



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **118868**(13) **C2**

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

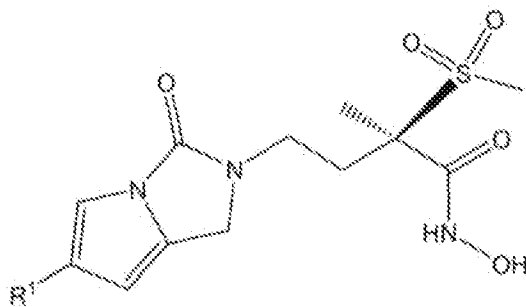
(21) Номер заявки: **а 2016 09996**
(22) Дата подання заявки: **03.03.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.03.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14157636.3**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **04.03.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.01.2017, Бюл.№ 2**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.03.2019, Бюл.№ 6**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/EP2015/054358, 03.03.2015**

(72) Винахідник(и):
**Шапу Гаель (CH),
Говен Жан-Христоф (CH),
Паншо Філіп (CH),
Спеклін Жан-Люк (CH),
Сюріве Жан-Філіп (CH),
Шмітт Крістіна (CH),
Мірре Азелі (CH)**
(73) Власник(и):
**ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД,
Hegenheimermattweg 91, CH-4123 Allschwil,
Switzerland (CH)**
(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 2012/137099 A1
WO 2012/137094 A1
WO 2012/120397 A1**

(54) ПОХІДНІ 1,2-ДИГІДРО-3Н-ПІРОЛО[1,2-с]ІМІДАЗОЛ-3-ОНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

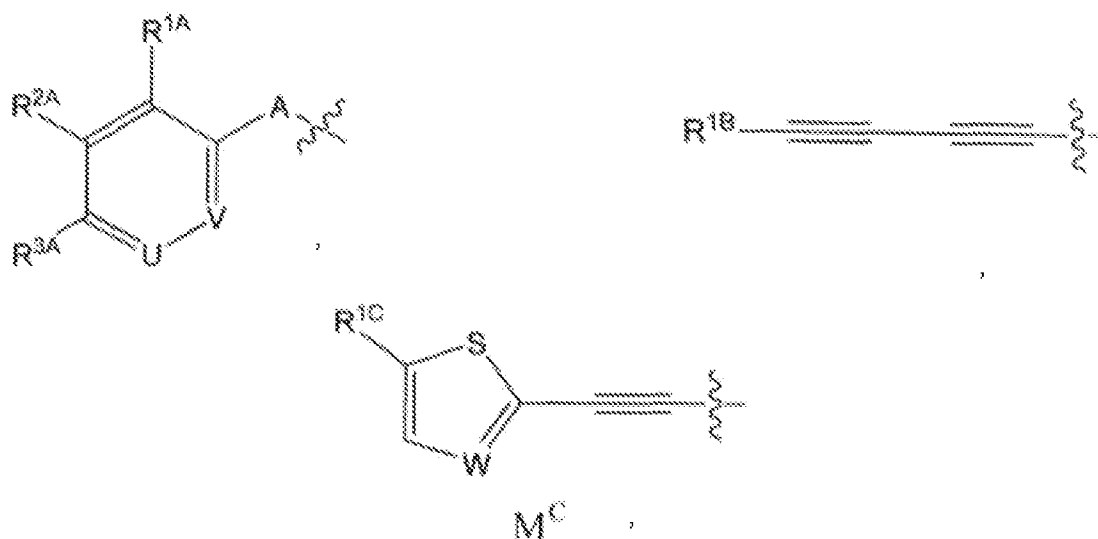
(57) Реферат:

Винахід належить до антибактеріальних сполук формули I



де R¹ означає одну з груп, представлених нижче,

UA 118868 C2



де A означає зв'язок, $CH=CH$ або $C\equiv C$; U означає N або CH ; V означає N або CH ; W являє собою N або CH ; та R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{1B} та R^{1C} є такими, як визначено у формулі винаходу; та їх солей.

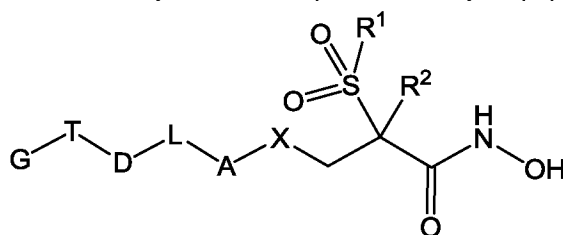
Даний винахід відноситься до антибактеріальних похідних 1,2-дигідро-3Н-піроло[1,2-с]імідазол-3-ону, фармацевтичних композицій, що містять їх, та застосування таких сполук для виготовлення лікарських засобів для лікування бактеріальних інфекцій. Дані сполуки є корисними антимікробними засобами, ефективними проти множини патогенів людини та тварин, особливо, грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій. Сполуки даного винаходу необов'язково можна застосовувати у комбінації, або послідовно, або одночасно, з одним або декількома терапевтичними засобами, ефективними проти бактеріальних інфекцій.

Інтенсивне застосування антибіотиків зробило селективний еволюційний тиск на мікроорганізми, сприяючи продукуванню генетично сформованих механізмів стійкості. Сучасна медична та соціо-економічна поведінка загострює проблему розвитку стійкості, створюючи умови уповільненого росту для патогенних мікроорганізмів, наприклад, у штучних суглобах та шляхом довготривалої підтримки резервуарів у хазяїв, наприклад, у хворих з ослабленим імунітетом.

В умовах стаціонару, зростає число штамів *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, таких як *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa*, головних джерел інфекцій, стають стійкими до множини ліків та, внаслідок цього, важко піддаються лікуванню, аж до неможливості лікування взагалі. Це, особливо, стосується грамнегативних організмів, де ситуація починає викликати занепокоєння, оскільки протягом десятиліть не було схвалено жодного нового засобу та асортимент розроблюваних препаратів виглядає порожнім.

Таким чином, існує значна медична потреба у нових антибактеріальних сполуках, направлених на вирішення проблеми стійких грамнегативних бактерій, зокрема, стійких до цефалоспоринов та карбапенемів третього покоління *Klebsiella pneumoniae* та стійких у відношенні множини ліків *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. Один із способів вирішення проблеми перехресної стійкості до розроблених класів антибіотиків є інгібування нової цілі. У зв'язку з цим певна увага була приділена ферменту LpxC, який є важливим ферментом у біосинтезі ліпополісахаридів (основний компонент зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій), та у останній час було опубліковано декілька заявок на патент, що відносяться до інгібіторів LpxC.

Наприклад, WO 2011/045703 описує антибактеріальні сполуки формули (A1)

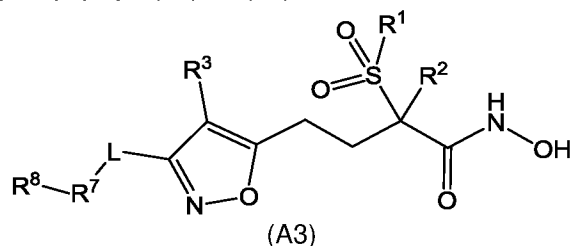
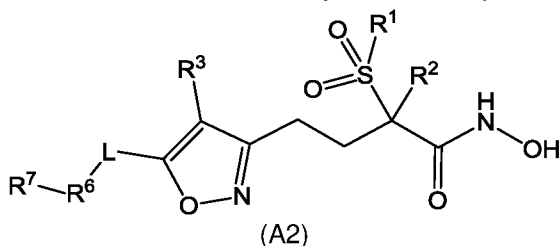


(A1)

де R¹ означає (C₁-C₃)алкіл; R² означає H або (C₁-C₃)алкіл; X означає CH₂, O, NH, S або SO₂; A означає необов'язково заміщену фенільну або 6-членну гетероарильну групу; L відсутній або означає S, SH, OH, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_z- або -(CH₂)_z-S-; D відсутній або означає необов'язково заміщену групу, що містить карбоциклічний або гетероциклічний компонент з необов'язково приєднаним (C₁-C₃)алкільним ланцюгом; T відсутній або означає -(CH₂)_z-, -(CH₂)_z-O- або -O-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_n-; G відсутній або означає необов'язково заміщену карбоциклічну або гетероциклічну групу; та n та p означають цілі числа, кожне у інтервалі від 0 до 3, та z означає ціле число у інтервалі від 1 до 3.

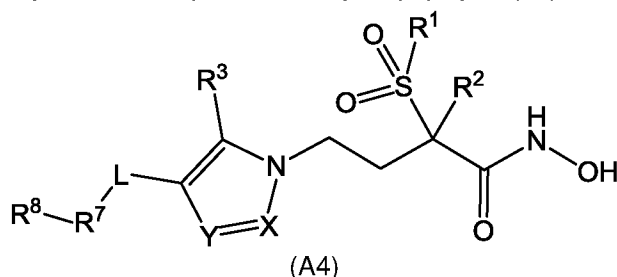
WO 2011/073845 та WO 2012/120397 описують антибактеріальні сполуки зі структурною формулою, подібною формулі (A1), однак, при цьому група, що відповідає групі A формули (A1), відповідно, являє собою залишок піридин-2-он або фтор піридин-2-он.

