: ди-трет-бутил ((1-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метил)фосфат.

К раствору (1-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (13.1 г, 38.5 ммоль, получен, как описано в WO 2010/135536) в ТГФ (140 мл) при к.т. добавляли тетразол (0.45 М в MeCN; 170 мл) и ди-трет-бутил диизопропилфосфорамидит (17.2 мл; 51.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. При 0°C медленно добавляли 35% H₂O₂ (330 мл) в течение 75 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. После перемешивания в течение 1 ч при 10°C, добавляли воду (400 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл). Объединенные орг. слои собирали, промывали 10% водн. NaHSO₃ (5×100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением бесцветного масла (7.16 г; выход 35%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7.62-7.68 (m, 4H); 7.35-7.45 (m, 6H); 3.97 (d, J=5.5 Гц, 2H); 3.60 (s, 2H); 1.46 (s, 18H); 1.05 (s, 9H); 0.50-0.53 (m, 2H); 0.40-0.44 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 533.10 [M+H⁺] для C₂₉H₄₅O₅PSi; t_R=1.15 мин.

AQ.ii: ди-трет-бутил ((1-формилциклопропил)метил)фосфат.

Исходя из промежуточного соединения AQ.i (7.16 г, 13.4 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом AD, стадией AD.i (выход 94%) и синтезом Y, стадией Y.iii (выход 85%), указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного масла (3.12 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9.08 (s, 1H); 4.20 (d, J=6.7 Гц, 2H); 1.48 (s, 18H); 1.20-1.30 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 293.00 [M+H⁺] для C₁₃H₂₅O₅P; t_R=0.77 мин.

AQ.iii: ди-трет-бутил ((1-этинилциклопропил)метил)фосфат.

Суспензию промежуточного соединения AQ.ii (1 г; 3.44 ммоль) и K₂CO₃ (0.947 г; 6.85 ммоль) в MeOH (30 мл) по каплям обрабатывали диметил(1-дiazо-2-оксопропил)фосфатом (0.992 г, 5.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ (30 мл) и воде (30 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (20 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.93 г, выход 94%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3.87 (d, J=6.4 Гц, 2H); 1.90 (s, 1H); 1.49 (s, 18H); 0.98-1.01 (m, 2H); 0.88-0.91 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 289.01 [M+H⁺] для C₁₄H₂₅O₄P; t_R=0.85 мин.

AQ.iv: (1-(бромэтинил)циклопропил)метил ди-трет-бутил фосфат.

К раствору промежуточного соединения AQ.iii (0.93 г, 3.22 ммоль) и NBS (0.691 г, 3.88 ммоль) в ацетоне (13 мл) добавляли AgNO₃ (0.0586 г, 0.345 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2.25 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1.07 г, выход 91%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3.84 (d, J=6.3 Гц, 2H); 1.49 (s, 18H); 0.98-1.01 (m, 2H); 0.86-0.88 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 368.80 [M+H⁺] для C₁₄H₂₄O₄BrP; t_R=0.92 мин.

Синтез AR: трет-бутил((1-((3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-циклопропил)метокси)дифенилсилан.

К раствору 2-(2-фтор-4-йодфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0.62 г; 1.52 ммоль; коммерческий) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-бутил((1-этинилциклопропил)метокси)дифенилсилан (0.507 г; 1.52 ммоль; получен, как описано в WO 2010/135536), TEA (0.707 мл) и CuI (0.077 г). Смесь продували аргоном и добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0.212 г). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.36 г; выход 43%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7.70-7.73 (m, 4H); 7.64 (dd, J=6.5, 7.5 Гц, 1H); 7.37-7.46 (m, 6H); 7.14 (dd, J=1.2, 7.7 Гц, 1H); 7.02 (dd, J=1.1, 10.0 Гц, 1H); 3.74 (s, 2H); 1.38 (s, 12H); 1.09 (s, 9H); 0.99-1.02 (m, 2H); 0.92-0.94 (m, 2H).

Синтез AS: ((1-(бромэтинил)циклобутил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Исходя из циклобутан-1,1-диилдиметанола (3.03 г; 24.8 ммоль; коммерческий) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом Y, стадиями Y.ii (выход 98%), Y.iii (выход 86%), Y.iv (выход 93%) и Y.v (колич.), указанное в заголовке соединения получали в виде бесцветного масла (4.79 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7.70-7.74 (m, 4H); 7.40-7.48 (m, 6H); 3.67 (s, 2H); 2.18-2.29 (m, 4H); 2.00-2.08 (m, 1H); 1.86-1.95 (m, 1H); 1.11 (s, 9H).

Синтез AT: ((3-(бромэтинил)оксетан-3-ил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

AT.i: 3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)оксетан-3-карбальдегид.

Исходя из оксетан-3,3-диилдиметанола (5 г; 42.3 ммоль; коммерческий) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом Y, стадиями Y.ii (выход 95%) и Y.iii (выход 90%), указанное в заголовке соединения получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде бесцветного

масла (12.87 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 9.82 (s, 1H); 7.59-7.62 (m, 4H); 7.44-7.50 (m, 6H); 4.66 (d, $J=6.3$ Гц, 2H); 4.43 (d, $J=6.3$ Гц, 2H); 4.15 (s, 2H); 0.98 (s, 9H).

АТ.ii: ((3-(бромэтинил)оксетан-3-ил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Исходя из промежуточного соединения АТ.i (2 г; 5.64 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом АQ, стадиями АQ.iii (выход 87%) и АQ.iv (выход 98%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде бесцветного масла (0.24 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.64-7.72 (m, 4H); 7.42-7.54 (m, 6H); 4.60 (d, $J=5.9$ Гц, 2H); 4.48 (d, $J=5.9$ Гц, 2H); 3.92 (s, 2H); 1.03 (s, 9H).

Синтез АU: (((1R*,2R*)-2-(бромэтинил)-2-фторциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

АU.i: ((1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанол.

К раствору этил (1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропан-1-карбоксилата (0.5 г; 1.25 ммоль; получен, как описано в Sakagami и др., Bioorg. Med. Chem. (2008), 16(8), 4359-4366) в ТГФ (9 мл), охлажденному до -78°C , по каплям добавляли LiBH_4 (2 М в ТГФ; 2.2 мл; 4.4 ммоль). Реакционной смеси давали достичь к.т. и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Осторожно добавляли MeOH (2 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, концентрировали досуха и распределяли между водой (10 мл) и ДХМ (15 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×10 мл). Объединенные орг. слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. После концентрирования фильтра досуха указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (0.429 г; выход 96%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.66-7.72 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.89 (ddd, $J=1.6, 6.0, 11.0$ Гц, 1H); 3.80-3.83 (m, 1H); 3.70-3.78 (m, 2H); 1.74 (t, $J=6.4$ Гц, 1H); 1.24-1.33 (m, 1H); 1.05 (s, 9H); 0.79-0.88 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 358.95 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{FSi}$; $t_{\text{R}}=1.01$ мин.

АU.ii: (((1R*,2R*)-2-(бромэтинил)-2-фторциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Исходя из промежуточного соединения АU.i (2.04 г; 5.7 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом Y, стадиями Y.iii (выход 83%), Y.iv (выход 17%) и Y.v (выход 99%), указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого масла (0.351 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.66-7.70 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.84 (ddd, $J=1.6, 5.8, 11.3$ Гц, 1H); 3.71 (ddd, $J=1.1, 8.0, 11.3$ Гц, 1H); 1.56-1.64 (m, 1H); 1.14-1.20 (m, 1H); 1.06 (s, 9H); 0.98-1.04 (m, 1H).

Синтез АV: (((1R*,2R*)-2-(бромэтинил)-1-фторциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

АV.i: ((1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метил ацетат.

К раствору промежуточного соединения АU.i (1.5 г, 4.19 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли TEA (1.6 мл, 11.5 ммоль). При 0°C по каплям добавляли AsCl (0.62 мл, 8.51 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (3×40 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде желтого масла (2.18 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.66-7.71 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 4.27-4.35 (m, 2H); 3.90 (ddd, $J=1.6, 5.8, 11.0$ Гц, 1H); 3.69 (ddd, $J=1.2, 8.3, 11.0$ Гц, 1H); 2.11 (s, 3H); 1.31-1.40 (m, 1H); 1.06 (s, 9H); 0.80-0.94 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 400.98 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$; $t_{\text{R}}=1.09$ мин.

АV.ii: ((1R*,2R*)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)метил ацетат.

К раствору промежуточного соединения АV.i (2.16 г; 5.39 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ; 7 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью КХ (ДХМ-MeOH) с получением указанного в заголовке спирта в виде желтого масла (0.726 г; выход 83%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.27-4.41 (m, 2H); 3.94 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 1.51 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 0.98-1.06 (m, 2H).

АV.iii: ((1R*,2R*)-2-этинил-1-фторциклопропил)метанол.

Исходя из промежуточного соединения АV.ii (0.62 г; 3.8 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом Y, стадией Y.iii (выход 100%) и синтезом АQ, стадией АQ.iii (выход 100%), указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (0.25 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3.86 (d, $J=2.5$ Гц, 1H); 3.82 (d, $J=2.8$ Гц, 1H); 2.00 (d, $J=2.2$ Гц, 1H); 1.61 (ddt, $J=2.1, 7.1, 10.2$ Гц, 1H); 1.37 (ddt, $J=0.7, 7.0, 19.4$ Гц, 1H); 1.21 (ddd, $J=6.9, 10.2, 11.3$ Гц, 1H).

АV.iv: трет-бутил(((1R,2R)-2-этинил-1-фторциклопропил)метокси)дифенилсилан.

К раствору промежуточного соединения АV.iii (0.232 г, 2.0 ммоль) в ДХМ (4.1 мл) добавляли имидазол (0.28 г; 4.1 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли TBDPSCl (0.55 мл; 2.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли 10% водн. NaHSO_4 (6 мл) и фазы разделяли. Водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла (0.45 г; выход 63%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7.63-7.67 (m, 4H); 7.37-7.47 (m, 6H); 3.91 (m, 2H); 1.97 (d, $J=2.2$ Гц, 1H); 1.58 (m, 1H); 1.29 (m, 1H); 1.18 (m, 1H); 1.05 (s, 9H).

AV.v: (((1R*,2R*)-2-(бромэтинил)-1-фторциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Исходя из промежуточного соединения AV.iv (0.45 г; 1.28 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом AQ, стадией AQ.iv, указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (0.32 г; выход 58%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7.62-7.67 (m, 4H); 7.37-7.48 (m, 6H); 3.89 (dd, $J=1.0$, 14.3 Гц, 2H); 1.57 (m, 1H); 1.27 (m, 1H); 1.16 (m, 1H); 1.05 (s, 9H).

Синтез AW: (RS)-((4-бром-2-циклобутилбут-3-ин-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан.

AW.i: (RS)-2-циклобутил-3-гидроксипропил ацетат.

К раствору 2-циклобутилпропан-1,3-диола (4.170 г; 32 ммоль) и камфор-10-сульфоновой кислоты (0.149 г; 0.641 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли триметилортоацетат (16.3 мл, 128 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Растворитель упаривали и добавляли 50% водн. AcOH (55 мл; 480 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель упаривали и остаток растворяли в TBME (60 мл), промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO_4 и фильтровали. После концентрирования досуха указанное в заголовке соединение получали в виде желтоватого масла (5.210 г; выход 94%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.20 (dd, $J=4.0$, 11.3 Гц, 1H); 4.06 (dd, $J=6.8$, 11.3 Гц, 1H); 3.59 (dd, $J=3.8$, 11.3 Гц, 1H); 3.45 (dd, $J=6.5$, 11.3 Гц, 1H); 2.23-2.35 (m, 1H); 2.02-2.13 (m, 2H, перекрывающиеся пики); 2.09 (s, 3H); 1.86-1.97 (m, 1H); 1.73-1.85 (m, 4H).

AW.ii: (RS)-3-((трет-бутилдиметилсили)окси)-2-циклобутилпропил ацетат.

К раствору промежуточного соединения AW.i (5.210 г; 30.3 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли имидазол (4.119 г; 60.5 ммоль) и TBDMS-Cl (5.280 г; 33.3 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч добавляли воду (40 мл). Две фазы разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (7.417 г; выход 86%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.01-4.08 (m, 2H); 3.59 (dd, $J=4.0$, 10.0 Гц, 1H); 3.49 (dd, $J=6.0$, 10.0 Гц, 1H); 2.26-2.36 (m, 1H); 1.99-2.08 (m, 2H, перекрывающиеся пики); 2.05 (m, 3H); 1.83-1.93 (m, 1H); 1.71-1.83 (m, 4H); 0.87-0.92 (m, 9H); 0.02-0.05 (m, 6H).

МС (ESI, m/z): 287.09 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$; $t_R=1.10$ мин.

AW.iii: (RS)-((4-бром-2-циклобутилбут-3-ин-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан.

Исходя из промежуточного соединения AW.ii (7.4 г; 25.9 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом AE, стадией AE.iii (91% выход) и синтезом Y, стадиями Y.iii - Y.v (выход за 3 стадии 85%), указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (3.23 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3.59 (dd, $J=6.0$, 9.7 Гц, 1H); 3.52 (dd, $J=6.6$, 9.7 Гц, 1H); 2.54-2.60 (m, 1H); 2.46-2.54 (m, 1H); 1.97-2.05 (m, 2H); 1.77-1.96 (m, 4H); 0.90-0.94 (m, 9H); 0.06-0.10 (m, 6H).

Синтез AX: ((1S,2S)-2-(бромэтинил)-1-метилциклопропил)метил ацетат.

AX.i: (R,E)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-метилаллил ацетат.

К раствору (R,E)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-ола (1.4 г; 8.1 ммоль; получен, как сообщалось в Smith III и др., Tetrahedron (2009), 65(33), 6470-6488) в ТГФ (48 мл) добавляли TEA (2.8 мл; 20.1 ммоль). Затем по каплям добавляли AcCl (1.2 мл; 16.5 ммоль) в течение 10 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл).

Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью КХ (PE-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1.64 г; выход 94%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 5.48-5.51 (m, 1H); 4.79-4.84 (m, 1H); 4.44-4.52 (m, 2H); 4.07-4.11 (m, 1H); 3.55 (t, $J=8.0$ Гц, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.75 (d, $J=1.3$ Гц, 3H); 1.43 (s, 3H); 1.40 (s, 3H).

AX.ii: ((1S,2S)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-метилциклопропил)метил ацетат.

К механически перемешиваемому раствору промежуточного соединения AX.i (1.64 г; 7.65 ммоль) в толуоле (102 мл), охлажденному до -25°C, по каплям добавляли ZnEt_2 (15% в толуоле; 34.5 мл; 38.3 ммоль) в течение 20 мин, поддерживая в.т. ниже -20°C. Затем по каплям добавляли диодметан (6.5 мл; 79.9 ммоль) в течение 10 мин, поддерживая в.т. ниже -20°C. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч, затем давали медленно нагреться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (33 мл) и экстрагировали с помощью Et_2O (4×30 мл). Объединенные орг. слои промывали насыщ. водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), затем сушили над MgSO_4 и фильтровали. После упаривания фильтрата при пониженном давлении, получали желтое масло (22.4 г). Сырой продукт очищали с помощью КХ (PE-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1.4 г; выход 80%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.09 (dd, $J=5.9$, 7.9 Гц, 1H); 3.89 (d, $J=11.3$ Гц, 1H); 3.77 (d, $J=11.3$ Гц, 1H); 3.70-3.76 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.61-3.66 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 0.85-0.95 (m, 2H); 0.56 (t, $J=5.0$ Гц, 1H).

AX.iii: ((1S,2S)-2-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-1-метилциклопропил)метил ацетат.

Смесь промежуточного соединения AX.ii (1.4 г; 6.1 ммоль) в AcOH (80%; 14 мл) перемешивали при к.т. в течение 23 ч. Смесь добавляли к насыщ. водн. NaHCO₃ (100 мл; pH 6-7) и водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (3×60 мл). Объединенные орг. слои промывали водой (10 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток упаривали совместно с циклогексаном. Сырой продукт очищали с помощью КХ (ДХМ-МеОН) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1 г; выход 87%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3.89 (d, J=11.3 Гц, 1H); 3.74 (d, J=11.3 Гц, 1H); 3.68 (dd, J=3.4, 11.2 Гц, 1H); 3.57 (dd, J=7.4, 11.2 Гц, 1H); 3.33-3.39 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 0.89 (td, J=5.7, 9.0 Гц, 1H); 0.80 (dd, J=4.9, 8.8 Гц, 1H); 0.48 (t, J=5.3 Гц, 1H).

AX.iv: ((1S,2S)-2-формил-1-метилциклопропил)метил ацетат.

К раствору промежуточного соединения AX.iii (1 г; 5.3 ммоль) в ТГФ (16.5 мл), воде (3.4 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (1.6 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaIO₄ (1.48 г; 6.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали с помощью Et₂O. Водн. слой экстрагировали с помощью Et₂O (3×40 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (0.81 г; выход 98%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9.47 (d, J=4.7 Гц, 1H); 4.00 (d, J=11.4 Гц, 1H); 3.85 (d, J=11.4 Гц, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.92-1.97 (m, 1H); 1.39 (t, J=5.3 Гц, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.21 (dd, J=5.0, 8.3 Гц, 1H).

AX.v: ((1S,2S)-2-(бромэтинил)-1-метилциклопропил)метил ацетат.

Исходя из промежуточного соединения AX.iv (0.81 г; 5.19 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом P, стадиями P.i (81% выход) и P.ii (выход 62%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (PE/ТВМЕ), в виде бесцветного масла (0.6 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3.89 (d, J=11.4 Гц, 1H); 3.80 (d, J=11.4 Гц, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.39 (dd, J=5.5, 8.9 Гц, 1H); 1.27 (s, 3H); 0.94 (dd, J=4.8, 8.9 Гц, 1H); 0.65 (t, J=5.1 Гц, 1H).

Синтез AY: 1-(3-(бромэтинил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он.

AY.i: трет-бутил 3-(бромэтинил)азетидин-1-карбоксилат.

Исходя из трет-бутил 3-этинилазетидин-1-карбоксилата (0.5 г; 2.76 ммоль; получен, как описано в WO 2014/165075), и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом AQ, стадией AQ.iv, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Hex-ТВМЕ), в виде бесцветного масла (0.673 г, выход 94%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4.14 (m, 2H), 3.96 (dd, J=6.3 Гц, 8.4 Гц, 2H), 3.34 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

AY.ii: гидрохлорид 3-(бромэтинил)азетидина.

Исходя из промежуточного соединения AY.i (0.670 г, 2.7 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом AG, стадией AG.ii, указанное в заголовке соединение получали, после растирования в Et₂O, в виде не совсем белого твердого вещества (0.49 г; выход 97%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9.10-9.44 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 3.74 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 162.0 [M+H⁺] для C₅H₆NBr; t_R=0.23 мин.

AY.iii: 1-(3-(бромэтинил)азетидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он.

К раствору промежуточного соединения AY.ii (0.49 г; 2.48 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли последовательно НОВТ (0.7 г; 5.05 ммоль), TEA (1.21 мл; 8.69 ммоль), гликолевую кислоту (0.2 г; 2.63 ммоль) и EDC (0.85 г; 4.38 ммоль). Реакционную смесь разбавляли с помощью ДМФА (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 90 мин. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли между соевым раствором (20 мл) и ЭА-МеОН (9-1; 30 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА-МеОН (9-1; 4×20 мл). Орг. слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Нерт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения (0.32 г, выход 60%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 4.97 (t, J=6.1 Гц, 1H); 4.40 (t, J=8.7 Гц, 1H); 4.11 (m, 2H), 3.89 (d, J=6.0 Гц, 2H); 3.77 (dd, J=6.2, 9.0 Гц, 1H); 3.55 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 220.1 [M+H⁺] для C₇H₈NO₂Br; t_R=0.48 мин.

Синтез AZ: 3-(3-йодпроп-2-ин-1-ил)оксетан-3-ол.

Колбу, загруженную ZnBr₂ (1.08 г, 4.80 ммоль) и Mg стружкой (5.85 г), нагревали при 150°C при перемешивании в вакууме в течение 2 ч и затем охлаждали до к.т. Добавляли Et₂O (90 мл) и несколько капель 1,2-дибромэтана. Затем по каплям добавляли пропаргилбромид (9 мл; 118.78 ммоль) в Et₂O (70 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. В отдельную колбу вводили 3-оксетанон (3.15 г; 43.71 ммоль) и ТГФ (420 мл). По каплям добавляли раствор реактива Гриньяра (127 мл; 65.56 ммоль), канюлированный в градуированную капельную воронку. Раствор перемешивали при той же температуре в течение 1 ч и разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl и Hex (100 мл). Два слоя разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью Hex (100 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Исходя из полученного таким образом сырого

промежуточного соединения (4.33 г; 38.63 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом К, указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (3.01 г; выход 33%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 4.51 (d, $J=7.4$ Гц, 2H); 4.66 (d, $J=7.1$ Гц, 2H); 2.98 (s, 2H); 2.55 (s, 1H).

Синтез ВА: 4-(йодэтинил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол.

Исходя из 4-этинилтетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1.17 г; 9.33 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом К, указанный в заголовке йодид получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде желтоватого твердого вещества (1.57 г, выход 67%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 5.64 (s, 1H); 3.64-3.74 (m, 2H); 3.40-3.51 (m, 2H); 1.68-1.79 (m, 2H); 1.51-1.62 (m, 2H).

Синтез ВВ: гидрохлорид (3R,6S)-6-(бромэтинил)тетрагидро-2Н-пиран-3-амин.

Исходя из трет-бутил ((3R,6S)-6-формилтетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (3.1 г; 13.6 ммоль, получен, как описано в Surivet и др., J. Med. Chem. (2013), 56, 7396-7415) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом Р, стадией Р.і (выход 68%), Синтезом У, стадией У.в (выход 97%) и синтезом АГ, стадией АГ.іі (выход 89%), указанное в заголовке соединение получали, после окончательного растирания в диэтиловом эфире, в виде белого твердого вещества (0.353 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 8.21-8.38 (m, 3H); 4.41 (dd, $J=3.2$, 7.4 Гц, 1H); 3.97 (dd, $J=3.2$, 11.6 Гц, 1H); 3.45 (dd, $J=7.4$, 11.6 Гц, 1H); 3.17 (m, 1H); 1.98-2.08 (m, 2H); 1.55-1.72 (m, 2H).

Синтез ВС: 1-(5-этинилтиофен-2-ил)циклопропан-1-амин.

Исходя из гидрохлорида 1-(5-бромтиофен-2-ил)циклопропан-1-амин (0.299 г; 1.17 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой С (84% выход) и синтезом Н, стадией Н.іі (выход 74%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН, содержащие 1% водн. NH_4OH), в виде желтоватого масла (0.118 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.13 (d, $J=3.7$ Гц, 1H); 6.64 (d, $J=3.7$ Гц, 1H); 4.42 (s, 1H); 2.58 (s, 2H); 1.05-1.08 (m, 2H); 0.94-0.97 (m, 2H).

Синтез BD: гидрохлорид 3-(4-йодфенил)оксетан-3-амин.

BD.i: N-(3-(4-йодфенил)оксетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

BuLi (1.1 М в гексанах; 11.4 мл) по каплям добавляли к раствору 1,4-йодбензола (4.36 г) в ТГФ (50 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 1 ч, по каплям добавляли раствор 2-метил-N-оксетан-3-илиденпропан-2-сульфинамида (1.64 г; коммерческий) в ТГФ (10 мл) в течение 30 мин при -78°C . Реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. Через 1 ч, добавляли насыщ. водн. NH_4Cl и водн. слой экстрагировали с помощью ЭА. Объединенные орг. слои промывали насыщ. водн. NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (ЭА-Непт) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.751 г; выход 21%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.77 (d, $J=8.4$ Гц, 2H); 7.30 (d, $J=8.4$ Гц, 2H); 6.35 (s, 1H); 4.98 (d, $J=6.3$ Гц, 1H); 4.90-4.94 (m, 1H); 4.85-4.88 (m, 1H); 4.67 (d, $J=6.3$ Гц, 1H); 1.11 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 379.97 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{IS}$; $t_R=0.78$ мин.

BD.іі: гидрохлорид 3-(4-йодфенил)оксетан-3-амин.

К раствору промежуточного соединения BD.i (0.751 г; 1.98 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (1.06 мл). После перемешивания в течение 30 мин при к.т., твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью Нех (3 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.624 г; выход 100%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 9.14-9.30 (m, 3H); 7.82-7.90 (m, 2H); 7.34-7.40 (d, $J=8.5$ Гц, 2H); 4.80-5.00 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 299.89 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NOI}$; $t_R=0.50$ мин.

Синтез BE: (3-(4-йодфенил)оксетан-3-ил)метанол.

Исходя из (3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил)метанола (0.24 г; 0.98 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.ііі, указанный в заголовке йодид получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде не совсем белого твердого вещества (0.27 г, выход 94%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.69 (d, $J=7.1$ Гц, 2H); 6.96 (d, $J=7.1$ Гц, 2H); 5.10 (t, $J=5.6$ Гц, 1H); 4.60-4.73 (m, 4H); 3.69 (d, $J=5.3$ Гц, 2H).

Синтез BF: гидрохлорид 1-(4-йодфенил)циклопропан-1-амин.

BF.i: трет-бутил (1-(4-йодфенил)циклопропил)карбамат.

Исходя из трет-бутия (1-(4-бромфенил)циклопропил)карбамата (0.502 г; 1.61 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом R, стадией R.ііі, указанный в заголовке йодид получали в виде коричневого твердого вещества (0.53 г, выход 92%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.71 (s, 1H); 7.61 (d, $J=8.4$ Гц, 2H); 6.93 (d, $J=8.4$ Гц, 2H); 1.37 (s, 9H); 1.11 (s, 2H); 1.09 (s, 2H).

МС (ESI, m/z): 360.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{I}$; $t_R=0.94$ мин.

BF.іі: гидрохлорид 1-(4-йодфенил)циклопропан-1-амин.

Промежуточное соединение BF.i (0.347 г; 0.966 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 3 ч в рас-

творе HCl (4 М в диоксане; 3 мл). Добавляли Et₂O (5 мл) и осадок отфильтровывали, промывали эфиром (2 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0.231 г; выход 81%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 8.93 (s, 2H); 7.78 (d, J=8.4 Гц, 2H); 7.23 (d, J=8.4 Гц, 2H); 1.37-1.44 (m, 2H); 1.16-1.23 (m, 2H).

Синтез BG: цис-3-(гидроксиметил)-1-(3-йодпроп-2-ин-1-ил)циклобутан-1-ол.

BG.i: цис-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-(3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-ил)циклобутан-1-ол.

К раствору 3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклобутан-1-она (2 г; 3.54 ммоль; получен, как описано в WO 2006/063281) в сухом ТГФ (5.9 мл) при к.т. в атмосфере азота добавляли раствор триметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-1-ин-1-ил)силана (1.27 г; 5.32 ммоль; коммерческий) в сухом ТГФ (5.9 мл), а затем ZnEt₂ (15% в толуоле; 0.73 мл; 1.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Осторожно добавляли воду (10 мл), а затем водн. HCl (6 М; 0.3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×15 мл). Объединенные орг. слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (2 г; колич.).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.59-7.63 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 5.09 (s, 1H); 3.62 (d, J=6.8 Гц, 2H); 2.31 (s, 2H); 1.88-1.99 (m, 3H); 1.22-1.31 (m, 2H); 1.00 (s, 9H); 0.07 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 451.0 [M+H⁺] для C₂₇H₃₈O₂Si₂; t_R=1.14 мин.

BG.ii: цис-3-(гидроксиметил)-1-(3-йодпроп-2-ин-1-ил)циклобутан-1-ол.

Исходя из промежуточного соединения BG.i (сырой; 2 г; 1.77 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом AD, стадией AD.ii (72% выход) и синтезом K (выход 48%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Непт-ЭА), в виде желтого масла (0.4 г), которое кристаллизовалось.

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 5.06 (s, 1H); 4.45 (t, J=5.4 Гц, 1H); 3.32-3.36 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 2.48-2.52 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.98-2.04 (m, 2H); 1.88 (m, 1H); 1.64-1.70 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 266.95 [M+H⁺] для C₈H₁₁O₂I; t_R=0.52 мин.

Синтез BH: ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (1-(йодэтинил)циклопропил)карбамат.

BH.i: хлорметил (1-(йодэтинил)циклопропил)карбамат.

К раствору соединения синтеза AG (0.134 г; 0.48 ммоль) и 1,8-бис-(диметиламино)нафталина (0.321 г; 1.5 ммоль) в ДХМ (9.5 мл) добавляли хлорметилхлорформиат (0.05 мл; 0.56 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл), фазы разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Объединенные орг. слои промывали водой (5 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого масла (0.111 г; выход 77%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 5.68-5.81 (m, 2H); 5.41 (m, 1H); 1.28-1.31 (m, 2H); 1.16-1.20 (m, 2H).

BH.ii: ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (1-(йодэтинил)циклопропил)карбамат.

К раствору промежуточного соединения BH.i (0.111 г; 0.37 ммоль) в DME (5.5 мл) добавляли ди-трет-бутилфосфат тетра-н-бутиламмония (0.237 г; 0.53 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2.5 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (10 мл). Объединенные орг. слои промывали водой (2×5 мл) и соевым раствором (5 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы (0.133 г; выход 76%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3.54 (s, 1H); 3.40 (s, 2H); 1.49 (s, 18H); 1.24-1.30 (m, 2H); 1.12-1.16 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 473.9 [M+H⁺] для C₁₅H₂₅NO₆IP; t_R=0.85 мин.

Синтез BI: 2-(5-этинилтиазол-2-ил)пропан-2-ол.

Исходя из 2-(5-бромтиазол-2-ил)пропан-2-ола (0.429 г, 1.87 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой C (сочетание Соногашира, выход 76%) и синтезом H., стадией H.ii (отщепление TMS, выход 68%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Непт-EtOAc), в виде желтоватого твердого вещества (0.118 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7.91 (s, 1H); 6.15 (s, 1H); 4.68 (s, 1H); 1.48 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 168.00 [M+H⁺] для C₈H₉NOS; t_R=0.62 мин.

Синтез BJ: ((1R,2R)-2-(бромэтинил)-1-фторциклопропил)метил бензоат и ((1S,2S)-2-(бромэтинил)-1-фторциклопропил)метил бензоат.

BJ.i: ((1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метил бензоат.

К раствору промежуточного соединения AU.i (5.51 г, 15.4 ммоль) в ТГФ (93 мл) добавляли ТЕА (6 мл; 43.1 ммоль). По каплям добавляли бензоилхлорид (3.6 мл; 30.7 ммоль) в течение 2 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч перед тем, как выливали в воду (75 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (3×50 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Непт-ЭА) с получением указанного в заголовке со-

единения в виде бесцветного масла (6.49 г; выход 91%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8.09-8.12 (m, 2H); 7.67-7.70 (m, 4H); 7.56 (m, 1H); 7.40-7.44 (m, 4H); 7.35-7.38 (m, 4H); 4.62 (m, 1H); 4.51 (ddd, $J=1.1, 13.0, 23.8$ Гц, 1H); 3.93 (ddd, $J=1.5, 5.6, 11.0$ Гц, 1H); 3.70 (ddd, $J=1.1, 8.4, 10.9$ Гц, 1H); 1.46 (m, 1H); 1.30 (m, 1H); 1.02 (s, 7H); 0.97 (m, 1H); 0.84-0.91 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 463.07 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{FSi}$; $t_{\text{R}}=1.14$ мин.

ВJ.ii: ((1R,2R)-2-(2,2-дибромвинил)-1-фторциклопропил)метил бензоат и ((1S,2S)-2-(2,2-дибромвинил)-1-фторциклопропил)метил бензоат.

Исходя из промежуточного соединения ВJ.i (6.49 г; 14 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с синтезом AP, стадией AP.i (выход 89%), Синтезом Y, стадиями Y.iii (выход 84%) и Y.iv (добавление 2 экв. ТЕА, выход 96%), получали смесь энантиомеров (2.71 г). После разделения с помощью хиральной преп-ЖХВД (метод C) (Hept-EtOH 3-7; скорость потока: 16 мл/мин, УФ-детектирование на 224 нм), указанные в заголовке энантиомеры (абсолютная стереохимия которых не была установлена) получали в виде белого твердого вещества (1.25 г каждого); их соответствующие значения времени удержания (измеренные в тех же условиях, что и условия аналитической ЖХ-МС, за исключением того, что скорость потока была 0.8 мл/мин) составляли 5.3 и 7.0 мин.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.99-8.01 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 7.54-7.58 (m, 2H); 6.38 (dd, $J=1.4, 8.9$ Гц, 1H); 4.57-4.75 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 1.48-1.55 (m, 2H).

Синтез BK: трет-бутил 3-гидрокси-3-(4-йодфенил)азетидин-1-карбоксилат.

Исходя из трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (1 г; 5.84 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом BD, стадией BD.i, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Hept-ЭА), в виде белого твердого вещества (1.29 г; выход 69%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.74 (d, $J=8.5$ Гц, 2H); 7.31 (d, $J=8.5$ Гц, 2H); 6.42 (s, 1H); 3.94-4.08 (m, 4H); 1.41 (s, 9H).