WO 2012/137094 описує антибактеріальні сполуки формул (A2) та (A3)



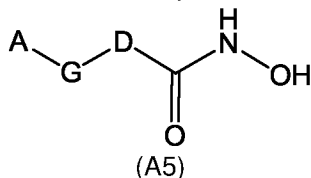
де R^1 означає (C_1-C_3) алкіл; R^2 означає H або (C_1-C_3) алкіл; R^3 означає H, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) алкіл, ціано, (C_1-C_3) галогеналкокси, (C_1-C_3) галогеналкіл, галоген або гідрокси; L означає зв'язок, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ або $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$; R^4 та R^5 незалежно означають H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкілкарбоніл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл (C_1-C_6) алкіл або форміл; n означає 0, 1, 2, 3 або 4; p означає 0, 1, 2, 3 або 4; R^6 означає (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксикарбоніл, (C_1-C_6) алкіл- NR^4 -(C_1-C_6)алкіл, (C_1-C_6) алкілтіо (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкілтіокарбоніл, (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арилокси, (C_6-C_{12}) арилтіо, (C_6-C_{12}) арил- NR^4 -, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкілокси, (C_3-C_8) циклоалкілтіо, (C_5-C_8) циклоалкіл- NR^4 -, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарилокси, (C_5-C_{12}) гетероарилтіо, (C_5-C_{12}) гетероарил- NR^4 -, (C_3-C_{13}) гетероцикліл, (C_3-C_{13}) гетероциклілокси, (C_3-C_{13}) гетероциклілтіо, (C_3-C_{13}) гетероцикліл- NR^4 -, гідроксі (C_1-C_{10}) алкіл, меркапто (C_1-C_6) алкіл, (NR^4R^5) алкіл, або (NR^4R^5) карбоніл; та R^7 відсутній або означає (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл (C_1-C_6) алкіл, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарил (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_{13}) гетероцикліл або (C_3-C_{13}) гетероцикліл (C_1-C_6) алкіл.

WO 2012/137099 описує антибактеріальні сполуки формули (A4)

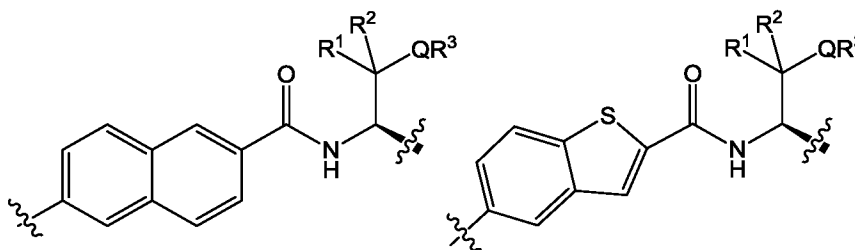


де R^1 означає (C_1-C_3) алкіл; R^2 означає H або (C_1-C_3) алкіл; R^3 означає H або (C_1-C_3) алкіл; X означає N або CR^4 ; Y означає N або CR^4 ; R^4 означає H або (C_1-C_3) алкіл; L означає зв'язок, (C_2-C_6) алкенілен, (C_1-C_6) алкілен, (C_2-C_6) алкінілен, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^5(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^5(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^5SO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^5(CH_2)_p-$ або $-(CH_2)_nNR^5CO(CH_2)_p-$; R^5 та R^6 незалежно означають H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкілкарбоніл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл (C_1-C_6) алкіл або форміл; n означає 0, 1, 2, 3 або 4; p означає 0, 1, 2, 3 або 4; R^7 означає (C_2-C_6) алкеніл, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксикарбоніл, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкілкарбоніл, (C_1-C_6) алкіл- NR^5 -(C_1-C_6)алкіл, (C_1-C_6) алкілтіо, (C_1-C_6) алкілтіо (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкілтіокарбоніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арилокси, (C_6-C_{12}) арилтіо, (C_6-C_{12}) арил- NR^5 -, ціано, ціано (C_1-C_6) алкіл, (C_5-C_8) циклоалкеніл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкілокси, (C_3-C_8) циклоалкілтіо, (C_5-C_8) циклоалкіл- NR^5 -, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарилокси, (C_5-C_{12}) гетероарилтіо, (C_5-C_{12}) гетероарил- NR^5 -, (C_3-C_{13}) гетероцикліл, (C_3-C_{13}) гетероциклілокси, (C_3-C_{13}) гетероциклілтіо, (C_3-C_{13}) гетероцикліл- NR^5 -, гідроксі (C_1-C_{10}) алкіл, меркапто (C_1-C_6) алкіл, (NR^5R^6) алкіл, або (NR^5R^6) карбоніл; та R^8 відсутній або означає (C_6-C_{12}) арил, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл (C_1-C_6) алкіл, (C_5-C_{12}) гетероарил, (C_5-C_{12}) гетероарил (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_{13}) гетероцикліл або (C_3-C_{13}) гетероцикліл (C_1-C_6) алкіл.

WO 2013/170165 описує, особливо, антибактеріальні сполуки формули (A5)

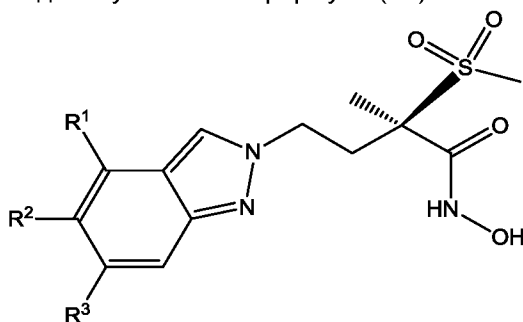


де A означає заміщену алкільну групу, де щонайменше один замісник являє собою гідрокси, або A означає заміщену циклоалкільну групу, де щонайменше один замісник являє собою гідрокси або гідроксіалкіл; G означає групу, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний або потрійний зв'язок та/або фенільне кільце; D являє собою групу, вибрану з



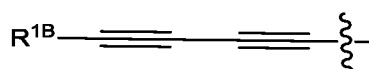
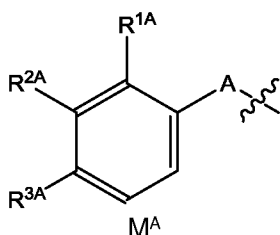
Q означає O або NR, де R означає H або незаміщений (C₁-C₃)алкіл; R¹ та R² незалежно вибирають з групи, що складається з H та заміщеного або незаміщеного (C₁-C₃)алкілу, або R¹ та R², разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють незаміщену (C₃-C₄)циклоалکیلну групу або незаміщену 4-6 членну гетероциклічну групу; та R³ вибирають з групи, що складається з водню, заміщеного або незаміщеного (C₁-C₃)алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілалкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероарила, та заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу.

У попередній, ще неопублікованій заявці на патент, ми вже повідомляли про антибактеріальні похідні 2H-індазолу загальної формули (A6)



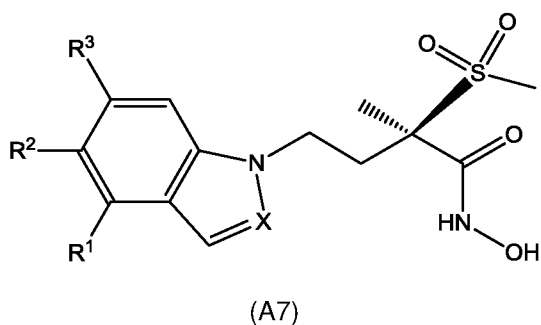
(A6)

де R¹ означає H або галоген; R² означає (C₃-C₄)алкінілокси або групу M; R³ означає H або галоген; M означає одну з груп M^A та M^B, представлених нижче,

M^B

де A означає зв'язок, CH₂CH₂, CH=CH або C≡C; R^{1A} являє собою H або галоген; R^{2A} являє собою H, алкокси або галоген; R^{3A} являє собою H, алкокси, гідроксіалкокси, тіоалкокси, трифторметокси, аміно, діалкіламіно, гідроксіалкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксіалкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-(діалкіламіно)оксетан-3-іл, 3-гідрокситітан-3-іл, морфолін-4-ілалкокси, морфолін-4-ілалкіл, оксазол-2-іл або [1,2,3]триазол-2-іл; та R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-гідрокситітан-3-іл, гідроксіалкіл, аміноалкіл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл або 4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл.

У іншій попередній, ще неопублікованій заявці на патент, ми вже повідомляли про антибактеріальні похідні 1H-індазолу загальної формули (A7)



де

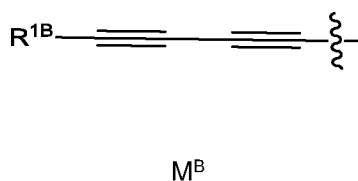
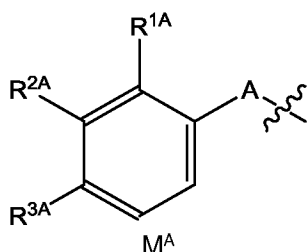
X являє собою N або CH;

R¹ являє собою H або галоген;

R² являє собою (C₃-C₄)алкінілокси або групу M;

R³ являє собою H або галоген;

M означає одну з груп M^A та M^B, представлених нижче,



де A являє собою зв'язок, CH₂CH₂, CH=CH або C≡C;

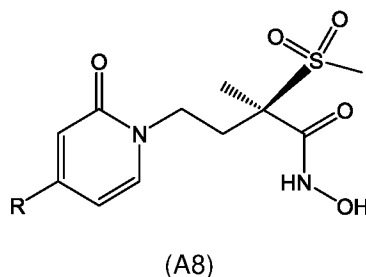
R^{1A} являє собою H або галоген;

R^{2A} являє собою H, (C₁-C₃)алкокси або галоген;

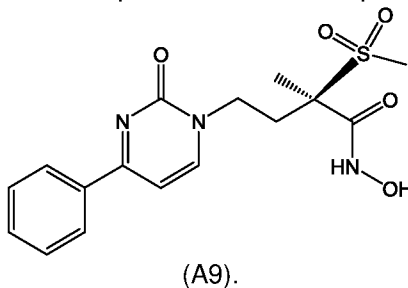
R^{3A} являє собою H, (C₁-C₃)алкокси, гідроксі(C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₃)тіоалкокси, трифторметокси, аміно, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, 2-гідроксіацетамідо, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі(C₁-C₃)алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, морфолін-4-іл(C₂-C₃)алкокси, морфолін-4-іл-(C₁-C₂)алкіл, оксазол-2-іл або [1,2,3]триазол-2-іл; та

R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, гідроксі(C₁-C₃)алкіл, аміно(C₁-C₃)алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл або транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл.

Більше того, у роботі Montgomery та інш., J. Med.Chem. (2012), 55(4), 1662-1670, розкриті подальші інгібітори LpxC, серед інших сполук загальної формули (A8)



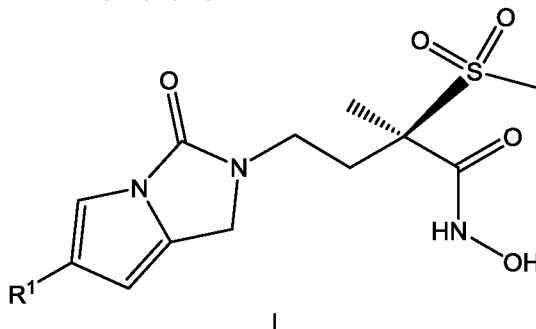
де R, особливо, може являти собою фенілетиніл або стирил, та сполуки формули (A9)



Даний винахід забезпечує нові антибактеріальні похідні 1,2-дигідро-3Н-піроло[1,2-с]імідазол-3-ону, а саме, сполуки формули I, описані у даному документі.

Різні варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

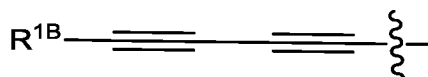
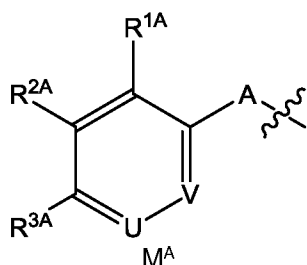
1) Винахід відноситься до сполук формули I



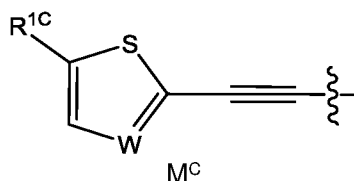
де

R¹ являє собою групу M;

M означає одну з груп M^A, M^B та M^C, представлених нижче,



M^B



M^C

де A являє собою зв'язок, CH=CH або C≡C;

U являє собою N або CH;

V являє собою N або CH;

W являє собою N або CH;

R¹A являє собою H або галоген;

R²A являє собою H, (C₁-C₃)алкокси або галоген;

R³A являє собою H, галоген, (C₁-C₃)алкокси, гідроксі(C₂-C₄)алкокси, дигідроксі(C₃-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)тіоалкокси, трифторметокси, трифторметил, аміно, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, 1,2-дигідроксietил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкіл, 2-гідрокси-1-оксоетил, [(C₁-C₄)алкокси]карбоніл, метилсульфонамідометил, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(((диметилгліцил)окси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-іл, 1-(2-гідроксіацетил)азетидин-3-іл, (1-трет-бутилоксикарбоніл)-3-гідроксіазетидин-3-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі(C₁-C₃)алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, 4-амінопіперидин-1-іл, морфолін-4-іл(C₂-C₃)алкокси, [4-N-(C₁-C₃)алкілпіперазин-1-іл](C₁-C₃)алкіл, морфолін-4-іл(C₁-C₂)алкіл, [1,2,3]триазол-2-іл, 3-[гідроксі(C₂-C₃)алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл, (1s,3r)-(1-гідрокси-3-(гідроксиметил)циклобутил)метил, (4-гідроксіпіперидиніл)метил або (4-амінопіперидиніл)метил;

R¹B являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, 3-(гідроксі(C₁-C₃)алкіл)оксетан-3-іл, гідроксі(C₁-C₃)алкіл, 1,2-дигідроксіетил, аміно(C₁-C₃)алкіл, (диметиламіно)метил, метилсульфонамідометил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)-метилциклопроп-1-іл, 1-(((диметилгліцил)окси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-((фосфоноокси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)-оксиметил-

циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)аміно)-циклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, (1R*,2S*,3s*)-1,2-біс-(гідроксиметил)-циклопроп-3-іл, 1-(гідроксиметил)циклобут-1-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-(гідрокси(C₁-C₃))алкіл)оксетан-3-іл, 1-(2-гідроксіяцетил)-азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл, 3-гідроксиметил-біцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл, 3-гідроксіоксетан-3-ілметил, 1-циклобутил-2-гідроксіетил або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл; та

R^{1C} являє собою 1-аміноциклопропіл або гідроксі(C₁-C₃))алкіл;

та до солей (зокрема фармацевтично прийнятних солей) сполук формули I.

Наступні параграфи забезпечують визначення різних хімічних фрагментів для сполук у відповідності з винаходом та призначені для застосування рівним чином по всьому об'єму опису та формули винаходу, якщо тільки інше чітко викладене визначення не забезпечує більш широке або більш вузьке визначення:

- Термін "алкіл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Термін "(C_x-C_y))алкіл" (x та y кожен означає ціле число) відноситься до алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C₁-C₃))алкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю. Типові приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил та трет-бутил. Кращими є метил та етил. Найкращим є метил.

- Термін "гідроксіалкіл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи, як визначено вище, де один атом водню замінений на гідрокси групу. Термін "гідроксі(C_x-C_y))алкіл" (x та y кожен означає ціле число) відноситься до гідроксіалкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, гідроксі(C₁-C₄))алкільна група означає гідроксіалкільну групу, як визначено вище, яка містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Типові приклади гідроксіалкільних груп включають гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 2-гідроксипропіл та 3-гідроксипропіл. Кращими є гідроксиметил та 2-гідроксіетил. Найкращим є гідроксиметил.

- Термін "аміноалкіл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи, як визначено вище, де один атом водню замінений на аміногрупу. Термін "аміно(C_x-C_y))алкіл" (x та y кожен означає ціле число) відноситься до аміноалкільної групи, як визначено вище, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, аміно(C₁-C₄))алкільна група означає аміноалкільну групу, як визначено вище, яка містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Типові приклади аміноалкільних груп включають амінометил, 2-аміноетил, 2-амінопропіл, 2-амінопроп-2-іл та 3-амінопропіл. Кращими є амінометил, 2-аміноетил та 2-амінопропіл. Найкращим є 2-амінопроп-2-іл.

- Термін "алкокси", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Термін "(C_x-C_y))алкокси" (x та y кожен означає ціле число) відноситься до алкокси групи, як визначено вище, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C₁-C₃))алкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю. Типові приклади алкокси груп включають метокси, етокси, н-пропокси та ізо-пропокси. Кращими є метокси та стокси. Найкращим є метокси.

- Термін "гідроксіалкокси", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, де один з атомів вуглецю несе гідрокси групу. Термін "гідроксі(C_x-C_y))алкокси" (x та y кожен означає ціле число) відноситься до гідроксіалкокси групи, як визначено вище, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, гідроксі(C₂-C₄))алкокси група містить від двох до чотирьох атомів вуглецю. Типові приклади гідроксіалкокси груп включають 2-гідроксіетокси, 2-гідроксипропокси, 3-гідроксипропокси та 4-гідроксибутокси. Кращими є 2-гідроксіетокси та 3-гідроксипропокси. Найкращим є 2-гідроксіетокси.

- Термін "дигідроксіалкокси", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи, що містить від трьох до чотирьох атомів вуглецю, де два атоми водню на двох різних атомах вуглецю, кожен, замінений на гідрокси групу. Наприклад "дигідроксі(C₃-C₄))алкокси" відноситься до алкокси групи, що містить від трьох до чотирьох атомів вуглецю, де два атоми водню на двох різних атомах вуглецю, кожен, замінений на гідрокси групу. Кращою дигідроксі(C₃-C₄))алкокси групою є 2,3-дигідроксипропокси.

- Термін "тіоалкокси", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, де атом кисню замінений на атом сірки. Термін "(C_x-C_y))тіоалкокси" (x та y кожен означає ціле

число) відноситься до тіоалкокси групи, як визначено вище, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_1-C_3) тіоалкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю. Типові приклади тіоалкокси груп включають метилтіо, етилтіо, n -пропілтіо та ізо-пропілтіо. Кращими є метилтіо та етилтіо. Найкращим є метилтіо.