Синтез BL: 3-(4-йодфенил)азетидин-3-ол трифторацетат.

К раствору соединения синтеза BK (0.1 г, 0.26 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФУ (1.2 мл). После перемешивания при к.т. в течение 15 мин, смесь концентрировали досуха и остаток растирали в смеси ДХМ-Et₂O. После сушки, указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (0.108 г; колич.).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.81 (d, $J=8.5$ Гц, 2H); 7.37 (d, $J=8.5$ Гц, 2H); 6.76 (br. s, 1H); 4.31 (d, $J=11.4$ Гц, 2H); 4.06 (d, $J=11.4$ Гц, 2H).

МС (ESI, m/z): 275.88 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NOI}$; $t_{\text{R}}=0.48$ мин.

Синтез BM: 4-(4-йодфенил)пиперидин-4-ол.

Исходя из трет-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилата (0.226 г; 11 ммоль; коммерческий) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом BD, стадией BD.i (77% выход) и синтезом BL (выход 54%), указанное в заголовке соединение получали, после выделения продукта с использованием основания и очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН, содержащие 1% водн. NH_4OH), в виде желтоватого твердого вещества (0.127 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.74 (d, $J=8.5$ Гц, 2H); 7.31 (d, $J=8.5$ Гц, 2H); 6.42 (s, 1H); 3.94-4.08 (m, 4H); 1.41 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 375.8 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{I}$; $t_{\text{R}}=0.87$ мин.

Синтез BN: N-(3-бромпроп-2-ин-1-ил)метансульфонамид.

Исходя из N-(проп-2-ин-1-ил)метансульфонамида (1.52 г; 11.4 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом G, стадией G.iv (выход 71%), указанное в заголовке соединение получали после очистки с помощью КХ (ДХМ-TBME), в виде желтоватого твердого вещества (1.71 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 7.58 (t, $J=6.0$ Гц, 1H); 3.87 (d, $J=6.1$ Гц, 2H); 2.95 (s, 3H).

Сравнительные примеры

Сравнительный пример 1: (RS)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

RE1.i: (RS)-4-(6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза D (0.06 г; 0.119 ммоль) и 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ола (0.05 г; 0.179 ммоль), и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой A, указанное в заголовке соединение, слегка загрязненное посредством OPPh_3 , получали в виде бесцветного масла (0.037 г; выход 57%).

МС (ESI, m/z): 548.07 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{K}_3\text{O}_8\text{S}$; $t_{\text{R}}=0.70$ мин.

RE1.ii: (RS)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из промежуточного соединения RE1.i (0.037 г; 0.02 ммоль) и используя методику D, указанное в заголовке соединение получали в виде желтоватой пены (0.008 г; выход 25%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.63-7.73 (m, 2H); 7.51-7.63 (m, 3H); 6.55 (s, 1H); 6.28 (s, 1H); 4.76 (d, $J=6.45$ Гц, 2H); 4.69 (d, $J=6.45$ Гц, 2H); 4.48 (s, 2H); 3.45-3.58 (m, 1H); 3.34-3.44 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.56-2.66 (m,

1H); 1.93-2.04 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 464.0 [M+H⁺] для C₂₁H₂₅N₃O₇S; t_R=0.80 мин.

Сравнительный пример 2: (RS)-4-(6-((4-(2-этоксипропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза G (0.13 г; 0.31 ммоль) и 2-(4-йодфенил)пропан-2-ола (0.121 г; 0.46 ммоль; получен, как описано в JP 2008001635 A) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 51%) и методикой D (выход 42%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.033 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10.83-11.07 (br. s, 1H); 9.03-9.33 (br. s, 1H); 7.30-7.57 (m, 5H); 6.24-6.29 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.33-3.56 (m, 2H); 3.15 (q, J=6.9 Гц, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.55-2.65 (m, 1H); 1.90-2.04 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.44 (s, 6H); 1.08 (t, J=6.9 Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 501.90 [M+H⁺] для C₂₅H₃₁N₃O₆S; t_R=0.79 мин.

Сравнительный пример 3: (RS)-4-(6-((2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из (4-этинилфенил)-2-фторметанола (0.054 г; 0.36 ммоль; получен в соответствии с WO 2011/021209) и соединения синтеза F (0.16 г; 0.3 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой F (80% выход) и методикой B (выход 60%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения в воде и растирания в ДХМ, в виде белого твердого вещества (0.066 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10.89-10.98 (br. s, 1H); 9.12-9.21 (br. s, 1H); 7.45-7.57 (m, 2H); 7.14-7.27 (m, 2H); 6.27-6.31 (m, 1H); 5.38 (t, J=5.8 Гц, 1H); 4.53 (d, J=5.8 Гц, 2H); 4.46 (s, 2H); 3.35-3.58 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.54-2.69 (m, 1H); 1.91-2.06 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 463.97 [M+H⁺] для C₂₁H₂₂N₃O₆FS; t_R=0.68 мин.

Сравнительный пример 4: (RS)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

RE4.i: (RS)-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Смесь Pd₂(dba)₃ (0.055 г; 0.06 ммоль) и PCy₃ (0.04 г; 0.144 ммоль) в дегазированном диоксане (4 мл) предварительно смешивали при 90°C в течение 5 мин. К смеси добавляли соединение синтеза F (0.315 г; 0.6 ммоль), соединение синтеза I (0.122 г; 0.6 ммоль) и дегазированный 1 М раствор K₃PO₄ (0.9 мл). Смесь дегазировали и нагревали при 90°C в течение 1.5 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью КХ (ДХМ-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.039 г; выход 12%).

МС (ESI, m/z): 557.9 [M+H⁺] для C₂₈H₃₅N₃O₇S; t_R=0.81 мин.

RE4.ii: (RS)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из промежуточного соединения RE4.i (0.038 г; 0.068 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой B, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-MeOH), в виде белого твердого вещества (0.005 г; выход 15%).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10.84-11.05 (br. s, 1H); 9.07-9.27 (br. s, 1H); 7.59-7.69 (m, 3H); 7.34 (d, J=7.9 Гц, 2H); 6.52-6.59 (m, 1H); 5.41-5.45 (br. s, 1H); 4.48 (s, 2H); 3.35-3.58 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.55-2.68 (m, 1H); 1.91-2.07 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.47 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 473.96 [M+H⁺] для C₂₃H₂₇N₃O₆S; t_R=0.70 мин.

Сравнительный пример 5: (RS)-N-гидрокси-4-(6-(5-гидрокси-5-метилгекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза G (0.2 г; 0.472 ммоль) и 4-йод-2-метилбут-3-ин-2-ола (0.119 г; 0.567 ммоль; получен, как описано в Rajender Reddy и др., Tetrahedron Lett. (2010), 51, 2170-2173), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 100%) и методикой B (выход 21%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.041 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10.87-10.98 (br. s, 1H); 9.17 (br. s, 1H); 7.57 (s, 1H); 6.26 (s, 1H); 5.60 (s, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.44-3.52 (m, 1H); 3.34-3.42 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.54-2.65 (m, 1H); 1.91-1.99 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.41 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 421.93 [M+H⁺] для C₁₉H₂₃N₃O₆S; t_R=0.66 мин.

Сравнительный пример 6: (RS)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза G (0.2 г; 0.472 ммоль) и 1-(4-йодбензил)-4-метилпиперазина (0.179 г; 0.567 ммоль; получен, как описано в Chai и др., Chemistry - A European Journal (2011), 17, 10820-10824), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 84%) и методикой B (выход 44%), указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (0.093 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 10.75-11.10 (br. s, 1H); 9.06-9.35 (br. s, 1H); 7.45 (d, J=8.1 Гц, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.31 (d, J=8.1 Гц, 2H); 6.26 (s, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.47-3.53 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.46 (перекры-

вающиеся пики, s, 2H); 3.34-3.42 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.50-2.62 (m, 1H); 2.24-2.43 (m, 8H); 2.14 (s, 3H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 527.97 [M+H⁺] для C₂₆H₃₃N₅O₅S; t_R=0.52 мин.

Сравнительный пример 7: (RS)-N-гидрокси-4-(6-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза D (0.3 г; 0.636 ммоль) и (RS)-4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (0.233 г; 0.668 ммоль; получен в соответствии с EP 2418203 A1), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 19%) и методикой В (выход 46%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.0247 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.77-11.05 (br. s, 1H); 9.05-9.22 (br. s, 1H); 7.55 (d, J=8.7 Гц, 2H); 7.48 (s, 1H); 6.91 (d, J=8.7 Гц, 2H); 6.47 (s, 1H); 4.86 (t, J=5.2 Гц, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.98 (t, J=5.2 Гц, 2H); 3.71 (q, J=5.2 Гц, 2H); 3.46-3.54 (m, 1H); 3.30-3.40 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.50-2.60 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.93-2.00 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 451.92 [M+H⁺] для C₂₀H₂₅N₃O₇S; t_R=0.60 мин.

Сравнительный пример 8: (RS)-N-гидрокси-4-(6-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза D (0.2 г; 0.418 ммоль) и 2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0.14 г; 0.502 ммоль; получен в соответствии с US 2007/287708 A1), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 38%) и методикой В (выход 27%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.019 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.90-11.06 (br. s, 1H); 9.14-9.29 (br. s, 1H); 7.56 (d, J=8.6 Гц, 2H); 7.49 (s, 1H); 6.92 (d, J=8.7 Гц, 2H); 6.48 (s, 1H); 4.47 (s, 2H); 4.08-4.12 (m, 2H); 3.63-3.69 (m, 2H); 3.47-3.56 (m, 1H); 3.36-3.43 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 2.56-2.66 (m, 1H); 1.94-2.03 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 465.85 [M+H⁺] для C₂₁H₂₇N₃O₇S; t_R=0.69 мин.

Сравнительный пример 9: (RS)-4-(6-(2-фтор-4-метилфенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза D (0.2 г; 0.418 ммоль) и (2-фтор-4-метилфенил)бороновой кислоты (0.064 г; 0.42 ммоль; коммерческая), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 51%) и методикой В (выход 32%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Нерт-ЭА), в виде белого твердого вещества (0.027 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.95 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 7.61 (t, J=8.2 Гц, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.07 (d, J=12.6 Гц, 1H); 7.03 (dd, J=0.7, 7.9 Гц, 1H); 6.54 (s, 1H); 4.48 (s, 2H); 3.48-3.55 (m, 1H); 3.36-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.58-2.65 (m, 1H); 2.31 (s, 3H); 1.95-2.02 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 423.95 [M+H⁺] для C₁₉H₂₂N₃O₅FS; t_R=0.75 мин.

Сравнительный пример 10: (RS)-4-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза D (0.2 г; 0.418 ммоль) и (3-фтор-4-изопропоксифенил)бороновой кислоты (0.084 г; 0.42 ммоль; коммерческая), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (29% выход) и методикой В (выход 43%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Нерт-ЭА), в виде белого твердого вещества (0.025 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.95 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.51 (d, J=12.9 Гц, 1H); 7.38 (d, J=8.5 Гц, 1H); 7.13 (m, 1H); 6.51 (s, 1H); 4.57-4.63 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.46-3.53 (m, 1H); 3.34-3.41 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 1.94-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.28 (m, 6H).

МС (ESI, m/z): 467.98 [M+H⁺] для C₂₁H₂₆N₃O₆FS; t_R=0.78 мин.

Примеры соединений в соответствии с изобретением

Пример 1: (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

1.i: (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.78 г; 1.63 ммоль) и 2-фтор-4-метоксифенилбороновой кислоты (0.3 г; 1.8 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой А, указанное в заголовке соединение получали в виде желтоватой пены (0.4 г, выход 48%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ: 11.39 (перекрывающиеся пики, br. s, 0.5H); 11.34 (перекрывающиеся пики, br. s, 0.5H); 7.62 (t, J=8.4 Гц, 1H); 7.36 (d, J=6.7 Гц, 1H); 6.88 (dd, J=2.4, 13.3 Гц, 1H); 6.81 (dd, J=2.4, 8.4 Гц, 1H); 6.50 (s, 1H); 4.85-4.88 (m, 0.5H); 4.39-4.52 (m, 2.5H); 3.99-4.05 (m, 0.5H); 3.88-3.97 (m, 0.5H); 3.78 (s, 3H); 3.36-3.58 (m, 3H); 3.07 (s, 1.5H); 3.04 (s, 1.5H); 2.54-2.71 (m, 1H); 1.92-2.03 (m, 1H); 1.60-1.68 (m, 2H); 1.58 (s, 1.5H); 1.56 (s, 1.5H); 1.33-1.54 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 523.97 [M+H⁺] для C₂₄H₃₀N₃O₇FS; t_R=0.85 мин.

1.ii: (R)-4-(6-(2-(фтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1, 2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-

2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из промежуточного соединения 1.i (0.44 г; 0.84 ммоль) и используя методику В, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН), в виде белого твердого вещества (0.23 г; выход 63%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.81-11.05 (br. s, 1H); 9.14-9.23 (br. s, 1H); 7.63 (t, $J=8.8$ Гц, 1H); 7.36-7.39 (m, 1H); 6.88 (dd, $J=2.4, 13.3$ Гц, 1H); 6.81 (dd, $J=2.4, 8.5$ Гц, 1H); 6.49-6.51 (m, 1H); 4.48 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.47-3.54 (m, 1H); 3.35-3.42 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.62 (m, 1H); 1.94-2.02 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 439.93 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$; $t_R=0.73$ мин.

Пример 2: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

2.i: (RS)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза G (0.13 г; 0.31 ммоль) и соединения синтеза J (0.127 г; 0.46 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е и методикой D, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.038 г; выход 45%).

МС (ESI, m/z): 488.00 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R=0.64$ мин.

2.ii: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Промежуточное соединение 2.i (0.032 г) отделяли с помощью полупрепаративной хиральной ЖХВД, метод D (Нерт-ЕтОН-ТФУ 3-7-0.01; скорость потока: 16 мл/мин; УФ-детектирование на 210 нм); соответствующие значения времени удержания (скорость потока: 0.8 мл/мин) составляли 8.14 и 11.41 мин. Указанный в заголовке (R)-энантиомер, идентифицированный в качестве соединения, элюирующегося вторым, получали в виде желтого твердого вещества (0.007 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.90-10.96 (br. s, 1H); 9.14-9.20 (br. s, 1H); 7.63 (d, $J=8.3$ Гц, 2H); 7.52 (d, $J=8.3$ Гц, 2H); 7.46 (s, 1H); 6.42 (s, 1H); 6.28 (s, 1H); 4.77 (d, $J=6.5$ Гц, 2H); 4.67 (d, $J=6.5$ Гц, 2H); 4.46 (s, 2H); 3.37-3.56 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.58-2.65 (m, 1H); 1.89-2.04 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 488.00 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R=0.64$ мин.

Пример 3: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

3.i: (RS)-N-гидрокси-4-(6-((4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза F (0.2 г; 0.381 ммоль) и 4-этинилбензилового спирта (0.06 г; 0.457 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 48%) и методикой F (выход 69%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.056 г).

МС (ESI, m/z): 445.98 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R=0.65$ мин.

3.ii: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Промежуточное соединение 3.i (0.05 г) отделяли с помощью полупрепаративной хиральной ЖХВД, метод D (Нерт-ЕтОН-ТФУ: 1-9-0.01; скорость потока: 16 мл/мин; УФ-детектирование на 287 нм); соответствующие значения времени удержания (скорость потока: 0.8 мл/мин) составляли 6.34 и 8.48 мин. Указанный в заголовке (R)-энантиомер, идентифицированный в качестве соединения, элюирующегося вторым, получали в виде желтого твердого вещества (0.01 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.73-11.11 (br. s, 1H); 9.05-9.34 (br. s, 1H); 7.41-7.47 (m, 3H); 7.34 (d, $J=8.2$ Гц, 2H); 6.25-6.28 (m, 1H); 5.25 (t, $J=5.8$ Гц, 1H); 4.51 (d, $J=5.7$ Гц, 2H); 4.43-4.48 (m, 2H); 3.37-3.56 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.55-2.66 (m, 1H); 1.90-2.04 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 445.98 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R=0.65$ мин.

Пример 4: (R)-N-гидрокси-4-(6-((3-гидроксиоксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза H (0.285 г; 0.586 ммоль) и соединения синтеза K (0.143 г; 0.64 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой G (выход 51%) и методикой В (выход 37%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.048 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.87-11.00 (br. s, 1H); 9.12-9.21 (br. s, 1H); 7.61-7.64 (m, 1H); 6.69-6.72 (m, 1H); 6.28-6.31 (m, 1H); 4.69 (d, $J=6.4$ Гц, 2H); 4.54 (d, $J=6.4$ Гц, 2H); 4.42-4.46 (m, 2H); 3.33-3.54 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.50-2.75 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 2.32-2.50 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.87-2.04 (m, 1H); 1.52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 435.86 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R=0.60$ мин.