5 - Термін "3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл" відноситься до оксетан-3-ільної групи, де атом водню на атомі вуглецю у положенні 3 оксетанового кільця замінений на гідроксі (C_1-C_3) алкільну групу, як визначено вище. Прикладами 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-ільних груп є 3-гідроксиметилоксетан-3-іл та 3-(2-гідроксіетил)-оксетан-3-іл. Найбільш кращою 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-ільною групою є 3-гідроксиметилоксетан-3-іл.

10 - Термін "морфолін-4-іл- (C_1-C_2) алкіл" відноситься до (C_1-C_2) алкільної групи, як визначено вище, де один з атомів водню замінений на морфолін-4-ільну групу. Прикладами морфолін-4-іл- (C_1-C_2) алкільних груп є морфолін-4-ілметил та 2-морфолін-4-ілетил. Найбільш кращою морфоліно (C_1-C_2) алкільною групою є морфолін-4-ілметил.

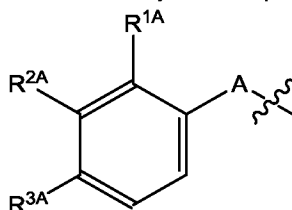
15 - Термін "галоген" відноситься до фтору, хлору, бромов або йоду, та переважно до фтору або хлору, та найбільш переважно до фтору.

- Термін "стійкий до хінолону", при використанні у даному тексті, відноситься до бактеріального штаму, у відношенні якого ципрофлоксацин має мінімальну інгібуючу концентрацію щонайменше 16 мг/л (зазначену мінімальну інгібуючу концентрацію вимірюють за стандартним методом, описаним у "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^e вид., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), документ M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)).

20 - Термін "стійкий до множини ліків", при використанні у даному тексті, відноситься до бактеріального штаму, у відношенні якого щонайменше три сполуки - антибіотики, вибрані з трьох різних категорій антибіотиків, мають мінімальну інгібуючу концентрацію (MIK) вище їх відповідних границь класифікації стійкості, при цьому зазначені три різні категорії антибіотиків вибирають з пеніцилінів, комбінацій пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази, цефалоспоринов, карбапенемів, монобактамів, фторхінолонів, аміноглікозидів, фосфонових кислот, тетрациклінів та поліміксинів. Границі класифікації стійкості визначають у відповідності з останнім доступним переліком, опублікованим Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, PA, USA).
25 Відповідно, границі класифікації стійкості є рівнями MIK, при яких, у певний момент часу, бактерія вважається або сприйнятливою, або стійкою до лікування відповідним антибіотиком або комбінацією антибіотиків.

30 Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки, що розглядається, та демонструють мінімальні небажані токсичні впливи. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ, в залежності від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці, що розглядається. Для більш повної інформації див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH (2008) та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters та Luc Quéré (ред.), RSC Publishing (2012).

40 У цьому тексті, зв'язок, перерваний хвилястою лінією, показує точку приєднання накресленого радикалу до решти частини молекули. Наприклад, накреслений нижче радикал

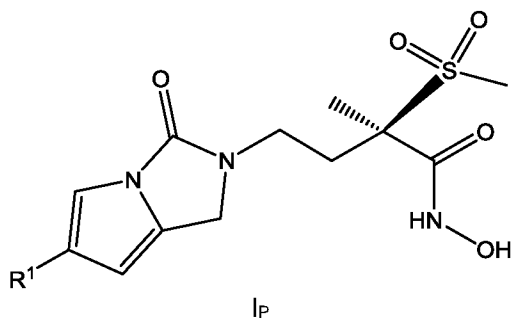


де A являє собою зв'язок, та кожен з R^{1A} , R^{2A} та R^{3A} являє собою H , означає фенільну групу.

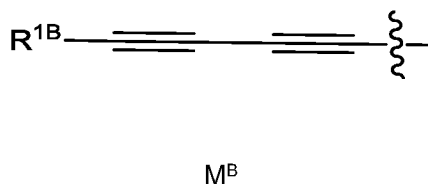
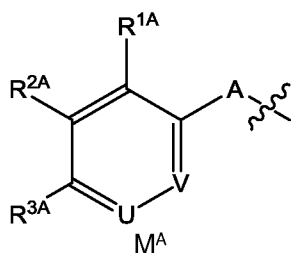
45 Більше того, термін "кімнатна температура", використаний тут, відноситься до температури 25 °C.

Термін "приблизно", який розташований перед числовим значенням " X ", якщо тільки він не використаний у відношенні температур, відноситься у даній заявці до інтервалу, що простягається від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X , та переважно до інтервалу, що простягається від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X . У окремому випадку температур, термін
50 "приблизно", який розташований перед температурою " Y ", відноситься у даній заявці до інтервалу, що простягається від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та переважно до інтервалу, що простягається від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C.

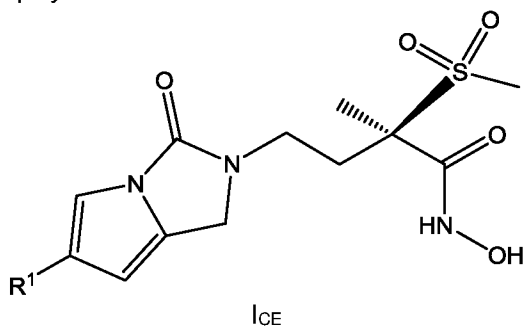
2) Винахід, особливо, відноситься до сполук формули I у відповідності з варіантом здійснення 1), які також є сполуками формули I_p



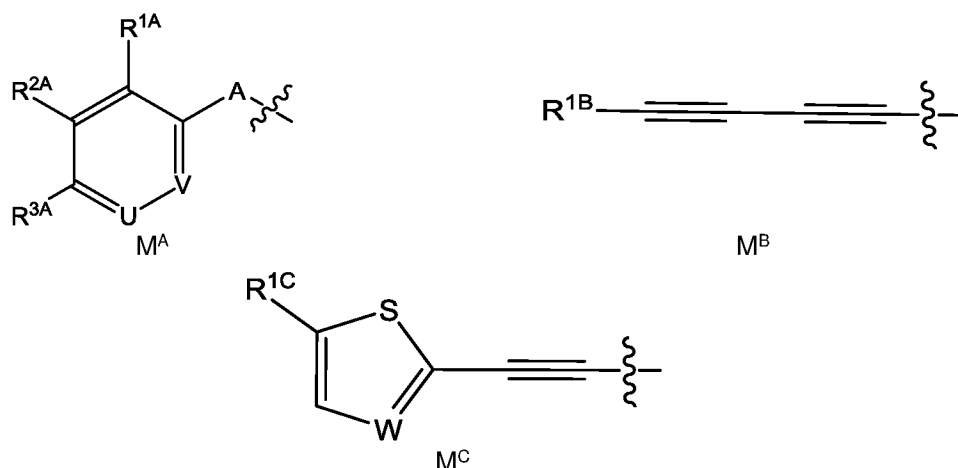
де
 R^1 являє собою групу М;
 5 М означає одну з груп M^A та M^B , представлених нижче,



де А являє собою зв'язок, $CH=CH$ або $C\equiv C$;
 У являє собою N або CH ;
 10 V являє собою N або CH ;
 R^{1A} являє собою H або галоген;
 R^{2A} являє собою H, (C_1-C_3) алкокси або галоген;
 R^{3A} являє собою H, (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) тіоалкокси, трифторметокси, аміно, гідроксі (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_4) алкіл, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил,
 15 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, морфолін-4-іл (C_2-C_3) алкокси, [4-N (C_1-C_3) алкілпіперазин-1-іл] (C_1-C_3) алкіл, морфолін-4-іл (C_1-C_2) алкіл, [1,2,3]триазол-2-іл або 3-[гідроксі (C_2-C_3) алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл; та
 20 R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, гідроксі (C_1-C_3) алкіл, 1,2-дигідроксіетил, аміно (C_1-C_3) алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметил-циклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил або
 25 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл;
 та до солей (зокрема фармацевтично прийнятних солей) сполук формули I_P .
 3) Винахід, зокрема, відноситься до сполук формули I у відповідності з варіантом здійснення 1), які також є сполуками формули I_{CE}



де
 R^1 являє собою групу М;
 35 М означає одну з груп M^A , M^B та M^C , представлених нижче,



де А являє собою зв'язок, $\text{CH}=\text{CH}$ або $\text{C}\equiv\text{C}$;

U являє собою CH або N;

V являє собою CH або N;

W являє собою CH або N;

R^{1A} являє собою H або галоген;

R^{2A} являє собою H, (C_1-C_3) алкокси або галоген;