Пример 5: (R)-N-гидрокси-4-(6-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.097 г; 0.229 ммоль) и энантиомера, элюирующегося первым, Синтеза L (0.07 г; 0.255 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 93%) и методикой В (выход 22%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.023 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.77-11.06 (br. s, 1H); 9.08-9.28 (br. s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.35 (d, J=7.9 Гц, 2H); 7.08 (d, J=7.9 Гц, 2H); 6.25 (s, 1H); 4.63 (t, J=5.6 Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.42-3.53 (m, 2H); 3.30-3.42 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.54-2.65 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.77-1.83 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.24-1.35 (m, 1H); 0.83-0.93 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 485.92 [M+H⁺] для C₂₄H₂₇N₃O₆S; t_R=0.71 мин.

Пример 6: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.118 г; 0.279 ммоль) и энантиомера, элюирующегося вторым, Синтеза L (0.083 г; 0.301 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 99%) и методикой В (выход 21%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.027 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.60-11.21 (br. s, 1H); 9.00-9.36 (br. s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.34 (d, J=7.9 Гц, 2H); 7.08 (d, J=7.9 Гц, 2H); 6.25 (s, 1H); 4.60-4.67 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.42-3.53 (m, 2H); 3.30-3.42 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.50-2.63 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.92-2.01 (m, 1H); 1.77-1.84 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.24-1.35 (m, 1H); 0.83-0.93 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 485.91 [M+H⁺] для C₂₄H₂₇N₃O₆S; t_R=0.71 мин.

Пример 7: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Е (0.15 г; 0.286 ммоль) и соединения синтеза М (0.054 г; 0.314 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой F (выход 55%) и методикой В (выход 63%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.049 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.86-11.07 (br. s, 1H); 9.05-9.23 (br. s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.38 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.30 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.25 (s, 1H); 4.71 (t, J=5.6 Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.54 (d, J=5.6 Гц, 2H); 3.45-3.52 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.34-3.42 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.55-2.62 (m, 1H); 1.93-2.00 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 0.85-0.88 (m, 2H); 0.74-0.78 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 485.94 [M+H⁺] для C₂₄H₂₇N₃O₆S; t_R=0.72 мин.

Пример 8: формиат (R)-4-(6-((4-(1-(аминометил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Е (0.15 г; 0.286 ммоль) и соединения синтеза N (0.1 г; 0.58 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой F (выход 45%) и методикой В (выход 36%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.023 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 8.73-9.53 (br. s, 1H); 7.41-7.47 (m, 3H); 7.35 (d, J=8.0 Гц, 2H); 6.25 (s, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.45-3.54 (m, 1H); 3.30-3.43 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.95 (s, 2H); 2.50-2.62 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.93-0.97 (m, 2H); 0.83-0.87 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 485.00 [M+H⁺] для C₂₄H₂₈N₄O₅S; t_R=0.59 мин.

Пример 9: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Е (0.15 г; 0.286 ммоль) и соединения синтеза О (0.055 г; 0.31 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой F (выход 99%) и методикой В (выход 27%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.037 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.85-11.03 (br. s, 1H); 9.11-9.23 (br. s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.36-7.42 (m, 4H); 6.26 (s, 1H); 4.70 (t, J=5.3 Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.46-3.53 (m, 1H); 3.41 (d, J=5.3 Гц, 2H); 3.30-3.41 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.61 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.93-2.00 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.22 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 487.98 [M+H⁺] для C₂₄H₂₉N₃O₆S; t_R=0.74 мин.

Пример 10: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.235 г; 0.556 ммоль) и 2-(4-йодфенил)пропан-2-ола (0.16 г; 0.61 ммоль, получен, как описано в JP 2008001635 A1), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 47%) и методикой В (выход 61%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.076 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.88-11.05 (br. s, 1H); 9.08-9.25 (br. s, 1H); 7.46-7.50 (m, 2H); 7.45 (d, J=1.2 Гц, 1H); 7.40-7.43 (m, 2H); 6.26 (d, J=1.2 Гц, 1H); 5.09 (s, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.46-3.53 (m, 1H); 3.35-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.56-2.61 (m, 1H); 1.93-2.00 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.42 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 473.99 [M+H⁺] для C₂₃H₂₇N₃O₆S; t_R=0.70 мин.

Пример 11: (R)-4-(6-((S)-5,6-дигидроксигекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.128 г; 0.302 ммоль) и (S)-4-йодбут-3-ин-1,2-диола (0.09 г; 0.423 ммоль; получен, как описано в Wang и др., J. Org. Chem. (2001), 66, 2146-2148), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой G (выход 27%) и методикой D (выход 30%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.01 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 8.66-9.87 (br. s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 6.28 (d, J=1.2 Гц 1H); 5.55-5.81 (br.s, 1H); 4.91-5.17 (br.s, 1H); 4.43 (s, 2H); 4.31 (t, J=6.1 Гц, 1H); 3.45-3.52 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.44 (d, J=6.1 Гц, 2H); 3.40-3.45 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.54-2.62 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.93-1.99 (m, 1H); 1.52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 423.90 [M+H⁺] для C₁₈H₂₁N₃O₇S; t_R=0.53 мин.

Пример 12: (R)-N-гидрокси-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

12.i: ((1S,2S)-2-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил ацетат.

CuCl (0.01 г; 0.1 ммоль) добавляли к раствору nBuNH₂ (30% в воде; 0.3 г в 0.7 мл) при к.т. Добавляли NH₂OH.HCl (0.099 г; 1.42 ммоль). Добавляли соединение синтеза Н (0.4 г; 0.95 ммоль) и раствор тотчас же охлаждали льдом. Одной порцией добавляли соединение с конфигурацией (1S,2S) синтеза Р (0.308 г; 1.42 ммоль) в Et₂O (0.5 мл). Реакцию проводили при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (4×60 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью КХ (ДХМ-МеОН) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (0.252 г; выход 56%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.89-10.98 (br. s, 1H); 9.14-9.21 (br. s, 1H); 7.53 (s, 1H); 6.23-6.24 (m, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.93-3.99 (m, 1H); 3.78-3.85 (m, 1H); 3.44-3.52 (m, 1H); 3.34-3.42 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.54-2.62 (m, 1H); 2.03 (s, 3H); 1.91-2.00 (m, 1H); 1.57-1.63 (m, 1H); 1.53-1.57 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 0.99-1.04 (m, 1H); 0.91-0.97 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 475.99 [M+H⁺] для C₂₂H₂₅N₃O₇S; t_R=0.76 мин.

12.ii: (R)-N-гидрокси-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

К раствору промежуточного соединения 12.i (0.252 г; 0.53 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли K₂CO₃ (0.146 г; 1.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли воду (1 мл) и реакционную смесь непосредственно очищали с помощью преп-ЖХВД (метод 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0.085 г; выход 37%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.84-11.05 (br. s, 1H); 9.02-9.20 (br. s, 1H); 7.52 (s, 1H); 6.24 (d, J=1.1 Гц, 1H); 4.69 (t, J=5.8 Гц, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.43-3.51 (m, 1H); 3.37-3.43 (m, 2H); 3.21-3.27 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.55-2.63 (m, 1H); 1.92-1.99 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.35-1.43 (m, 2H); 0.87-0.91 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 0.81-0.87 (перекрывающиеся пики, m, 1H).

МС (ESI, m/z): 433.95 [M+H⁺] для C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R=0.66 мин.

Пример 13: (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-((R)-1-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.203 г; 0.479 ммоль) и (R)-1-(4-йодфенил)этан-1-ола (0.131 г, 0.527 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 50%) и методикой В (выход 65%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.06 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.72-11.03 (br. s, 1H); 9.07-9.23 (br. s, 1H); 7.44 (d, J=5.4 Гц, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.36 (d, J=5.4 Гц, 2H); 6.27 (s, 1H); 5.23 (d, J=4.1 Гц, 1H); 4.73 (q, J=6.4 Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.46-3.54 (m, 1H); 3.30-3.36 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.50-2.62 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.93-2.00 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.31 (d, J=6.4 Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 459.97 [M+H⁺] для C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R=0.68 мин.

Пример 14: (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-((S)-1-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.16 г; 0.378 ммоль) и (S)-1-(4-йодфенил)этан-1-ола (0.103 г; 0.416 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 25%) и методикой В (выход 17%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.006 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.20-11.60 (br. s, 1H); 8.94-9.73 (br. s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.43 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.36 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.26 (d, J=1.0 Гц, 1H); 5.22-5.57 (m, 1H); 4.70-4.76 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.46-3.54 (m, 1H); 3.30-3.43 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.65 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.53 (s,

3H); 1.31 (d, J=6.5 Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 460.00 [M+H⁺] для C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R=0.68 мин.

Пример 15: (R)-N-гидрокси-4-(6-((1-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

15.i: (2R)-4-(6-((1-(((трет-бутилдифенилсил)окси)метил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.2 г; 0.472 ммоль) и соединения синтеза Q (0.205 г; 0.495 ммоль; коммерческий), и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Hept-ЭА), в виде белой пены (0.118 г; выход 33%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ: 11.34-11.40 (br. s, 0.5H); 11.29-11.34 (br. s, 0.5H); 7.63-7.67 (m, 4H); 7.53-7.55 (m, 1H); 7.42-7.50 (m, 6H); 6.24-6.27 (m, 1H); 4.83-4.86 (m, 0.5H); 4.36-4.47 (m, 2.5H); 3.97-4.05 (m, 0.5H); 3.89-3.96 (m, 0.5H); 3.62 (s, 2H); 3.37-3.57 (m, 3H); 3.07 (s, 1.5H); 3.04 (s, 1.5H); 2.54-2.62 (m, 1H); 1.90-1.99 (m, 1H); 1.59-1.66 (m, 2H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.42-1.52 (перекрывающиеся пики, m, 4H); 1.03 (s, 9H); 0.94-0.99 (m, 2H); 0.83-0.88 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 382.99 [M+H⁺] для C₄₁H₄₉N₃O₇SSi; t_R=1.11 мин.

15.ii: (2R)-4-(6-((1-(Гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-N-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

К раствору промежуточного соединения 15.i (0.066 г; 0.0873 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли TBAF 1 M (0.175 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли ДХМ (20 мл) и воду (20 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью ЭА (2×20 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0.035 г; выход 77%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (смесь стереоизомеров) δ: 11.34-11.39 (br. s; 0.5H); 11.29-11.34 (br.s; 0.5H); 7.52 (s, 0.5H); 7.53 (s, 0.5H); 6.22-6.25 (m, 1H); 5.00 (t, J=6.0 Гц 1H); 4.84-4.87 (m, 0.5H); 4.36-4.49 (m, 2.5H); 3.98-4.07 (m, 0.5H); 3.90-3.97 (m, 0.5H); 3.46-3.56 (m, 1.5H); 3.38-3.45 (перекрывающиеся пики, m, 1.5H); 3.37 (d, J=6.0 Гц, 2H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.53-2.64 (m, 1H); 1.93-2.02 (m, 1H); 1.60-1.68 (m, 2H); 1.56 (s, 1.5H); 1.55 (s, 1.5H); 1.43-1.53 (перекрывающиеся пики, m, 4H); 0.87-0.91 (m, 2H); 0.81-0.86 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 517.86 [M+H⁺] для C₂₅H₃₁N₃O₇S; t_R=0.78 мин.

15.iii: (R)-N-гидрокси-4-(6-((1-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из промежуточного соединения 15.ii (0.035 г; 0.066 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой D, указанное в заголовке соединение получали, после осаждения в воде, в виде белого твердого вещества (0.013 г, выход 46%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.87-10.97 (br. s, 1H); 9.14-9.20 (br. s, 1H); 7.53 (s, 1H); 6.24 (d, J=1.1 Гц, 1H); 5.00 (t, J=6.1 Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.45-3.51 (m, 1H); 3.38 (перекрывающиеся пики, d, J=6.1 Гц, 2H); 3.36-3.41 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.54-2.63 (m, 1H); 1.92-2.00 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 0.88-0.91 (m, 2H); 0.83-0.87 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 433.98 [M+H⁺] для C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R=0.66 мин.

Пример 16: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.194 г; 0.457 ммоль) и 2-(4-йодфенил)этанола (0.125 г; 0.503 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 49%) и методикой B (выход 61%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.063 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.81-11.08 (br. s, 1H); 9.11-9.27 (br. s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.39 (d, J=8.1 Гц, 2H); 7.24 (d, J=8.1 Гц, 2H); 6.26 (s, 1H); 4.66 (t, J=5.2 Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.58-3.63 (m, 2H); 3.46-3.53 (m, 1H); 3.36-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.73 (t, J=6.9 Гц, 2H); 2.56-2.62 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 459.98 [M+H⁺] для C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R=0.67 мин.

Пример 17: (R)-4-(6-((R)-1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.194 г; 0.457 ммоль) и (R)-1-(4-йодфенил)-1,2-этандиола (0.133 г; 0.503 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 72%) и методикой B (выход 52%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде светло-коричневого твердого вещества (0.081 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.84-11.04 (br. s, 1H); 9.14-9.23 (br. s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.42 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.36 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.27 (s, 1H); 5.32 (d, J=4.3 Гц, 1H); 4.74 (t, J=5.9 Гц, 1H); 4.52-4.58 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.46-3.53 (m, 1H); 3.35-3.46 (m, 3H); 3.07 (s, 3H); 2.56-2.62 (m, 1H); 1.94-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 475.99 [M+H⁺] для C₂₂H₂₅N₃O₇S; t_R=0.58 мин.

Пример 18: (R)-4-(6-((4-((S)-1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.194 г; 0.457 ммоль) и (S)-1-(4-йодфенил)-1,2-этандиола (0.133 г; 0.503 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 69%) и методикой В (выход 50%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде светло-коричневого твердого вещества (0.074 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.93 (br. s, 1H); 9.15-9.22 (br. s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.42 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.36 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.27 (s, 1H); 5.32 (d, J=4.3 Гц, 1H); 4.74 (t, J=5.9 Гц, 1H); 4.53-4.58 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.46-3.53 (m, 1H); 3.35-3.46 (m, 3H); 3.07 (s, 3H); 2.56-2.62 (m, 1H); 1.94-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 475.99 [M+H⁺] для C₂₂H₂₅N₃O₇S; t_R=0.58 мин.

Пример 19: (R)-4-(6-((2-фтор-4-(1-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.183 г; 0.432 ммоль) и соединения синтеза R (0.139 г; 0.475 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 46%) и методикой В (выход 58%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.058 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.89-10.99 (br. s, 1H); 9.14-9.20 (br. s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.44 (t, J=8.1 Гц, 1H); 7.19 (dd, J=1.7, 11.4 Гц, 1H); 7.12 (dd, J=1.7, 11.4 Гц, 1H); 6.28 (s, 1H); 4.78 (t, J=5.6 Гц, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.55 (d, J=5.6 Гц, 2H); 3.45-3.53 (m, 1H); 3.36-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.64 (m, 1H); 1.93-2.00 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.88-0.91 (m, 2H); 0.81-0.84 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 503.99 [M+H⁺] для C₂₄H₂₆N₃O₆FS; t_R=0.73 мин.

Пример 20: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.16 г; 0.378 ммоль) и соединения синтеза S (0.138 г; 0.416 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (59% выход) и методикой В (выход 58%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения в воде и EtOH и перекристаллизации из смеси ДМФА/MeCN (6/94), в виде бежевого твердого вещества (0.070 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.88-11.05 (br. s, 1H); 9.17-9.22 (br. s, 1H); 7.60 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.40-7.45 (m, 3H); 6.25 (s, 1H); 4.75 (t, J=5.1 Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.77-3.83 (m, 2H); 3.45-3.58 (m, 5H); 3.35-3.43 (m, 1H); 3.25 (t, J=5.3 Гц, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.56-2.65 (m, 1H); 1.92-2.02 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 544.99 [M+H⁺] для C₂₅H₂₉N₅O₇S; t_R=0.65 мин.

Пример 21: (R)-4-(6-((3-фтор-4-(2-гидроксиацетиламино)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.236 ммоль) и соединения синтеза Т (0.077 г; 0.26 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 39%) и методикой D (выход 68%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения в воде и EtOH, в виде оранжевого твердого вещества (0.032 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (d, J=1.4 Гц, 1H); 9.40-9.43 (br. s, 1H); 9.20 (d, J=1.6 Гц, 1H); 8.05 (t, J=8.4 Гц, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.44 (dd, J=1.6, 11.5 Гц, 1H); 7.33 (d, J=8.4 Гц, 1H); 6.28 (d, J=0.9 Гц, 1H); 5.90 (t, J=5.9 Гц, 1H); 4.47 (s, 2H); 4.06 (d, J=5.8 Гц, 2H); 3.46-3.54 (m, 1H); 3.35-3.46 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.58-2.65 (m, 1H); 1.93-2.02 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 507.0 [M+H⁺] для C₂₂H₂₃N₄O₇FS; t_R=0.64 мин.

Пример 22: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксиэтоксид)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.105 г; 0.248 ммоль) и 2-(4-йодфенокси)этанола (0.072 г; 0.273 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 61%) и методикой D (выход 40%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения в воде и EtOH, в виде бежевого твердого вещества (0.0282 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.93-10.96 (br. s, 1H); 9.17-9.20 (br. s, 1H); 7.39-7.45 (m, 3H); 6.94-6.99 (m, 2H); 6.25 (d, J=1.1 Гц, 1H); 4.82-4.96 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 4.02 (t, J=4.9 Гц, 2H); 3.72 (t, J=4.9 Гц, 2H); 3.46-3.55 (m, 1H); 3.36-3.46 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.63 (m, 1H); 1.93-2.03 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 475.97 [M+H⁺] для C₂₂H₂₃N₄O₇FS; t_R=0.66 мин.

Пример 23: (R)-N-гидрокси-4-(6-((6-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиридин-3-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.183 г; 0.432 ммоль) и соединения синтеза U (0.131 г; 0.475 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 75%) и методикой D (выход 42%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.067 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.93-10.96 (br. s, 1H); 9.17-9.19 (br. s, 1H); 8.53 (d, J=2.3 Гц, 1H); 7.80 (dd, J=2.3, 8.4 Гц, 1H); 7.54 (d, J=8.4 Гц, 1H); 7.48 (s, 1H); 6.28 (d, J=1.1 Гц, 1H); 4.79-4.84 (m, 1H); 4.46 (s, 2H);

3.75 (d, $J=3.6$ Гц, 2H); 3.46-3.53 (m, 1H); 3.36-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.56-2.65 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.11-1.15 (m, 2H); 0.92-0.96 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 486.97 $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{26}N_4O_6S$; $t_R=0.57$ мин.

Пример 24: формиат (R)-N-гидрокси-4-(6-((5-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиридин-2-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамида.

Исходя из соединения синтеза Н (0.132 г; 0.311 ммоль) и соединения синтеза V (0.105 г; 0.343 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 40%) и методикой D (выход 51%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.032 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 12.68-12.85 (br. s, 1H, муравьиная кислота); 10.90-10.99 (br. s, 1H); 9.13-9.25 (br. s, 1H); 8.50 (d, $J=2.3$ Гц, 1H); 8.13 (s, 1H, муравьиная кислота); 7.67 (dd, $J=2.3, 8.1$ Гц, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.46 (d, $J=8.2$ Гц, 1H); 6.30-6.32 (m, 1H); 4.79-4.84 (m, 1H); 4.47 (s, 2H); 3.54 (s, 2H); 3.46-3.52 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.36-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.65 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.87-0.91 (m, 2H); 0.82-0.86 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 486.99 $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{28}N_4O_6S$; $t_R=0.55$ мин.

Пример 25: (R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.133 г; 0.315 ммоль) и 4-(4-йодбензил)морфолина (0.105 г; 0.347 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 84%) и методикой D (выход 24%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1) и промывания с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$, в виде белого твердого вещества (0.033 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.90-10.97 (br. s, 1H); 9.15-9.21 (br. s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.44 (d, $J=8.1$ Гц, 2H); 7.33 (d, $J=8.1$ Гц, 2H); 6.26 (s, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.54-3.60 (m, 4H); 3.47-3.52 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.47 (s, 2H); 3.35-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.53-2.65 (m, 1H); 2.29-2.39 (m, 4H); 1.94-2.02 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 514.95 $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{30}N_4O_6S$; $t_R=0.54$ мин.

Пример 26: (R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((4-(1-(морфолинометил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.13 г; 0.307 ммоль) и соединения синтеза W (0.116 г; 0.338 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 39%) и методикой В (выход 40%), указанное в заголовке соединение получали, после промывания с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$ и очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН), в виде желтого твердого вещества (0.027 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.92-10.96 (br. s, 1H); 9.15-9.20 (br. s, 1H); 7.44 (d, $J=0.8$ Гц, 1H); 7.31-7.38 (m, 4H); 6.25 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.48-3.53 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.44-3.48 (m, 4H); 3.35-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.55-2.62 (m, 1H); 2.52 (s, 2H); 2.34-2.41 (m, 4H); 1.94-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.83-0.87 (m, 2H); 0.73-0.77 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 555.01 $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{34}N_4O_6S$; $t_R=0.60$ мин.

Пример 27: (R)-N-гидрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.121 г; 0.286 ммоль) и соединения с конфигурацией (1R,2R) Синтеза Р (0.068 г; 0.315 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 37%) и методикой В (выход 45%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН) и растирания в Et_2O , в виде желтого твердого вещества (0.018 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.84-11.05 (br. s, 1H); 9.02-9.20 (br. s, 1H); 7.52 (s, 1H); 6.23 (s, 1H); 4.69 (t, $J=5.8$ Гц, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.43-3.51 (m, 1H); 3.30-3.43 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.21-3.27 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.50-2.60 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.92-1.99 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.35-1.43 (m, 2H); 0.87-0.91 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 0.81-0.87 (перекрывающиеся пики, m, 1H).

МС (ESI, m/z): 433.95 $[M+H]^+$ для $C_{20}H_{23}N_3O_6S$; $t_R=0.66$ мин.

Пример 28: (R)-4-(6-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.12 г; 0.251 ммоль) и 2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты (0.043 г; 0.251 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 68%) и методикой В (выход 55%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.041 г).

1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 10.65-11.23 (br. s, 1H); 9.05-9.35 (br. s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.25-7.30 (m, 1H); 7.12 (t, $J=8.1$ Гц, 1H); 7.03 (td, $J=0.9, 8.1$ Гц, 1H); 6.54 (s, 1H); 4.49 (s, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.48-3.55 (m, 1H); 3.36-3.44 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.65 (m, 1H); 1.95-2.02 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 439.97 $[M+H]^+$ для $C_{19}H_{22}N_3O_6FS$; $t_R=0.72$ мин.

Пример 29: (R)-(E)-N-гидрокси-4-(6-(4-(гидроксиметил)стирил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-

2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.2 г; 0.472 ммоль) и соединения синтеза Q (0.205 г; 0.495 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (51% выход), примером 15, стадией 15.ii (выход 59%), и методикой В (выход 17%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН) и преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.012 г).

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10.80-11.11 (br. s, 1H); 9.11-9.34 (br. s, 1H); 7.44 (d, J=6.6 Гц, 2H); 7.28 (d, J=6.6 Гц, 2H); 7.24 (s, 1H); 7.08 (d, J=16.3 Гц, 1H); 6.92 (d, J=16.3 Гц, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.11-5.20 (m, 1H); 4.41-4.52 (m, 4H); 3.44-3.54 (s, 1H); 3.30-3.42 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.50-2.67 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.92-2.02 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 448.01 [M+H⁺] для C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R=0.66 мин.

Пример 30: (R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-(гидроксиэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)циклобута-1,3-диен-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.08 г; 0.189 ммоль) и соединения синтеза Y (0.087 г; 0.189 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 31%), примером 15, стадией 15.ii (выход 16%), и методикой D (выход 10%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.003 г).

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10.56-11.42 (br. s, 1H); 9.07-9.26 (br. s, 1H); 7.56 (s, 1H); 6.24-6.26 (m, 1H); 4.58 (t, J=5.6 Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.45-3.53 (m, 1H); 3.37-3.43 (m, 1H); 3.30-3.35 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.50-2.61 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.91-1.99 (m, 7H); 1.52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 459.98 [M+H⁺] для C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R=0.70 мин.

Пример 31: (R)-4-(6-(5-амино-5-метилгекса-1,3-диен-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.2 г; 0.472 ммоль) и соединения синтеза Z (0.124 г; 0.592 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой G (выход 48%) и методикой D (выход 15%), указанное в заголовке соединение получали, после промывания с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН), в виде желтого твердого вещества (0.01 г).

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10.32-11.39 (br. s, 1H); 9.08-9.34 (br. s, 1H); 7.56 (s, 1H); 6.25 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.44-3.56 (m, 1H); 3.35-3.44 (m, 1H); 3.06 (m, 3H); 2.54-2.63 (m, 1H); 1.91-2.04 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.35 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 421.82 [M+H⁺] для C₁₉H₂₄N₄O₅S; t_R=0.51 мин.

Пример 32: (R)-4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)бензилкарбамат.

Исходя из соединения синтеза Н (0.15 г; 0.354 ммоль) и соединения синтеза AA (0.147 г; 0.531 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 71%) и методикой Н (выход 49%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.06 г).

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10.95 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 7.47-7.51 (m, 3H); 7.37 (d, J=8.4 Гц, 2H); 6.52-6.86 (m, 2H); 6.28 (d, J=1.2 Гц, 1H); 5.00 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 3.46-3.56 (m, 1H); 3.36-3.44 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.56-2.65 (m, 1H); 1.92-2.04 (m, 1H); 1.49-1.58 (m, 3H).

МС (ESI, m/z): 488.97 для C₂₂H₂₄N₄O₇S; t_R=0.68 мин.

Пример 33: (R)-4-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-дигидроксициклопентил)бута-1,3-диен-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.236 ммоль) и соединения синтеза АВ (0.087 г; 0.35 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 72%) и методикой Н (выход 14%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.008 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.83 (br. s, 1H); 8.72 (br. s, 1H); 7.53 (s, 1H); 6.23 (s, 1H); 4.56 (d, J=1.9 Гц, 2H); 4.43 (s, 2H); 4.11 (d, J=4.2 Гц, 1H); 3.95 (s, 2H); 3.43-3.53 (m, 1H); 3.29-3.42 (m, 1H); 3.08-3.15 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 1.83-2.01 (m, 3H); 1.72-1.82 (m, 2H); 1.44 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 463.97 для C₂₁H₂₅N₃O₇S; t_R=0.60 мин.

Пример 34: (R)-(1-(4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)фенил)циклопропил)метилкарбамат.

Исходя из соединения синтеза Н (0.15 г; 0.354 ммоль) и соединения синтеза AC (0.168 г; 0.531 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 70%) и методикой D (выход 63%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.06 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.95 (br. s, 1H); 9.19 (s, 1H); 7.45 (d, J=0.8 Гц, 1H); 7.39-7.43 (m, 2H); 7.27-7.32 (m, 2H); 6.30-6.71 (m, 2H); 6.27 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.43-4.49 (m, 2H); 4.11 (s, 2H); 3.46-3.57 (m, 1H);

3.36-3.45 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.58-2.64 (m, 1H); 1.94-2.03 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 0.97-1.02 (m, 2H); 0.89-0.94 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 529.02 для $C_{25}H_{28}N_4O_7S$; $t_R=0.74$ мин.

Пример 35: (R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метилкарбамат.

Исходя из соединения синтеза Н (0.18 г; 0.425 ммоль) и соединения синтеза АД (0.13 г; 0.595 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 80%) и методикой D (выход 71%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 2), в виде желтого твердого вещества (0.116 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.78-11.22 (br. s, 1H); 8.99-9.45 (br. s, 1H); 7.56 (s, 1H); 6.36-6.95 (m, 2H); 6.25 (d, J=1.1 Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.88 (s, 2H); 3.45-3.54 (m, 1H); 3.34-3.43 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.55-2.66 (m, 1H); 1.92-2.02 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.96-1.06 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 476.97 для $C_{21}H_{24}N_4O_7S$; $t_R=0.66$ мин.

Пример 36: (R)-N-гидрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.207 г; 0.49 ммоль) и соединения синтеза АЕ (0.313 г; 0.73 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 72%), примером 15, стадией 15.ii (выход 80%) и методикой D (выход 72%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 2), в виде белого твердого вещества (0.091 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.58-11.23 (br. s, 1H); 9.04-9.44 (br. s, 1H); 7.52 (d, J=1.0 Гц, 1H); 6.23 (d, J=1.0 Гц, 1H); 4.67 (t, J=5.3 Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.57-3.65 (m, 1H); 3.35-3.43 (m, 1H); 3.23-3.30 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.55-2.64 (m, 1H); 1.91-2.01 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.36-1.43 (m, 1H); 1.29 (s, 3H); 1.08 (dd, J=4.4, 9.2 Гц, 1H); 0.61 (dd, J=4.6, 6.6 Гц, 1H).

МС (ESI, m/z): 448.03 для $C_{21}H_{25}N_3O_6S$; $t_R=0.69$ мин.

Пример 37: гидрохлорид (R)-(1-(4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)фенил)циклопропил)метил диметилглицината.

Исходя из соединения синтеза Н (0.2 г; 0.472 ммоль) и соединения синтеза АF (0.217 г; 0.604 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 36%) и методикой D (выход 28%), указанную в заголовке соль получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 2) и лиофилизации в HCl 1 М, в виде желтого лиофилизата (0.027 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.94-10.96 (br. s, 1H); 9.94-10.08 (br. s, 1H); 9.17-9.21 (br. s, 1H); 7.45 (d, J=0.8Hz, 1H); 7.41-7.45 (m, 2H); 7.31-7.36 (m, 2H); 6.25-6.28 (m, 1H); 4.45-4.48 (m, 2H); 4.36-4.39 (m, 2H); 4.08-4.22 (m, 2H); 3.47-3.56 (m, 1H); 3.36-3.45 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.78 (s, 6H); 2.57-2.64 (m, 1H); 1.94-2.03 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.04-1.10 (m, 2H); 0.97-1.01 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 571.01 для $C_{28}H_{35}N_4O_7ClS$; $t_R=0.63$ мин.

Пример 38: гидрохлорид (R)-4-(6-((1-аминоциклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.2 г; 0.472 ммоль) и соединения синтеза АG (0.115 г; 0.472 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой G (выход 49%) и методикой H (выход 22%), указанную в заголовке соль получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 2) и лиофилизации в 1 М HCl, в виде бледно-бежевого лиофилизата (0.023 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.93-10.95 (br. s, 1H); 9.16-9.19 (br. s, 1H); 8.65-8.99 (m, 3H); 7.66 (s, 1H); 6.30 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.45-3.54 (m, 1H); 3.36-3.45 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.54-2.62 (m, 1H); 1.92-2.02 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.32-1.43 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 419.09 для $C_{19}H_{23}N_4O_5ClS$; $t_R=0.49$ мин.

Пример 39: гидрохлорид (R)-4-(6-((3-аминооксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.15 г; 0.354 ммоль) и соединения синтеза АН (0.148 г; 0.46 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой G (выход 53%) и методикой H (выход 40%), указанную в заголовке соль получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 2) и лиофилизации в 1 М HCl, в виде бледно-бежевого лиофилизата (0.036 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.93-10.96 (br. s, 1H); 9.16-9.19 (br. s, 1H); 8.97-9.15 (m, 3H); 7.71 (s, 1H); 6.33 (s, 1H); 4.74-4.82 (m, 4H); 4.52 (s, 2H); 3.45-3.53 (m, 1H); 3.36-3.44 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.56-2.62 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 1.52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z+MeCN): 476.04 для $C_{19}H_{23}N_4O_6ClS$; $t_R=0.47$ мин.

Пример 40: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(1-(гидроксиметил)циклобутил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.062 г; 0.146 ммоль) и соединения синтеза АI (0.063 г; 0.22 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 67%) и мето-

дикой В (выход 40%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН), в виде не совсем белого твердого вещества (0.018 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.92-10.98 (br. s, 1H); 9.17-9.22 (br. s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.40 (d, $J=8.2$ Гц, 2H); 7.13 (d, $J=8.2$ Гц, 2H); 6.26 (d, $J=1.0$ Гц, 1H); 4.78 (t, $J=5.5$ Гц, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.46-3.54 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.51 (перекрывающиеся пики, d, $J=5.5$ Гц, 2H); 3.35-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.63 (m, 1H); 2.12-2.25 (m, 4H); 1.94-2.02 (m, 2H); 1.72-1.81 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 500.03 для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R=0.68$ мин.

Пример 41: (R)-4-(6-(2-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.198 г; 0.414 ммоль) и соединения синтеза АЖ (0.134 г; 0.474 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (43% выход) и методикой В (выход 17%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.014 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.95 (br. s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.62 (t, $J=9.0$ Гц, 1H); 7.37 (s, 1H); 6.88 (dd, $J=2.5$, 13.4 Гц, 1H); 6.81 (dd, $J=2.4$, 8.7 Гц, 1H); 6.50 (s, 1H); 4.89 (t, $J=5.5$ Гц, 1H); 4.48 (s, 2H); 4.01 (t, $J=4.8$ Гц, 2H); 3.71 (q, $J=5.2$ Гц, 2H); 3.51 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 469.98 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{FS}$; $t_R=0.62$ мин.