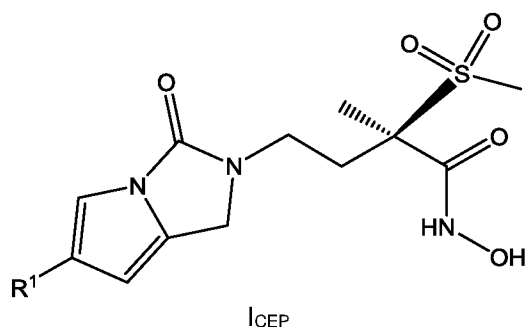
R^{3A} являє собою H, галоген, (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, дигідроксі (C_3-C_4) алкокси, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкокси, трифторметил, гідроксі (C_1-C_4) алкіл, 1,2-дигідроксіетил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_4) алкіл, 2-гідроксі-1-оксоетил, $[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкокси]карбоніл, метилсульфонамідометил, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(((диметилгліцил)окси)метил)циклопропіл, 1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-ил, 1-(2-гідроксіацетил)азетидин-3-іл, (1-трет-бутилоксикарбоніл)-3-гідроксіазетидин-3-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 4-амінопіперидин-1-іл, [4-N- (C_1-C_3) алкілпіперазин-1-іл] (C_1-C_3) алкіл, морфолін-4-іл- (C_1-C_2) алкіл, 3-[гідроксі (C_2-C_3) алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл, (1s,3r)-(1-гідрокси-3-(гідроксиметил)циклобутил)метил, (4-гідроксіпіперидиніл)метил або (4-амінопіперидиніл)метил;

R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі (C_1-C_3) алкіл, 1,2-дигідроксіетил, аміно (C_1-C_3) алкіл, (диметиламіно)метил, метилсульфонамідометил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(((диметилгліцил)окси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-((фосфоноокси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)-метокси)карбоніл)оксиметил)-циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)-карбоніл)аміно)-циклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, (1R*,2S*,3S*)-1,2-біс-(гідроксиметил)-циклопроп-3-іл, 1-(гідроксиметил)циклобут-1-ил, 3-амінооксетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, 1-(2-гідроксіацетил)-азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил, 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл, 3-гідроксіоксетан-3-ілметил, 1-циклобутил-2-гідроксіетил або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл; та

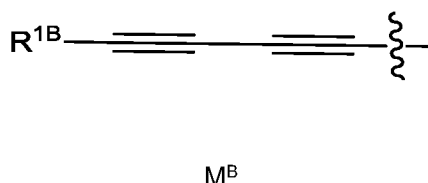
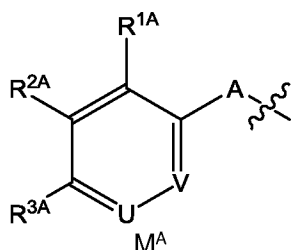
R^{1C} являє собою 1-аміноциклопропіл або гідроксі (C_1-C_3) алкіл;

та до солей (зокрема фармацевтично прийнятних солей) сполук формули I_{CE}.

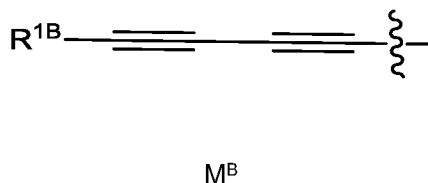
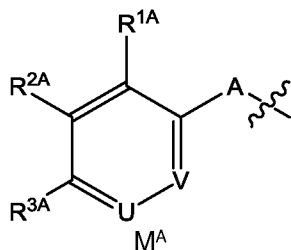
4) Таким чином, винахід, особливо, відноситься до сполук формули I у відповідності з варіантом здійснення 3), які також є сполуками формули I_{CEP}



- 5 де
R¹ являє собою групу М;
М означає одну з груп М^А та М^В, представлених нижче,



- 10 де А являє собою зв'язок, CH=CH або C≡C;
У являє собою CH або N;
V являє собою CH або N;
R¹A являє собою H або галоген;
R²A являє собою H, (C₁-C₃)алкокси або галоген;
R³A являє собою H, (C₁-C₃)алкокси, гідроксі(C₂-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси,
15 гідроксі(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкіл, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл,
2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл,
1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-
іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил,
3-гідроксіоксетан-3-іл, [4-N-(C₁-C₃)алкілпіперазин-1-іл](C₁-C₃)алкіл, морфолін-4-іл-(C₁-C₂)алкіл
20 або 3-[гідроксі(C₂-C₃)алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл; та
R¹B являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі(C₁-C₃)алкіл, 1,2-дигідроксіетил,
аміно(C₁-C₃)алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-
(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл;
та до солей (зокрема фармацевтично прийнятних солей) сполук формули I CEP.
25 5) Зокрема, сполуки формули I CEP у відповідності з варіантом здійснення 3) або 4) є такими,
що R¹ являє собою групу М та М являє собою групу М^А або М^В



- 30 де А являє собою зв'язок, CH=CH або C≡C;
У являє собою CH або N;
V являє собою CH;
R¹A являє собою H або фтор;
R²A являє собою H, метокси або фтор;
R³A являє собою H, (C₁-C₃)алкокси, гідроксі(C₂-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси,
35 гідроксі(C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкіл, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл,

2-гідроксіяцетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл,
1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-
іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил,
3-гідроксіоксетан-3-іл, [4-N-(C₁-C₃)алкілпіперазин-1-іл](C₁-C₃)алкіл, морфолін-4-іл-(C₁-C₂)алкіл
або 3-[гідроксі(C₂-C₃)алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл; та

R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі(C₁-C₃)алкіл, 1,2-дигідроксіетил,
аміно(C₁-C₃)алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-
(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл;

б) У відповідності з одним головним варіантом здійснення даного винаходу, сполуки
формули I, як визначено у одному з варіантів здійснення 1) - 5), є такими, що R¹ являє собою
групу M^A.

7) Один підваріант варіанту здійснення б) відноситься до сполук формули I, як визначено у
варіанті здійснення б), де A являє собою зв'язок.

8) Переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 7) є такими, що U
являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або галоген, R^{2A} являє собою H або
(C₁-C₃)алкокси та R^{3A} являє собою H, галоген, (C₁-C₃)алкокси або 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл
(та, зокрема, такими, що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або галоген,
R^{2A} являє собою H або (C₁-C₃)алкокси та R^{3A} являє собою H, (C₁-C₃)алкокси або 3-гідрокси-
3-метилбут-1-ін-1-іл).

9) Більш переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 7) є такими,
що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H, хлор або фтор, R^{2A} являє собою
H або метокси та R^{3A} являє собою H, хлор, фтор, метокси або 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл (и,
зокрема, такими, що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або фтор, R^{2A}
являє собою H або метокси та R^{3A} являє собою H, метокси або 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл).

10) Інший підваріант варіанту здійснення б) відноситься до сполук формули I, як визначено у
варіанті здійснення б), де A являє собою C≡C.

11) Переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 10) є такими, що U
являє собою CH або N, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або галоген, R^{2A} являє собою H
або галоген та R^{3A} являє собою гідроксі(C₂-C₄)алкокси, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, 1,2-дигідроксіетил,
1-гідрокси-2,2-дифторетил, метилсульфонамідометил, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл,
2-гідроксіяцетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл,
1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-
іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-іл,
3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі(C₁-C₃)алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл,
4-амінопіперидин-1-іл, [4-N-(C₁-C₃)алкілпіперазин-1-іл](C₁-C₃)алкіл, морфолін-4-іл-(C₁-C₂)алкіл,
3-[гідроксі(C₂-C₃)алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл або (4-гідроксипіперидиніл)метил (та, зокрема,
такими, що U являє собою CH або N, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або галоген, R^{2A}
являє собою H або галоген та R^{3A} являє собою гідроксі(C₂-C₄)алкокси, гідроксі(C₁-C₄)алкіл,
3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл, 2-гідроксіяцетамідо, (карбамоїлокси)метил,
1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-амінометилциклопроп-1-іл,
1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл,
транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл,
[4-N-(C₁-C₃)алкілпіперазин-1-іл](C₁-C₃)алкіл, морфолін-4-іл-(C₁-C₂)алкіл або
3-[гідроксі(C₂-C₃)алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл).

12) Більш переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 10) є
такими, що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або фтор, R^{2A} являє
собою H або фтор та R^{3A} являє собою гідроксі(C₂-C₄)алкокси, гідроксі(C₁-C₄)алкіл,
1,2-дигідроксіетил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, метилсульфонамідометил, 2-гідроксіяцетамідо,
(карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл,
1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-
циклобут-1-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, морфолін-4-ілметил або (4-гідроксипіперидиніл)метил (та,
зокрема, такими, що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або фтор, R^{2A}
являє собою H або фтор та R^{3A} являє собою гідроксі(C₂-C₄)алкокси, гідроксі(C₁-C₄)алкіл,
2-гідроксіяцетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл,
1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл,
1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл або морфолін-4-ілметил).

13) Ще більш переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 10) є
такими, що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або фтор, R^{2A} являє
собою H або фтор та R^{3A} являє собою гідроксі(C₂-C₄)алкокси, гідроксі(C₁-C₄)алкіл,
1,2-дигідроксіетил, 2-гідроксіяцетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл,

1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл або 3-гідроксіоксетан-3-іл (та, зокрема, такими, що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H або фтор, R^{2A} являє собою H або фтор та R^{3A} являє собою гідроксі(C₂-C₄)алкокси, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, 2-гідроксіяцетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил або 3-гідроксіоксетан-3-іл).

14) Ще один підваріант варіанту здійснення 6) відноситься до сполук формули I, як визначено у варіанті здійснення 6), де A являє собою CH=CH.

15) Переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 14) є такими, що U являє собою CH, V являє собою CH, R^{1A} являє собою H, R^{2A} являє собою H та R^{3A} являє собою гідроксі(C₁-C₄)алкіл (зокрема гідроксиметил).