Пример 42: (R)-4-(6-(((2R, 3S)-2,3-бис-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.236 ммоль) и соединения синтеза АК (0.089 г; 0.354 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Г (выход 82%) и методикой Д (выход 14%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1) и КХ (ДХМ-МеОН), в виде желтого твердого вещества (0.011 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.94 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 6.23-6.26 (m, 1H); 4.64-4.69 (m, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.35-3.56 (m, 5H); 3.23-3.28 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.60 (dd, $J=4.8$, 8.1 Гц, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.28 (m, 1H); 1.18 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 463.97 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R=0.57$ мин.

Пример 43: (R)-4-(6-(4-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-2-фторфенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.11 г; 0.234 ммоль) и соединения синтеза АМ (0.082 г; 0.232 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 36%) и методикой В (выход 17%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.007 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.97 (br. s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.62 (t, $J=9.0$ Гц, 1H); 7.37 (s, 1H); 6.87 (dd, $J=2.4$, 13.4 Гц, 1H); 6.81 (dd, $J=2.4$, 8.7 Гц, 1H); 6.50 (s, 1H); 4.98 (d, $J=5.1$ Гц, 1H); 4.69 (t, $J=5.7$ Гц, 1H); 4.48 (s, 2H); 4.03 (dd, $J=4.0$, 10.1 Гц, 1H); 3.89 (dd, $J=6.2$, 10.1 Гц, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.44 (t, $J=5.7$ Гц, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 499.98 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8\text{FS}$; $t_R=0.58$ мин.

Пример 44: (R)-4-(6-(((4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

44.i: (2R)-4-(6-(((4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)-К-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.08 г; 0.19 ммоль) и соединения синтеза АИ (0.054 г; 0.19 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой Е, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (Нерт-ЭА), в виде желтого твердого вещества (0.030 г; выход 27%).

МС (ESI, m/z): 580.0 для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}_2\text{S}$; $t_R=0.82$ мин.

44.ii: (R)-4-(6-(((4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

К раствору промежуточного соединения 44.i (0.0301 г; 0.06 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли Amberlyst 15 (0.030 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Этанол упаривали и смесь вносили в ДМФА (2 мл). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью преп-ЖХВД (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (0.0076 г; выход 30%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.59 (m, 2H); 7.54 (m, 2H); 7.51 (d, $J=0.6$ Гц, 1H); 6.30 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 5.66 (t, $J=6.3$ Гц, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.86 (m, 2H); 3.47-3.54 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 495.98 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_2\text{S}$; $t_R=0.71$ мин.

Пример 45: (R)-N-гидрокси-4-(6-(((4-(2-гидроксиацетил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.07 г; 0.165 ммоль) и 2-гидрокси-1-(4-йодфенил)этан-1-она (0.044

г; 0.166 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 27%) и Примером 44, стадией 44.ii (выход 28 %), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде коричневатого твердого вещества (0.006 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.96 (s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.94 (m, 2H); 7.62 (m, 2H); 7.55 (d, $J=0.8$ Гц, 1H); 6.32 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 5.15 (br. s, 1H); 4.80 (s, 2H); 4.48 (s, 2H); 3.51 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 473.95 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R=0.71$ мин.

Пример 46: (R)-4-(6-(5-(диметиламино)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.08 г; 0.19 ммоль) и соединения синтеза АЖ (0.04 г; 0.19 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 26%) и Примером 44, стадией 44.ii (выход 29%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде коричневатого твердого вещества (0.006 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.93 (br. s, 1H); 9.17 (br. s, 1H); 7.59 (s, 1H); 6.28 (m, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.49 (s, 2H); 3.48 (частично перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.98-3.02 (m, 1H); 2.56-2.61 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 2.20-2.26 (m, 6H); 1.52 (s, 3H); 1.52 (частично перекрывающиеся пики, m, 1H).

МС (ESI, m/z): 420.96 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$; $t_R=0.49$ мин.

Пример 47: метил (R)-3-фтор-4-(2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бензоат.

Исходя из соединения синтеза С (0.150 г; 0.314 ммоль) и 2-фтор-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (0.062 г; 0.313 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 34%) и методикой В (выход 23%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.012 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.94 (br. s, 1H); 9.20 (br. s, 1H); 7.94 (m, 1H); 7.79 (d, $J=8.1$ Гц, 1H); 7.75 (d, $J=11.9$ Гц, 1H); 7.64 (s, 1H); 6.67 (s, 1H); 4.53 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.49-3.55 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.40-3.46 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.60-2.63 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.97-2.04 (m, 1H); 1.55 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 467.93 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7\text{FS}$; $t_R=0.73$ мин.

Пример 48: (R)-4-(6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.150 г; 0.314 ммоль) и 4-хлор-2-фторфенилбороновой кислоты (0.055 г; 0.315 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 66%) и методикой В (выход 33%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.031 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.88-11.00 (br. s, 1H); 9.12-9.23 (br. s, 1H); 7.78 (t, $J=8.5$ Гц, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.48 (dd, $J=1.8, 11.2$ Гц, 1H); 7.30 (dd, $J=1.7, 8.4$ Гц, 1H); 6.58 (s, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.48-3.55 (m, 1H); 3.38-3.44 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.62 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.95-2.02 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 443.93 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClFS}$; $t_R=0.77$ мин.

Пример 49: (R)-4-(6-(2-хлор-4-этоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.150 г; 0.314 ммоль) и 2-хлор-4-этоксифенилбороновой кислоты (0.063 г; 0.314 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 74%) и методикой В (выход 28%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.031 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.87-10.99 (br. s, 1H); 9.16-9.22 (br. s, 1H); 7.46 (d, $J=8.6$ Гц, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.06 (d, $J=2.6$ Гц, 1H); 6.93 (dd, $J=2.6, 8.6$ Гц, 1H); 6.40 (s, 1H); 4.48 (s, 2H); 4.01-4.10 (m, 2H); 3.46-3.56 (перекрывающиеся пики, m,

1H); 3.07 (s, 3H); 2.57-2.62 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.98 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.33 (t, $J=6.9$ Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 469.92 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{ClS}$; $t_R=0.77$ мин.

Пример 50: гидрохлорид (R)-1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил диметилглицината.

Исходя из соединения синтеза Н (0.38 г; 0.89 ммоль) и соединения синтеза АР (0.303 г; 1.17 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 66%) и методикой D (выход 37%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 2) и лиофилизации из 1 М HCl, в виде белой пены (0.12 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.94 (m, 1H); 10.41 (m, 1H); 9.20 (m, 1H); 7.57 (d, $J=0.8$ Гц, 1H); 6.24 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 4.44 (m, 2H); 4.31 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.30-3.43 (перекрывающиеся пики, m, 1H);

3.06 (s, 3H); 2.86 (s, 6H); 2.59 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.08-1.14 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 519.0 [M+H⁺] для C₂₄H₃₀N₄O₇S; t_R=0.59 мин.

Пример 51: (R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил дигидрофосфат.

Исходя из соединения синтеза Н (0.3 г; 0.7 ммоль) и соединения синтеза АQ (0.338 г; 0.92 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 84%) и методикой I (выход 59%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белой пены (0.13 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.94 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 7.56 (d, J=0.8 Гц, 1H); 6.25 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.74 (d, J=6.1 Гц, 2H); 3.45-3.53 (m, 2H); 3.22-3.43 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.98-1.07 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 513.9 [M+H⁺] для C₂₀H₂₄N₃O₉PS; t_R=0.56 мин.

Пример 52: (R)-4-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.150 г; 0.314 ммоль) и 2-хлор-4-метоксифенилбороновой кислоты (0.059 г; 0.317 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 58%) и методикой В (выход 35%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.029 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.97 (br. s, 1H); 9.22 (br. s, 1H); 7.49 (d, J=8.7 Гц, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.09 (d, J=2.5 Гц, 1H); 6.96 (dd, J=2.5, 8.7 Гц, 1H); 6.41 (d, J=0.9 Гц, 1H); 4.49 (s, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.49-3.56 (m, 1H); 3.38-3.42 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.08 (s, 3H);

2.58-2.63 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 1.96-2.03 (m, 1H); 1.55 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 455.93 [M+H⁺] для C₁₉H₂₂N₃O₆ClS; t_R=0.77 мин.

Пример 53: (R)-4-(6-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.150 г; 0.314 ммоль) и (2-фтор-4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (0.065 г; 0.317 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 62%) и методикой В (выход 26%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.014 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.00 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.73 (d, J=11.4 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.39-3.46 (перекрывающиеся пики, m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.59-2.66 (перекрывающиеся пики, m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 477.92 [M+H⁺] для C₁₉H₁₉N₃O₅F₄S; t_R=0.80 мин.

Пример 54: (R)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(3-оксо-6-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.200 г; 0.418 ммоль) и (2,3,4-трифторфенил)бороновой кислоты (0.073 г; 0.415 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 32%) и методикой В (выход 25%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.015 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (br. s, 1H); 9.20 (br. s, 1H); 7.57-7.63 (m, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.31-7.38 (m, 1H); 6.58 (s, 1H); 4.51 (s, 2H); 3.49-3.56 (m, 1H); 3.38-3.45 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.59-2.63 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.96-2.03 (m, 1H); 1.55 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 445.88 [M+H⁺] для C₁₈H₁₈N₃O₅F₃S; t_R=0.76 мин.

Пример 55: (R)-4-(6-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза С (0.150 г, 0.314 ммоль) и (2,3-дифтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (0.059 г, 0.314 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой А (выход 48%) и методикой В (выход 65%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.045 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (d, J=1.7 Гц, 1H); 9.20 (d, J=1.8 Гц, 1H); 7.49 (td, J=2.2, 8.8 Гц, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.05 (m, 1H); 6.53 (s, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.49-3.55 (m, 1H); 3.37-3.44 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.59-2.63 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.96-2.02 (m, 1H); 1.55 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 457.93 [M+H⁺] для C₁₉H₂₁N₃O₆F₂S; t_R=0.74 мин.

Пример 56: (R)-N-гидроксид-4-(6-((1-(гидроксиметил)циклобутил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза АS (0.131 г; 0.3 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 63%), примером 15, стадией 15.ii (выход 92%) и методикой D (выход 52%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения из воды и сушки, в виде желтоватого твердого вещества (0.033 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.90 (br. s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.55 (d, J=1.0 Гц, 1H); 6.25 (m, 1H); 5.15 (t,

$J=5.8$ Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.45-3.53 (m, 3H); 3.37-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.56-2.63 (m, 1H); 2.07-2.17 (m, 4H); 1.84-2.01 (m, 3H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 448.00 $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{25}N_3O_6S$; $t_R=0.70$ мин.

Пример 57: ((R)-N-гидрокси-4-(6-((3-гидроксиметил)оксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза АТ (0.132 г; 0.3 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 60%), примером 15, стадией 15.ii (выход 92%) и методикой D (выход 44%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения из воды и сушки, в виде желтоватого твердого вещества (0.026 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.9 (br. s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.59 (m, 1H); 6.28 (m, 1H); 5.46 (t, $J=5.9$ Гц, 1H); 4.58 (d, $J=5.7$ Гц, 2H); 4.52 (d, $J=5.7$ Гц, 2H); 4.44 (s, 2H); 3.70 (d, $J=5.9$ Гц, 2H); 3.49 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 450.00 $[M+H]^+$ для $C_{20}H_{23}N_3O_7S$; $t_R=0.61$ мин.

Пример 58: (R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-(5-(метилсульфонамидо)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.280 г; 0.754 ммоль) и соединения синтеза ВМ (0.246 г; 0.58 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 84%) и методикой D (выход 65%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения и сушки, в виде сероватого твердого вещества (0.08 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.91 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.67 (t, $J=6.0$ Гц, 1H); 7.62 (d, $J=0.7$ Гц, 1H); 6.29 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.04 (d, $J=5.9$ Гц, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.98 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 471.0 $[M+H]^+$ для $C_{18}H_{22}N_4O_7S_2$; $t_R=0.63$ мин.

Пример 59: трет-бутил (R)-3-гидрокси-3-(4-((2-(4-гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)фенил)азетидин-1-карбоксилат.

Исходя из соединения синтеза Н (0.246 г; 0.58 ммоль) и соединения синтеза ВК (0.283 г; 0.76 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 70%) и методикой D (выход 35%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде желтоватого твердого вещества (0.024 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 9.20 (br. s, 1H); 7.47-7.56 (m, 4H); 7.47 (d, $J=0.6$ Гц, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.28 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 4.47 (s, 2H); 4.03 (s, 4H); 3.50 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.42 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 587.1 $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{34}N_4O_8S$; $t_R=0.77$ мин.

Пример 60: (2R)-4-(6-((5RS)-5-циклобутил-6-гидроксигекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза АW (0.136 г; 0.43 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 56%), примером 15, стадией 15.ii (выход 79%) и методикой D (выход 37%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения из воды и сушки, в виде желтоватого твердого вещества (0.018 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.9 (br. s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.56 (s, 1H); 6.27 (d, $J=1.1$ Гц, 1H); 4.89 (t, $J=5.6$ Гц, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.49 (m, 1H); 3.36-3.43 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.55-2.69 (m, 4H); 1.91-2.05 (m, 3H); 1.72-1.90 (m, 4H); 1.53 (m, 3H).

МС (ESI, m/z): 462.92 $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{27}N_3O_6S$; $t_R=0.73$ мин.

Пример 61: (R)-N-гидрокси-4-(6-(((1R, 2S)-2-(гидроксиметил)-2-метилциклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза АХ (0.071 г; 0.3 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 70%) и методикой D (выход 36 %), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения из воды и сушки, в виде бежевого твердого вещества (0.025 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.9 (br. s, 1H); 9.18 (br. s, 1H); 7.53 (s, 1H); 6.25 (d, $J=1.1$ Гц, 1H); 4.74 (t, $J=5.8$ Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.29 (dd, $J=5.9, 11.2$ Гц, 1H); 3.21 (dd, $J=5.6, 11.2$ Гц, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.54 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.53 (br. s, 3H); 1.17 (s, 3H); 1.03 (m, 1H); 0.61 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 448.00 $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{25}N_3O_6S$; $t_R=0.68$ мин.

Пример 62: (R)-N-гидрокси-4-(6-(((1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза АУ (0.067 г; 0.3 ммоль), и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 32%) и методикой D (выход 43%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.015 г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10.9 (m, 1H); 9.19 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 6.29 (m, 1H); 5.01 (m, 1H); 4.41-4.45

(m, 3H); 4.14-4.21 (m, 2H); 3.89-3.94 (m, 2H); 3.83 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 476.97 [M+H⁺] для C₂₁H₂₄N₄O₇S; t_R=0.57 мин.

Пример 63: (R)-N-гидрокси-4-(6-(5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза АЗ (0.073 г; 0.3 ммоль), и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 54%) и методикой D (выход 25%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.017 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.57 (s, 1H); 6.27 (d, J=0.9 Гц, 1H); 6.06 (m, 1H); 4.39-4.46 (m, 6H); 3.48 (m, 1H); 3.38 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.83 (s, 2H); 2.59 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.52 (m, 3H).

МС (ESI, m/z): 449.97 [M+H⁺] для C₂₀H₂₃N₃O₇S; t_R=0.60 мин.

Пример 64: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-гидрокси тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза ВА (0.077 г; 0.3 ммоль), и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 66%) и методикой D (выход 60%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтого твердого вещества (0.035 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.61 (d, J=0.6 Гц, 1H); 6.29 (d, J=1.2 Гц, 1H); 5.93 (m, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.71-3.80 (m, 2H); 3.45-3.54 (m, 3H); 3.38 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.79-1.87 (m, 2H); 1.63-1.71 (m, 2H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 463.97 [M+H⁺] для C₂₁H₂₅N₃O₇S; t_R=0.62 мин.

Пример 65: (R)-4-(6-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза ВВ (0.074 г; 0.3 ммоль), и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 37%) и методикой D (выход 71%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде желтого твердого вещества (0.029 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.62 (s, 1H); 6.29 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.44 (br. s, 2H); 4.27 (m, 1H); 4.11 (br. s, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.34-3.42 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 3.17 (br. s, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.98 (m, 1H); 2.56-2.67 (m, 2H); 1.85-1.99 (m, 2H); 1.59 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.26 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 504.01 [M+H⁺] для C₂₁H₂₆N₄O₆S; t_R=0.51 мин.