16) У відповідності з іншим головним варіантом здійснення даного винаходу, сполуки формули I, як визначено у одному з варіантів здійснення 1) - 5), є такими, що R¹ являє собою групу M^B.

17) Переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 16) є такими, що R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі(C₁-C₃)алкіл, аміно(C₁-C₃)алкіл, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)-оксиметил)-циклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)циклобут-1-іл, 1-(2-гідроксіяцетил)-азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл, 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл (та, зокрема, такими, що R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі(C₁-C₃)алкіл, аміно(C₁-C₃)алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл).

18) Більш переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 16) є такими, що R^{1B} являє собою аміно(C₁-C₃)алкіл, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, 1-(2-гідроксіяцетил)-азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл, 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл (та, зокрема, такими, що R^{1B} являє собою аміно(C₁-C₃)алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл).

19) Ще більш переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 16) є такими, що R^{1B} являє собою транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл (та, зокрема, такими, що R^{1B} являє собою транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл).

20) У відповідності з ще одним головним варіантом здійснення даного винаходу, сполуки формули I, як визначено у варіанті здійснення 1) або 3), є такими, що R¹ являє собою групу M^C.

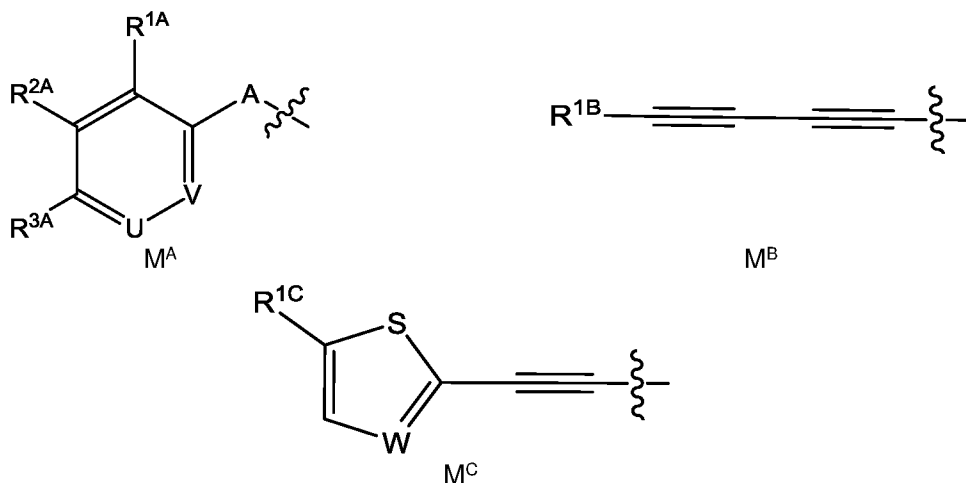
21) У відповідності з одним з варіантів варіанту здійснення 20), сполуки формули I, як визначено у варіанті здійснення 1) або 3), є такими, що W являє собою CH.

22) Переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 21) є такими, що R^{1C} являє собою 1-аміноциклопропіл.

23) У відповідності з другим варіантом варіанта здійснення 20), сполуки формули I, як визначено у варіанті здійснення 1) або 3), є такими, що W являє собою N.

24) Переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 23) є такими, що R^{1C} являє собою гідроксі(C₁-C₃)алкіл (та зокрема 2-гідроксипропан-2-іл).

25) У переважному варіанті здійснення, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 1) або 3) є такими, що R¹ являє собою групу M та M є однією з груп M^A, M^B та M^C, представлених нижче,



де А являє собою зв'язок, $CH=CH$ або $C\equiv C$;

U являє собою CH або N ;

V являє собою CH ;

5 W являє собою CH або N ;

R^{1A} являє собою H або галоген;

R^{2A} являє собою H , (C_1-C_3) алкокси або галоген;

R^{3A} являє собою H , галоген, (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, гідроксі (C_1-C_4) алкіл,

1,2-дигідроксietил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, метилсульфонамідометил, 3-гідрокси-

10 3-метилбут-1-ін-1-іл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл,

1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-амінометилциклопроп-1-іл,

1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл,

транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл,

3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 4-амінопіперидин-1-іл,

15 [4-N- (C_1-C_3) алкілпіперазин-1-іл] (C_1-C_3) алкіл, морфолін-4-іл- (C_1-C_2) алкіл, 3-[гідроксі (C_2-C_3) алкіл]-

2-оксоімідазолідин-1-іл або (4-гідроксіпіперидиніл)метил;

R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі (C_1-C_3) алкіл, аміно (C_1-C_3) алкіл,

1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл,

1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)-оксиметил)-циклопроп-1-іл,

20 транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-

2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-

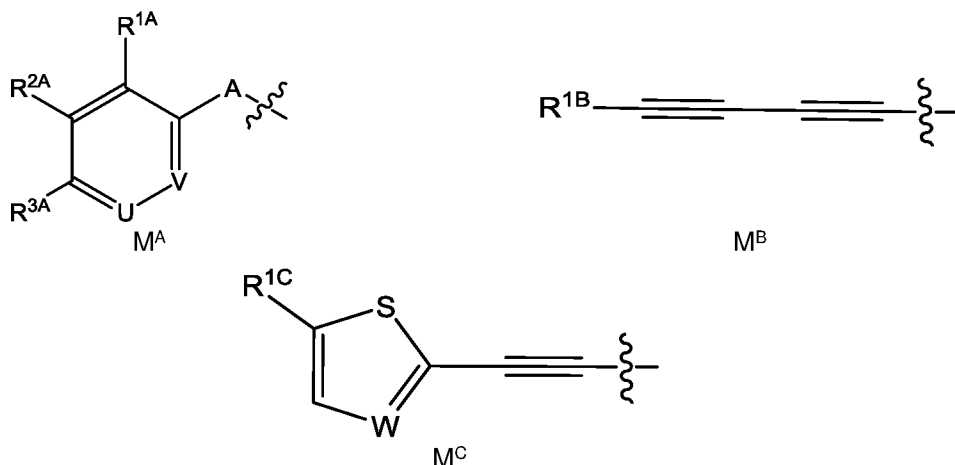
2-метилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)циклобут-1-іл, 1-(2-гідроксіацетил)-азетидин-3-іл,

транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл, 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл,

5 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл; та

R^{1C} являє собою 1-аміноциклопропіл або гідроксі (C_1-C_3) алкіл.

26) У більш переважному варіанті здійснення, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 1) або 3) є такими, що R^1 являє собою групу M та M є однією з груп M^A , M^B та M^C , представлених нижче,



де А являє собою зв'язок або $C\equiv C$;

U являє собою CH;

V являє собою CH;

W являє собою CH;

5 R^{1A} являє собою H або фтор;

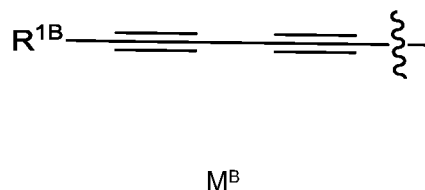
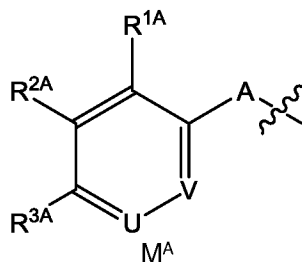
R^{2A} являє собою H, метокси або фтор;

R^{3A} являє собою H, хлор, фтор, (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, гідроксі (C_1-C_4) алкіл, 1,2-дигідроксietил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, метилсульфонамідометил, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)-метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, морфолін-4-іл- (C_1-C_2) алкіл або (4-гідроксипіперидиніл)метил;

10 R^{1B} являє собою аміно (C_1-C_3) алкіл, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)циклобут-1-іл, 1-(2-гідроксіацетил)-азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл, 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл; та

R^{1C} являє собою 1-аміноциклопропіл.

20 27) У ще більш переважному варіанті здійснення, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 1) або 3) є такими, що R^1 являє собою групу M та M є однією з груп M^A та M^B , представлених нижче,



де А являє собою $C\equiv C$;

U являє собою CH;

V являє собою CH;

R^{1A} являє собою H;

R^{2A} являє собою H;

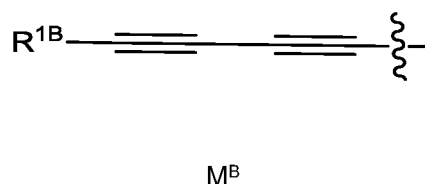
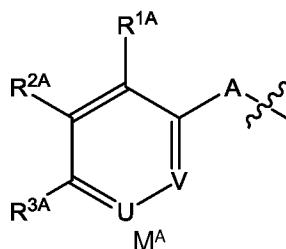
25 R^{3A} являє собою гідроксі (C_1-C_4) алкіл, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метил-циклопроп-1-іл або транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл; та

30 R^{1B} являє собою транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл або 3-гідроксиметил-біцикло[1,1,1]пентан-1-іл.

28) У відповідності з одним з варіантів варіанту здійснення 27), сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 27) є такими, що M означає групу M^A .

29) У відповідності з іншим варіантом варіанту здійснення 27), сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 27) є такими, що M означає групу M^B .