Примеры 66 и 67: (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид и (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

66/67.i: (R)-4-(6-(((1R*,2R*)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Н (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза АУ (0.132 г; 0.3 ммоль), и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 65%), примером 15, стадией 15.ii (выход 69%) и методикой D (выход 70%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения из воды и сушки, в виде бежевого твердого вещества (0.034 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 11.09 (br. s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.67 (s, 1H); 6.31 (s, 1H); 4.86-4.93 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.62-3.75 (m, 1H); 3.46-3.56 (m, 1H); 3.35-3.44 (m, 2H); 3.06 (m, 3H); 2.56-2.66 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.93-2.04 (m, 1H); 1.59-1.72 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.35-1.45 (m, 1H); 1.21-1.31 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 452.00 [M+H⁺] для C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R=0.67 мин.

66/67.ii: (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид и (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Промежуточное соединение 66/67.i (0.029 г) отделяли с помощью полупрепаративной хиральной ЖХВД, метод А (смесь EtOH-MeCN (содержащая 0.1% ТФУ) 4-1; скорость потока: 20 мл/мин, УФ-детектирование на 213 нм); соответствующие значения времени удержания энантиомеров (скорость потока: 0.8 мл/мин) составляли 5.5 и 9.7 мин. Указанные в заголовке энантиомеры, энантиомер, элюирующийся первым, (0.009 г) и энантиомер, элюирующийся вторым, (0.01 г), соответственно, получали в виде бежевых твердых веществ. Соответствующие абсолютные конфигурации двух диастереомерных соединений определены не были. Примеры 66 и 67 относятся к энантиомеру, элюирующемуся первым, и энантиомеру, элюирующемуся вторым, соответственно.

Энантиомер, элюирующийся первым:

МС (ESI, m/z): 452.00 [M+H⁺] для C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R=0.67 мин.

Энантиомер, элюирующийся вторым:

МС (ESI, m/z): 452.00 [M+H⁺] для C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R=0.67 мин.

Пример 68: (R)-4-(6-((5-(1-аминоциклопропил)тиофен-2-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза E (0.11 г; 0.21 ммоль) и соединения синтеза BC (0.039 г; 0.24 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой F (выход 42%) и методикой I (выход 27%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде желтоватого твердого вещества (0.007 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.94 (br. s, 1H); 9.12 (br. s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.10 (d, J=3.7 Гц, 1H); 6.68 (d, J=3.7 Гц, 1H); 6.25 (d, J=0.7 Гц, 1H); 4.45 (s, 2H);

3.49 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.05-1.10 (m, 2H); 0.94-0.99 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 518.00 [M+H⁺] для C₂₁H₂₄N₄O₅S₂; t_R=0.55 мин.

Пример 69: (R)-4-(6-((4-(3-аминооксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза N (0.12 г; 0.28 ммоль) и соединения синтеза BD (0.115 г; 0.37 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 63%) и методикой I (выход 77%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде коричневатого твердого вещества (0.02 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.61-7.64 (m, 2H); 7.49-7.52 (m, 2H); 7.47 (d, J=0.7 Гц, 1H); 6.28 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.64-4.70 (m, 4H); 4.47 (s, 2H); 3.51 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.62 (m, 2H); 1.99 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 487.24 [M+H⁺] для C₂₃H₂₆N₄O₆S; t_R=0.42 мин.

Пример 70: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза H (0.105 г; 0.25 ммоль) и соединения синтеза BE (0.094 г; 0.32 ммоль) и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 60%) и методикой B (выход 15%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1) в виде не совсем белого твердого вещества (0.011 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.45-7.47 (m, 2H); 7.15-7.20 (m, 2H); 6.28 (s, 1H); 5.16 (m, 1H); 4.71 (s, 4H); 4.46 (s, 2H); 3.72 (d, J=5.4 Гц, 2H); 3.51 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.60 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 502.00 [M+H⁺] для C₂₄H₂₇N₃O₇S; t_R=0.64 мин.

Пример 71: (R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксиацетиламино)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза H (0.12 г; 0.28 ммоль) и 2-гидрокси-N-(4-йодфенил)ацетамида (0.102 г; 0.37 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой E (выход 57%) и методикой D (выход 31%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.024 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (m, 1H); 9.85 (s, 1H); 9.10-9.27 (m, 1H); 7.74-7.78 (m, 2H); 7.40-7.46 (m, 3H); 6.26 (d, J=1.2 Гц, 1H); 5.68 (t, J=6.1 Гц, 1H); 4.46 (s, 2H); 4.01 (d, J=6.0 Гц, 2H); 3.51 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 489.01 [M+H⁺] для C₂₂H₂₄N₄O₇S; t_R=0.62 мин.

Пример 72: (R)-4-(6-((4-(1-аминоциклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза H (0.122 г; 0.28 ммоль) и соединения синтеза BF (0.11 г; 0.37 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 32%) и методикой B (выход 21%), указанное в заголовке соединение получали, после осаждения, фильтрования и сушки, в виде белого твердого вещества (0.007 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 9.24 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.37-7.40 (m, 2H); 7.29-7.33 (m, 2H); 6.26 (d, J=1.1 Гц, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 0.92-1.03 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 471.13 [M+H⁺] для C₂₃H₂₆N₄O₅S; t_R=0.56 мин.

Пример 73: (R)-N-гидрокси-4-(6-(5-((1s,3R)-1-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза H (0.1 г; 0.23 ммоль) и соединения синтеза BG (0.082 г; 0.30 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 32%) и методикой B (выход 21%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде желтоватого твердого вещества (0.007 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.91 (br. s, 1H); 9.19 (br. s, 1H); 7.55 (s, 1H); 6.26 (d, J=1.2 Гц, 1H); 5.21 (s, 1H); 4.48 (m, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.32-3.40 (m, 3H); 3.06 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.02-2.09 (m, 2H);

1.90-1.99 (m, 2H); 1.68-1.75 (m, 2H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 478.0 [M+H⁺] для C₂₂H₂₇N₃O₇S; t_R=0.60 мин.

Пример 74: (фосфонокси)метил (R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)карбамат.

Исходя из соединения синтеза Н (0.089 г; 0.21 ммоль) и соединения синтеза ВН (0.133 г; 0.28 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (выход 52%) и методикой I (выход 10%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.024 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.94 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 5.34-5.41 (m, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.45-3.50 (m, 1H); 3.24-3.43 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.44-2.62 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.20-1.26 (m, 2H); 1.08-1.14 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 573.0 [M+H⁺] для C₂₁H₂₅N₄O₁₁PS; t_R=0.53 мин.

Пример 75: (R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил ((фосфонокси)метил)карбонат.

75.i: хлорметил ((1-((2-((3R)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксо-4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)амино)бутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил)карбонат.

К раствору промежуточного соединения 15.i (0.14 г; 0.27 ммоль) в ДХМ (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли Руг (0.044 мл; 0.54 ммоль) и хлорметилхлорформат (0.03 мл; 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1.75 ч. Добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Орг. слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (0.041 г; выход 25%).

МС (ESI, m/z): 610.0 [M+H⁺] для C₂₇H₃₂N₃O₉ClS; t_R=0.90 мин.

75.ii: ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил ((1-((2-((3R)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксо-4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)амино)бутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил)карбонат.

К раствору промежуточного соединения 75.i (0.041 г; 0.067 ммоль) в DME (1 мл) добавляли ди-трет-бутилфосфат тетра-н-бутиламмония (0.042 г; 0.094 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (10 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ЭА (5 мл). Объединенные орг. слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью КХ (Hept-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0.024 г; выход 46%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ (смесь диастереомеров): 11.36 (s, 0.5H); 11.31 (s, 0.5H); 7.53 (s, 0.5H); 7.52 (s, 0.5H); 6.23 (s, 1H); 5.54 (s, 1H); 5.51 (s, 1H); 4.84 (m, 0.5H); 4.46 (m, 0.5H); 4.36-4.44 (m, 2H); 4.12 (s, 2H); 4.03 (m, 0.5H); 3.95 (m, 0.5H); 3.45-3.52 (m, 1H); 3.37-3.43 (m, 2H); 3.05 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.57 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.60-1.66 (m, 2H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.47-1.49 (m, 4H); 1.42 (s, 18H); 1.05-1.12 (m, 4H).

МС (ESI, m/z): 784.0 [M+H⁺] для C₃₅H₅₀N₃O₁₃PS; t_R=0.94 мин.

75.iii: (R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил ((фосфонокси)метил)-карбонат.

Исходя из промежуточного соединения 75.ii (0.02 г; 0.025 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой I, указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.024 г; выход 28%).

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.94 (s, 1H); 9.18 (m, 1H); 7.55 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 5.45 (d, J=13.2 Гц, 2H); 4.42 (s, 2H); 4.09 (s, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.46-2.62 (перекрывающиеся пики, m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.08 (d, J=3.8 Гц 4H).

МС (ESI, m/z): 588.0 [M+H⁺] для C₂₂H₂₆N₃O₁₂PS; t_R=0.59 мин.

Пример 76: (R)-N-гидрокси-4-(6-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Исходя из соединения синтеза Е (0.113 г; 0.21 ммоль) и соединения синтеза ВІ (0.073 г; 0.43 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой F (выход 73%) и методикой В (выход 64%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью КХ (ЭА-МеОН), в виде белого твердого вещества (0.049 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.95 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.52 (d, J=0.6 Гц, 1H); 6.29 (m, 1H); 6.14 (s, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.49 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.50 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 481.01 [M+H⁺] для C₂₀H₂₄N₄O₆S₂; t_R=0.65 мин.

Пример 77: дигидрохлорид (R)-4-(6-(((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамида.

Исходя из соединения синтеза Н (0.2 г; 0.472 ммоль) и трет-бутил (1-(4-йодбензил)пиперидин-4-ил)карбамата (0.102 г; 0.37 ммоль; получен, как описано в WO 2013/092674), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 71%) и методикой I (выход 37%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде белого твердого вещества (0.014 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.45 (s, 1H); 7.44 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.30 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.26 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.47-3.53 (m, 1H); 3.45 (s, 2H); 3.37-3.41 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 2.64-2.66 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 1.93-1.98 (m, 3H); 1.72 (m, 2H); 1.50 (s, 3H); 1.29-1.35 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 528.11 [M+H⁺] для C₂₆H₃₃N₅O₅S; t_R=0.49 мин.

Примеры 78 и 79: (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамида и (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамида.

Исходя из соединения синтеза Н (0.15 г; 0.354 ммоль) и либо энантиомера, элюирующегося первым ("1-й вариант"), либо энантиомера, элюирующегося вторым ("2-й вариант"), синтеза ВJ (каждый раз 0.116 г (0.39 ммоль)), и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i (1-й вариант: выход 76%; 2-й вариант: выход 84%) и методикой D (1-й вариант: выход 85%; 2-й вариант: выход 85%), указанные в заголовке соединения получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН), в случае 1-го варианта, в виде желтого твердого вещества (0.103 г), и, в случае 2-го варианта, в виде желтого твердого вещества (0.115 г).

Продукт 1-го варианта:

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.94 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 7.56 (d, J=0.9 Гц, 1H); 6.25 (d, J=1.2 Гц, 1H); 5.23 (t, J=6.1 Гц, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.59-3.71 (m, 2H); 3.49 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.90-1.97 (m, 2H); 1.52 (s, 3H); 1.31-1.36 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 451.99 [M+H⁺] для C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R=0.67 мин.

Продукт 2-го варианта:

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.94 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 7.57 (d, J=0.9 Гц, 1H); 6.26 (d, J=1.2 Гц, 1H); 5.23 (t, J=6.1 Гц, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.58-3.71 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.91-1.98 (m, 2H); 1.53 (s, 3H); 1.32-1.37 (m, 2H).

МС (ESI, m/z): 452.03 [M+H⁺] для C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R=0.65 мин.

Пример 80: (R)-N-гидрокси-4-(6-(((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамида.

Исходя из соединения синтеза Н (0.2 г; 0.47 ммоль) и 1-(4-йодбензил)пиперидин-4-ола (0.165 г; 0.52 ммоль; коммерческий), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (89% выход) и методикой I (выход 35%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 3), в виде бежевого твердого вещества (0.047 г).

МС (ESI, m/z): 529.1 [M+H⁺] для C₂₆H₃₂N₄O₆S; t_R=0.54 мин.

Пример 81: (R)-4-(6-(((4-аминопиперидин-1-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамида.

Исходя из соединения синтеза Н (0.113 г; 0.26 ммоль) и трифторацетата 1-(4-йодфенил)пиперидин-4-амина (0.118 г; 0.28 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 100%) и методикой I (выход 41%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде бежевого твердого вещества (0.051 г).

МС (ESI, m/z): 514.10 [M+H⁺] для C₂₅H₃₁N₅O₅S; t_R=0.56 мин.

Пример 82: (R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-(((4-(метилсульфонамидометил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамида.

Исходя из соединения синтеза Н (0.2 г; 0.47 ммоль) и N-(4-йодбензил)метансульфонамида (0.237 г; 0.71 ммоль), и продолжая последовательно выполнять синтез по аналогии с методикой Е (выход 70%), и методикой D (выход 81%), указанное в заголовке соединение получали в виде сероватого твердого вещества (0.11 г).

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.96 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 7.62 (t, J=6.4 Гц, 1H); 7.46-7.50 (перекрывающиеся пики, m, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.38 (d, J=8.2 Гц, 2H); 6.28 (m, 1H); 4.47 (s, 2H); 4.18 (d, J=6.3 Гц, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.88 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 523.0 [M+H⁺] для C₂₂H₂₆N₄O₇S₂; t_R=0.67 мин.

Пример 83: (R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-(((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)бутанамида.

83.i: оксим 4-йод-1Н-пиррол-2-карбальдегида.

К раствору NH₂ОН·HCl (17.61 г, 253.42 ммоль) в MeOH (600 мл) добавляли NaOAc·3H₂O (35.1 г;

257.94 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Порциями добавляли 4-йод-1Н-пиррол-2-карбальдегид (50.00 г; 226.25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем упаривали при пониженном давлении досуха, остаток растворяли в ЭА, промывали водой (5 x 100 мл), фильтровали и сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (53 г; выход 99%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 11.42-11.53 (br. s, 1H); 10.80 [главный] и 11.34 (оба s, в сумме 1H); 7.24 и 7.89 [главный] (оба s, 1H); 6.93 [главный] и 7.00 (оба dd, J=1.5, 2.7 Гц, в сумме 1H); 6.40 [главный] и 6.73 (оба t, J=1.8 Гц, в сумме 1H).

83.ii: (4-йод-1Н-пиррол-2-ил)метанамин.

К раствору промежуточного соединения 83.i (10.0 г; 42.37 ммоль) в AcOH (250 мл) под аргоном добавляли первую порцию (приблизительно 2/3) Zn порошка (общее количество: 16.62 г (254.24 ммоль)) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли оставшуюся часть Zn порошка и перемешивание продолжали в течение дополнительных 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат затем упаривали при пониженном давлении (температура бани ниже 40°C). Остаток растворяли в ЭА (200 мл), промывали 5-7% водн. NaOH (50 мл) и соевым раствором (50 мл), и сушили над безводным MgSO₄. После фильтрования и упаривания досуха, указанное в заголовке соединения получали в виде коричневого твердого вещества (7.7 г; выход 81.7%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10.89 (br. s, 1H); 6.74 (d, J=1.5 Гц, 1H); 5.93 (m, 1H); 3.58 (s, 2H).

83.iii: 6-йод-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3(2H)-он.

К раствору CDI (4.69 г; 28.92 ммоль) в ТГФ (150 мл), охлажденному в бане с водой и льдом, по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 83.ii (6.112 г; 27.53 ммоль) в ТГФ (20 мл). Тотчас же после завершения добавления добавляли NaNH (2.36 г; 60% в минеральном масле; 59.0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем добавляли воду (2 мл) и растворитель затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью КХ (ДХМ-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (3.35 г; выход 49%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 8.55 (br. s, 1H); 7.27 (d, J=1.6 Гц, 1H); 6.17 (d, J=1.6 Гц, 1H); 4.34 (s, 2H).

МС (ESI, m/z): 248.9 [M+H⁺] для C₆H₅N₂OI; t_R=0.66 мин.

83.iv: этил 4-(6-йод-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

К раствору промежуточного соединения 83.iii (1.55 г; 6.25 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaNH (0.275 г; 60% в минеральном масле; 6.88 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1.5 ч. Добавляли (R)-этил 4-бром-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат (1.88 г; 6.5 ммоль). Реакцию проводили при к.т. в течение 2 ч. Добавляли водн. NH₄Cl (2 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЭА (150 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и упаривания досуха остаток очищали с помощью КХ (PE-ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого полутвердого вещества (1.58 г, выход 55%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.32 (d, J=1.0 Гц, 1H); 6.24 (m, 1H); 3.89-4.00 (m, 2H); 3.60 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.57 (s, 3H); 1.12 (t, J=7.1 Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 455.00 [M+H⁺] для C₁₄H₁₉N₂O₅IS; t_R=0.82 мин.