40 30) Більше того, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 2) або 4) переважно є такими, що R^1 являє собою групу M та M є однією з груп M^A та M^B , представлених нижче,



де А являє собою зв'язок, $\text{CH}=\text{CH}$ або $\text{C}\equiv\text{C}$;

U являє собою CH або N ;

V являє собою CH ;

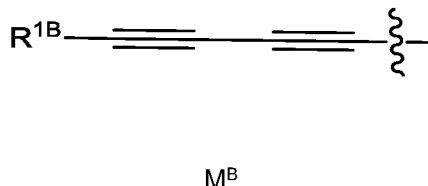
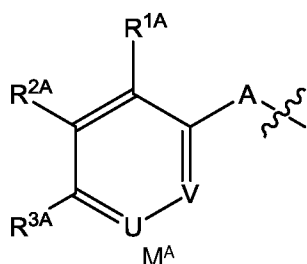
R^{1A} являє собою H або галоген;

5 R^{2A} являє собою H , (C_1-C_3) алкокси або галоген;

R^{3A} являє собою H , (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, гідроксі (C_1-C_4) алкіл, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл, [4-N- (C_1-C_3) алкілпіперазин-1-іл] (C_1-C_3) алкіл, морфолін-4-іл- (C_1-C_2) алкіл або 3-[гідроксі (C_2-C_3) алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл; та

R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі (C_1-C_3) алкіл, аміно (C_1-C_3) алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметил-циклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл.

15 31) Сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 2) або 4) більш переважно є такими, що R^1 являє собою групу М та М є однією з груп M^A та M^B , представлених нижче,



де А являє собою зв'язок або $\text{C}\equiv\text{C}$;

20 U являє собою CH ;

V являє собою CH ;

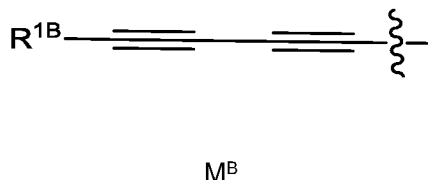
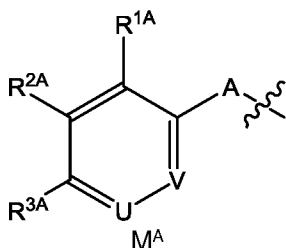
R^{1A} являє собою H або фтор;

R^{2A} являє собою H , метокси або фтор;

25 R^{3A} являє собою H , (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, гідроксі (C_1-C_4) алкіл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл або морфолін-4-іл- (C_1-C_2) алкіл; та

R^{1B} являє собою аміно (C_1-C_3) алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл.

30 32) Ще більш переважно, сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 2) або 4) є такими, що R^1 являє собою групу М та М є однією з груп M^A та M^B , представлених нижче,



35 де А являє собою $\text{C}\equiv\text{C}$;

U являє собою CH ;

V являє собою CH ;

R^{1A} являє собою H ;

R^{2A} являє собою H ;

40 R^{3A} являє собою гідроксі (C_1-C_4) алкіл, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл або транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл; та

R^{1B} являє собою транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл.

33) У відповідності з одним з варіантів варіанту здійснення 32), сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 32) є такими, що M означає групу M^A.

34) У відповідності з іншим варіантом варіанту здійснення 32), сполуки формули I у відповідності з варіантом здійснення 32) є такими, що M означає групу M^B.

35) Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполук формули I, як визначено у одному з варіантів здійснення 1) - 34), також як і до ізотопно-мічених, особливо, ²H (дейтерій) мічених сполук формули I, як визначено у одному з варіантів здійснення 1) - 34), які ідентичні сполукам формули I, як визначено у одному з варіантів здійснення 1) - 34), за виключенням того, що один або декілька атомів замінені або замінені, кожен, на атом, що має той же атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, яка звичайно зустрічається у природі. Таким чином, ізотопно-мічені, особливо ²H (дейтерій) мічені сполуки формули I та їх солі (зокрема фармацевтично прийнятні солі) включені у обсяг даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ²H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до збільшеного періоду напіввиведення in-vivo, знижених режимів дозування, або покращеного профілю безпеки. У одному з варіантів винаходу, сполуки формули I не є ізотопно-міченими, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. Ізотопно-мічені сполуки формули I можуть бути отримані за аналогією зі способами, описаними нижче, але з використанням підходящого ізотопного варіанту підходящих реагентів або вихідних речовин.

36) Особливо кращими є наступні сполуки формули I, як визначено у варіанті здійснення 1) або 2):

- (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(гідроксиметил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((3-гідроксіоксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((1S,2S)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-(1-(амінометил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-((S)-5,6-дигідроксигекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((R)-1-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((S)-1-гідроксіетил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіетил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-((R)-1,2-дигідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-((S)-1,2-дигідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((2-фтор-4-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-(2-гідроксіетил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл)етиніл)-3-оксо-

- 1 Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-4-(6-((3-фтор-4-(2-гідроксіацетамідо)феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіетокси)феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 5 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((6-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піридин-3-іл)етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((5-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піридин-2-іл)етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 10 - (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((4-(морфолінометил)-феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((4-(1-(морфолінометил)-циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 15 - (R)-4-(6-(2-фтор-3-метоксифеніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-(E)-N-гідрокси-4-(6-(4-(гідроксиметил)стирил)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 20 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-(гідроксиметил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-циклобута-1,3-дієн-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-4-(6-(5-аміно-5-метилгекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)бензилкарбамат;
 25 - (R)-4-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-дигідроксициклопентил)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-(1-(4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)циклопропіл)-метилкарбамат;
 30 також як і їх солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі).
- 37) Також особливо кращими є наступні сполуки формули І, як визначено у варіанті здійснення 1):
- (R)-(1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метилкарбамат;
 35 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-1-метилциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-(1-(4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)циклопропіл)метил-диметилгліцинат;
 - (R)-4-(6-((1-аміноциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 40 - (R)-4-(6-((3-амінооксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-(гідроксиметил)циклобутил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 45 - (R)-4-(6-(2-фтор-4-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-4-(6-(((2R,3S)-2,3-біс(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-4-(6-(4-((R)-2,3-дигідроксипропоксид)-2-фторфеніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 50 - (R)-4-(6-((4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіацетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 55 - (R)-4-(6-(5-(диметиламіно)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - метил (R)-3-фтор-4-(2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бензоат;
 - (R)-4-(6-(4-хлор-2-фторфеніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 60

- (R)-4-(6-(2-хлор-4-етоксибеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метил диметилгліцинат;
- 5 - (R)-1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метил дигідрофосфат;
- (R)-4-(6-(2-хлор-4-метоксибеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(2-фтор-4-(трифторметил)беніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 10 - (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(3-оксо-6-(2,3,4-трифторбеніл)-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(2,3-дифтор-4-метоксибеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 15 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклобутил)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- ((R)-N-гідрокси-4-(6-((3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-(5-(метилсульфонамідо)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 20 - трет-бутил (R)-3-гідрокси-3-(4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)беніл)азетидин-1-карбоксилат;
- (2R)-4-(6-(5-циклобутил-6-гідроксигекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 25 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-2-метилциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(2-гідроксіацетил)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 30 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-(3-гідроксіоксетан-3-іл)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 35 - (R)-4-(6-(((2S,5R)-5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 40 - (R)-4-(6-((5-(1-аміноциклопропіл)тіофен-2-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-(3-амінооксетан-3-іл)беніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл)беніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 45 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіацетамідо)беніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-(1-аміноциклопропіл)беніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 50 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-((1s,3R)-1-гідрокси-3-(гідроксиметил)циклобутил)-пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (фосфоноокси)метил (R)-1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)карбамат;
- 55 - (R)-1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метил ((фосфоноокси)метил)карбонат;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((2-(2-гідроксипропан-2-іл)тіазол-5-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-4-(6-((4-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 5 - (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((4-гідроксіпіперидин-1-іл)метил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-4-(6-((4-(4-амінопіперидин-1-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 10 - (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-((4-(метилсульфонамідометил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід;
 15 також як і їх солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі).

38) Подальшими кращими є наступні сполуки формули I, як визначено у варіанті здійснення 1) або 2):

- (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 20 - (R)-4-(6-((4-(2-етоксипропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-4-(6-((2-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 25 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-гідрокси-5-метилгекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-((4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 30 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-метоксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 також як і їх солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі).

39) Також подальшими кращими є наступні сполуки формули I, як визначено у варіанті здійснення 1):

- (R)-4-(6-(2-фтор-4-метилфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 - (R)-4-(6-(3-фтор-4-ізопропоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
 40 також як і їх солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі).