83.v: этил 4-(6-этинил-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

Исходя из промежуточного соединения 83.iv (2 г; 4.4 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с методикой С (колич.) и синтезом Н, стадией Н.ii (выход 83%), указанное в заголовке соединения получали, после очистки с помощью КХ (Нерт-ЭА), в виде бежевой пены (1.28 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.41 (s, 1H); 6.20 (d, J=1.2 Гц, 1H); 4.36 (s, 2H); 3.99 (s, 1H); 3.89-3.98 (m, 2H); 3.62 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.12 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.57 (s, 3H); 1.11 (t, J=7.1 Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 352.93 [M+H⁺] для C₁₆H₂₀O₅S; t_R=0.77 мин.

83.vi: этил 4-(6-(азетидин-3-илбута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутаноат.

Исходя из промежуточного соединения 83.v (0.48 г; 1.36 ммоль) и промежуточного соединения АУ.ii (0.375 г; 1.9 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с примером 12, стадией 12.i, указанное в заголовке соединения получали, после очистки с помощью КХ (ДХМ-МеОН), в виде бежевой пены (0.257 г; выход 44%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7.61 (s, 1H); 6.28 (d, J=1.1 Гц, 1H); 4.38 (s, 2H); 4.05-4.15 (m, 2H); 3.90-3.99 (m, 3H); 3.58-3.66 (m, 2H); 3.44-3.51 (m, 2H); 3.12 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 1.57 (s, 3H); 1.11 (t, J=7.1 Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 432.2 [M+H⁺] для C₂₁H₂₅N₃O₅S; t_R=0.62 мин.

83.vii: этил 2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутаноат.

К раствору промежуточного соединения 83.vi (0.237 г; 0.549 ммоль) в ДХМ (7.2 мл) добавляли оксетан-3-он (0.119 г; 1.65 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0.706 г; 3.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при к.т. в течение 2 ч.

Добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (10 мл) и ДХМ (10 мл). Водн. слой экстрагировали 3 раза смесью ДХМ-МеОН (9-1, 3×10 мл). Объединенные орг. слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью КХ (ДХМ-МеОН) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (0.272 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 7.59 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 6.27 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 4.51-4.54 (m, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.37 (s, 2H); 4.31 (m, 3H); 3.90-3.99 (m, 2H); 3.41-3.69 (m, 6H); 3.12 (s, 3H); 2.56-2.65 (m, 1H); 2.02-2.11 (m, 1H); 1.57 (s, 3H); 1.11 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 488.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R=0.60$ мин.

83.viii: литиевая соль (R)-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутановой кислоты.

К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 83.vii (0.140 г; 0.288 ммоль) в смеси ТГФ-МеОН- H_2O (2-2-1; 0.75 мл) добавляли гидроксид лития (0.0277 г; 0.37 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. (приблизительно 15 мин) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Соединение концентрировали досуха с получением указанной в заголовке соли в виде оранжевой смолы (0.134 г; колич.).

МС (ESI, m/z): 460.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R=0.53$ мин.

83.ix. (R)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид.

Исходя из промежуточного соединения 83.viii (0.134 г; 0.288 ммоль) и продолжая выполнять синтез по аналогии с синтезом С, стадией С.iv (выход 67%) и методикой I (выход 12%), указанное в заголовке соединение получали, после очистки с помощью преп-ЖХВД (метод 1), в виде белого твердого вещества (0.001 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 9.06-9.14 (br. s, 1H); 7.56 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 6.26 (d, $J=1.2$ Гц, 1H); 4.53 (t, $J=6.6$ Гц, 2H); 4.43 (s, 2H); 4.31 (dd, $J=5.3, 6.4$ Гц, 2H); 3.67 (m, 1H); 3.52 (перекрывающиеся пики, t, $J=7.6$ Гц, 2H); 3.30-3.49 (перекрывающиеся пики, m, 3H); 3.10-3.13 (m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.51 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 475.08 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$; $t_R=0.51$ мин.

Рацемические смеси Сравнительных примеров 1-10 могут быть разделены на их энантиомеры с использованием, например, хиральной ЖХВД. Таким образом, можно было бы получить следующие дополнительные соединения изобретение или соли:

- (R)-N-гидроксид-4-(6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((4-(2-этоксипропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-4-(6-((2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(5-гидрокси-5-метилгекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-2-метил-4-(6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(4-(2-гидроксиэтоксид)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;
- (R)-N-гидроксид-4-(6-(4-(2-метоксиэтоксид)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.
- (R)-4-(6-(2-фтор-4-метилфенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид; и
- (R)-4-(6-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидроксид-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид.

Фармакологические свойства соединений изобретения

Анализы in vitro

Минимальные ингибирующие концентрации в отношении роста бактерий.

Экспериментальные методы.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК; мг/л) определяли в среде Мюллера-Хинтона с отрегулированным катионным составом с помощью метода микроразведения, следуя описанию, приведенному в работе "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7-е изд., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), документ M7-A7, Wayne, PA, USA (2006).

Результаты.

Все соединения примеров тестировали против нескольких грамположительных и грамотрицательных бактерий. Типичные результаты антибактериальных тестов приведены в табл. 1 ниже (МИК в мг/л). *K. pneumoniae* A-651 является полиустойчивым штаммом (в частности, устойчивый к хинолону), в то время как *E.coli* ATCC25922 и *P. aeruginosa* ATCC27853 являются чувствительными к хинолону штаммами.

Таблица 1

Пример, №	МИК для <i>E. coli</i> ATCC25922	МИК для <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	МИК для <i>K. Pneumoniae</i> A-651
RE1	8	16	16
RE2	2	8	2
RE3	0.5	4	1
RE4	0.25	2	0.5
RE5	2	4	8
RE6	2	2	8
RE7	4	8	8
RE8	2	8	2
RE9	0.125	0.5	2
RE10	0.25	2	8
1	0.125	1	≤ 0.063
2	0.5	1	1
3	0.125	2	0.5
4	2	4	2
5	≤ 0.063	0.5	0.125
6	0.031	0.5	0.125
7	0.125	0.5	0.25
8	8	4	8
9	0.25	0.5	0.5
10	0.25	0.5	0.25
11	8	8	16
12	0.25	0.25	0.25
13	0.125	0.5	0.25
14	0.125	1	0.25
15	0.5	1	1
16	≤ 0.063	0.5	0.25
17	1	1	1
18	0.5	1	1
19	0.25	1	0.5
20	1	4	4
21	0.25	1	1

22	0.125	1	0.5
23	1	4	4
24	8	8	32
25	0.125	1	0.25
26	1	4	1
27	≤ 0.063	0.5	0.25
28	≤ 0.063	1	0.25
29	0.25	2	0.5
30	0.125	0.5	0.25
31	1	1	1
32	≤ 0.063	0.5	0.25
33	0.5	1	0.5
34	0.125	16	1
35	0.25	2	0.5
36	0.125	0.5	0.25
37	0.5	4	1
38	0.25	1	0.25
39	2	4	4
40	≤ 0.063	1	0.25
41	1	4	2
42	8	4	8
43	8	8	16
44	≤ 0.063	1	0.25
45	0.25	4	1
46	1	4	2
47	≤ 0.063	8	0.25
48	≤ 0.063	1	0.25
49	≤ 0.063	4	0.125
52	≤ 0.063	2	≤ 0.063
53	0.25	8	0.25
54	0.125	1	1
55	0.125	4	1
56	0.25	2	1
57	1	4	2
58	4	4	8
59	1	8	1
60	0.5	4	1
61	0.25	0.25	0.25
62	1	1	4
63	2	4	4
64	4	4	8
65	2	1	8
66	0.125	1	0.5
67	0.125	0.5	0.5
68	0.125	1	0.125
69	0.5	2	2
70	1	2	2
71	0.25	1	1
72	0.125	0.5	0.25
73	8	4	16
75	1	2	2
76	1	2	2
77	8	2	16
78	0.25	0.5	0.5
79	0.25	0.5	0.25
80	1	1	2
81	8	2	16
82	0.5	1	1
83	0.5	1	0.5
Cipro	0.5	> 32	> 32

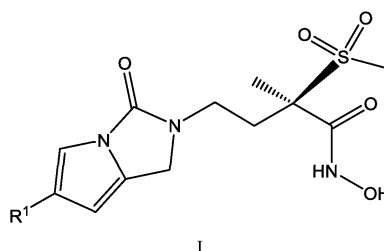
Соединения примеров 37, 50, 51 и 74 тестировали против дикого типа E.coli A-1261 в отсутствии щелочной фосфатазы или эстеразы, в присутствии щелочной фосфатазы и в присутствии эстеразы. Соответствующие результаты антибактериального теста приведены в табл. 2 ниже (значения МИК в мг/л).

Таблица 2

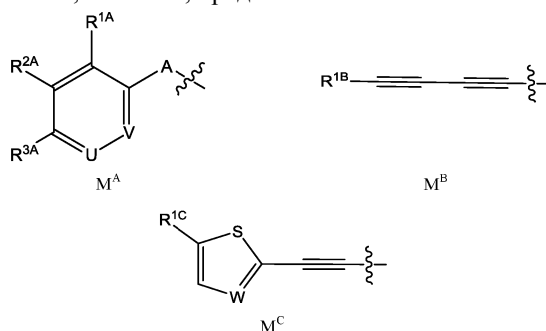
Пример, №	МИК для <i>E. coli</i> A-1261		
	В отсутствие щелочной фосфатазы или эстеразы	В присутствии щелочной фосфатазы (2 М.Е./мл)	В присутствии эстеразы (10 М.Е./мл)
37	0.25	0.125	0.25
50	2	1	0.5
51	>16	0.5	16
74	4	0.25	4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



где R^1 представляет собой группу M ;
 M означает одну из групп M^A , M^B и M^C , представленных ниже



где А представляет собой связь, $\text{CH}=\text{CH}$ или $\text{C}\equiv\text{C}$;

U представляет собой СН или N:

V представляет собой СН или N:

W представляет собой CH или N;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

R^{2A} представляет собой H , (C_1-C_3) алкокси или галоген;

R^{3A} представляет собой H, галоген, (C₁-C₃)алкокси, гидроксигидрокси(C₂-C₄)алкокси, дигидроксигидрокси(C₃-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, трифторметил, гидроксигидрокси(C₁-C₄)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкил, 2-гидрокси-1-оксоэтил, [(C₁-C₄)алкокси]карбонил, метилсульфонамидометил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетиламино, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(((диметилглицил)окси)метил)циклопропил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, (1-трет-бутилоксикарбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C₁-C₃)алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, [4-N-(C₁-C₃)алкилпиперазин-1-ил](C₁-C₃)алкил, морфолин-4-ил-(C₁-C₂)алкил, 3-[гидрокси(C₂-C₃)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил, (1s,3r)-(1-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)метил, (4-гидрокси-4-пиперидинил)метил или (4-аминопиперидинил)метил; и

R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, гидрокси(C₁-C₃)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, ами-
но(C₁-C₃)алкил, (диметиламино)метил, метилсульфонамидометил, 1-аминоциклопропил, 1-
гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-
(((диметилглицил)окси)метил)циклопроп-1-ил, 1-((фосфоноокси)метил)циклопроп-1-ил, 1-
((((фосфоноокси)метокси)карбонил)оксиметил)циклопроп-1-ил, 1-
((((фосфоноокси)метокси)карбонил)амино)циклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-
фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-
гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, (1R*,2S*,3s*)-1,2-бис-
(гидроксиметил)циклопроп-3-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 3-аминооксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C₁-
C₃)алкил)оксетан-3-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(шис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил,
3-гидроксиметилбикло[1,1,1]пентан-1-ил, 4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил, 5-аминотетрагидро-

2Н-пиран-2-ил, 3-гидроксиоксетан-3-илметил, 1-циклобутил-2-гидроксиэтил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил;

R^{1C} представляет собой 1-аминоциклопропил или гидрокси(C_1-C_3)алкил; или соль этого соединения.

2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой одну из групп M^A или M^B ;

A представляет собой связь, $CH=CH$ или $C\equiv C$;

U представляет собой N или CH ;

V представляет собой N или CH ;

R^{1A} представляет собой H или галоген;

R^{2A} представляет собой H, (C_1-C_3)алкокси или галоген;

R^{3A} представляет собой H, (C_1-C_3)алкокси, гидрокси(C_2-C_4)алкокси, (C_1-C_3)алкокси(C_1-C_3)алкокси, гидрокси(C_1-C_4)алкил, (C_1-C_3)алкокси(C_1-C_4)алкил, 3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-аминометилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, 1-(морфолин-4-ил)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C_1-C_3)алкил)оксетан-3-ил, 3-аминооксетан-3-ил, [4-N-(C_1-C_3)алкилпиперазин-1-ил](C_1-C_3)алкил, морфолин-4-ил-(C_1-C_2)алкил или 3-[гидрокси(C_2-C_3)алкил]-2-оксоимидазолидин-1-ил;

R^{1B} представляет собой 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-(гидрокси(C_1-C_3)алкил)оксетан-3-ил, гидрокси(C_1-C_3)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, amino(C_1-C_3)алкил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил или 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил;

или соль этого соединения.

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, где R^1 представляет собой группу M^A ; или соль этого соединения.

4. Соединение по п.3, где A представляет собой связь; или соль этого соединения.

5. Соединение по п.3, где A представляет собой $C\equiv C$; или соль этого соединения.

6. Соединение по п.5, где

U представляет собой CH ;

V представляет собой CH ;

R^{1A} представляет собой H или фтор;

R^{2A} представляет собой H или фтор и

R^{3A} представляет собой гидрокси(C_2-C_4)алкокси, гидрокси(C_1-C_4)алкил, 1,2-дигидроксиэтил, 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, метилсульфонамидометил, 2-гидроксиацетидамидо, (карбамоилокси)метил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(карбамоилокси)метилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-(гидроксиметил)циклобут-1-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, морфолин-4-илметил или (4-гидроксипиперидинил)метил;

или соль этого соединения.

7. Соединение по любому из п.1 или 2, где R^1 представляет собой группу M^B ; или соль этого соединения.

8. Соединение по п.7, где R^{1B} представляет собой amino(C_1-C_3)алкил, 1-аминоциклопропил, 1-гидроксиметилциклопроп-1-ил, транс-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-фтор-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 1-метил-2-гидроксиметилциклопроп-1-ил, 2-гидроксиметил-2-метилциклопроп-1-ил, 1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил, транс-(цис-3,4-дигидрокси)циклопент-1-ил, 3-гидроксиметилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил, 5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил или 1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил; или соль этого соединения.

9. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой группу M^C ; или соль этого соединения.

10. Соединение по п.1, которое выбрано из следующих:

(R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((3-гидроксиоксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

[illegible]

(R)-4-(6-((3-аминооксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(1-(гидроксиметил)циклобутил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(2-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(((2R,3S)-2,3-бис-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(4-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-2-фторфенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксиацетил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(5-(диметиламино)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

метил (R)-3-фтор-4-(2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бензоат;

(R)-4-(6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(2-хлор-4-этоксифенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил диметилглицинат;

(R)-1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил дигидрофосфат;

(R)-4-(6-(2-хлор-4-метоксифенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(3-оксо-6-(2,3,4-трифторфенил)-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)бутанамид;

(R)-4-(6-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((1-(гидроксиметил)циклобутил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-(5-(метилсульфонамидо)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид;

трет-бутил (R)-3-гидрокси-3-(4-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)этинил)фенил)азетидин-1-карбоксилат;

(2R)-4-(6-(5-циклобутил-6-гидроксигекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)-2-метилциклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((5-(1-аминоциклопропил)тиофен-2-ил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((4-(3-аминооксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(2-гидроксиацетамидо)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((4-(1-аминоциклопропил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(5-((1S,3R)-1-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)пента-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(фосфоноокси)метил (R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)карбамат;

(R)-(1-((2-(4-(гидроксиамино)-3-метил-3-(метилсульфонил)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-6-ил)бута-1,3-диин-1-ил)циклопропил)метил ((фосфоноокси)метил)карбонат;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(((1R,2R)-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(((1S,2S)-2-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-((4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((4-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-((4-(метилсульфонамидометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)-4-(6-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бута-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((4-(2-этоксипропан-2-ил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-((2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(5-гидрокси-5-метилгекса-1,3-диин-1-ил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-2-метил-4-(6-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-N-гидрокси-4-(6-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(2-фтор-4-метилфенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

(R)-4-(6-(3-фтор-4-изопропокси)фенил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)-N-гидрокси-2-метил-2-(метилсульфонил)бутанамид;

или соль этого соединения.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения или лечения бактериальной инфекции.

13. Применение по п.12, где бактериальная инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию.