40) Винахід далі відноситься до сполук формули I, як визначено у варіанті здійснення 1) або 3), які вибирають з групи, що складається зі сполук, перерахованих у варіанті здійснення 36), сполук, перерахованих у варіанті здійснення 37), сполук, перерахованих у варіанті здійснення 38) та сполук, перерахованих у варіанті здійснення 39). Зокрема, винахід також відноситься до групам сполук формули I, вибраних з групи, що складається зі сполук, перерахованих у варіанті здійснення 36), сполук, перерахованих у варіанті здійснення 37), сполук, перерахованих у варіанті здійснення 38) та сполук, перерахованих у варіанті здійснення 39), де такі групи сполук до того ж відповідають одному з варіантів здійснення 2) - 34), також як і до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук. Крім того, винахід відноситься до будь-якої індивідуальної сполуки формули I, вибраної з групи, що складається зі сполук, перерахованих у варіанті здійснення 36), сполук, перерахованих у варіанті здійснення 37), сполук, перерахованих у варіанті здійснення 38) та сполук, перерахованих у варіанті здійснення 39), та до солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) такої індивідуальної сполуки

55 Сполуки формули I у відповідності з даним винаходом, тобто у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 40), зазначених вище, демонструють антибактеріальну активність, особливо, проти грамнегативних організмів та, отже, є підходящими для лікування бактеріальних інфекцій у ссавців, особливо, людей. Зазначені сполуки також можна застосовувати для застосування у ветеринарії, наприклад, лікування інфекцій у сільськогосподарських тварин та домашніх тварин. Вони можуть також являти собою речовини

для консервації неорганічних та органічних матеріалів, зокрема, всіх типів органічних матеріалів, наприклад, полімерів, змащувальних матеріалів, фарб, волокон, шкіри, паперу та дерева.

Отже, їх можна застосовувати для лікування або попередження інфекційних захворювань, які викликаються ферментуючими або неферментуючими грамнегативними бактеріями, особливо, інфекційних захворювань, які викликаються сприйнятливими та стійкими до множини ліків грамнегативними бактеріями. Приклади таких грамнегативних бактерій включають *Acinetobacter* spp., такі як *Acinetobacter baumannii* або *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter* spp., такі як *Achromobacter xylosoxidans* або *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas* spp., такі як *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides* spp., такі як *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* або *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bordetella* spp., такі як *Bordetella pertussis*, *Borrelia* spp., такі як *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., такі як *Brucella melitensis*, *Burkholderia* spp., такі як *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei* або *Burkholderia mallei*, *Campylobacter* spp., такі як *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* або *Campylobacter coli*, *Cedecea*, *Chlamydia* spp., такі як *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter* spp., такі як *Citrobacter diversus* (koseri) або *Citrobacter freundii*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella* spp., такі як *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp., такі як *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp., такі як *Haemophilus influenzae* (бета-лактамаза-позитивні та негативні) або *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella* spp., такі як *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (включаючи бактерії, що кодують розширений спектр бета-лактамаз (далі "ESBL"), карбапенемаз (КРС), цефотаксимази-Мюнхен (CTX-M), метало-бета-лактамаз, та бета-лактамаз типу AmpC, які надають стійкість доступним у даний час цефалоспорином, цефаміцином, карбапенемом, бета-лактамам, та комбінаціям бета-лактам/інгібітор бета-лактамази), *Klebsiella rhinoscleromatis* або *Klebsiella ozaenae*, *Legionella pneumophila*, *Mannheimia haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis* (бета-лактамаза-позитивні та негативні), *Morganella morganii*, *Neisseria* spp., такі як *Neisseria gonorrhoeae* або *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., такі як *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas* spp., такі як *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp., такі як *Prevotella corporis*, *Prevotella intermedia* або *Prevotella endodontalis*, *Proteus* spp., такі як *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri* або *Proteus myxofaciens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp., такі як *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* або *Providencia alcalifaciens*, *Pseudomonas* spp., такі як *Pseudomonas aeruginosa* (включаючи стійкий до цефтазидиму, цефпірому та цефепіму *P. aeruginosa*, стійкий до карбапенему *P. aeruginosa* або стійкий до хінолону *P. aeruginosa*) або *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowazekii*, *Salmonella* spp., такі як *Salmonella typhi* або *Salmonella paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., такі як *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* або *Shigella dysenteriae*, *Streptobacillus moniliformis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Treponema* spp., *Vibrio* spp., такі як *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Yersinia* spp., такі як *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* або *Yersinia pseudotuberculosis*.

Таким чином, сполуки формули I у відповідності з даним винаходом є корисними для лікування різних інфекцій, які викликаються ферментуючими або неферментуючими грамнегативними бактеріями, особливо, інфекцій, таких як: внутрішньолікарняна пневмонія (пов'язана з інфекцією *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, або *Chlamydia pneumoniae*); інфекції сечовивідних шляхів; системні інфекції (бактеріємія та сепсис); інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи опікових хворих); хірургічні інфекції; інфекції черевної порожнини; інфекції легень (включаючи такі у пацієнтів з кистозним фіброзом); *Helicobacter pylori* (та для ослаблення пов'язаних з цим шлункових ускладнень, таких як пептична виразка, шлунковий канцерогенез тощо); ендокардит; інфекційні ускладнення, які розвилися на фоні діабетичної стопи; остеомієліт; отит середнього вуха, синусит, бронхіт, тонзиліт, та мастоїдит, пов'язані з інфекцією *Haemophilus influenzae* або *Moraxella catarrhalis*; фарингіт, ревматичний напад, та гломерулонефрит, пов'язані з інфекцією *Actinobacillus haemolyticus*; захворювання, що передаються статевим шляхом, пов'язані з інфекцією *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* або *Neisseria gonorrhoeae*; системні лихоманкові синдроми, пов'язані з інфекцією *Borrelia recurrentis*; хвороба Лайма, пов'язана з інфекцією *Borrelia burgdorferi*; кон'юнктивіт, кератит, та дакриоцистит, пов'язані з інфекцією *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* або *H. influenzae*; гастроентерит, пов'язаний з інфекцією *Campylobacter jejuni*; безперервний кашель, пов'язаний з інфекцією *Bordetella pertussis* та газова гангрена, пов'язана з інфекцією *Bacteroides* spp. Інші бактеріальні інфекції та

захворювання, пов'язані з такими інфекціями, які можна лікувати або попереджати у відповідності зі способом даного винаходу, згаданим у J. P. Sanford та інш., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", 26-е видання, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Приведені вище переліки інфекцій та патогенів слід інтерпретувати лише як приклади та ніяким чином не як обмеження.

Сполуки формули I у відповідності з даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі, отже, можна застосовувати для приготування лікарського засобу та вони придатні для попередження або лікування бактеріальної інфекції, зокрема для попередження або лікування бактеріальної інфекції, що викликається грамнегативними бактеріями, особливо, стійкими до множини ліків грамнегативними бактеріями.

Таким чином, сполуки формули I у відповідності з даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі, особливо, можна застосовувати для приготування лікарського засобу та вони придатні для попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається грамнегативними бактеріями, вибраними з групи, що складається з *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* spp (наприклад, *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* та *Pseudomonas aeruginosa* (особливо, для попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається бактеріями *Acinetobacter baumannii*, бактеріями *Escherichia coli*, бактеріями *Klebsiella pneumoniae* або бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*, та, зокрема, для попередження або лікування бактеріальної інфекції, опосередкованої стійкими до хінолону бактеріями *Acinetobacter baumannii* або стійкими до хінолону бактеріями *Klebsiella pneumoniae*).

Більше того, сполуки формули I у відповідності з даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі, особливо, можна застосовувати для приготування лікарського засобу та вони придатні для попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається грамнегативними бактеріями, вибраними з групи, що складається з бактерій *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* та *Pseudomonas aeruginosa* (особливо, бактеріальної інфекції, яка викликається грамнегативними бактеріями, вибраними з групи, що складається з бактерій *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*, та, зокрема, бактеріальної інфекції, яка викликається бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*).

Таким чином, сполуки формули I у відповідності з даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі, особливо, можна застосовувати для приготування лікарського засобу та вони придатні для попередження або лікування бактеріальної інфекції, вибраної з інфекцій сечовивідних шляхів, системних інфекцій (таких як бактеріємія та сепсис), інфекцій шкіри та м'яких тканин (включаючи опікових хворих), хірургічних інфекцій; інфекцій черевної порожнини та інфекцій легень (включаючи такі у пацієнтів з кистозним фіброзом).

Сполуки формули I у відповідності з даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі, більш конкретно, можна застосовувати для приготування лікарського засобу та вони придатні для попередження або лікування бактеріальної інфекції, вибраної з інфекцій сечовивідних шляхів, інфекцій черевної порожнини та інфекцій легень (включаючи такі у пацієнтів з кистозним фіброзом), та, зокрема, для попередження або лікування бактеріальної інфекції, вибраної з інфекцій сечовивідних шляхів та інфекцій черевної порожнини.

Більше того, сполуки формули I у відповідності з даним винаходом демонструють власні антибактеріальні властивості та мають здатність покращувати проникність зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій для інших антибактеріальних засобів. Їх застосування у комбінації з іншим антибактеріальним засобом може запропонувати деякі додаткові переваги, такі як ослаблення побічних дій ліків внаслідок більш низьких використовуваних доз, або скорочення часу лікування, більш швидке виліковування інфекції, скорочення часу знаходження у стаціонарі, розширення спектру патогенів, з якими можна вести боротьбу, та зниження числа випадків розвитку стійкості до антибіотиків. Антибактеріальний засіб для застосування у комбінації зі сполукою формули I у відповідності з даним винаходом вибирають з групи, що складається з пеніцилінового антибіотику (такого як ампіцилін, піперацилін, пеніцилін G, амоксицилін або тикарцилін), цефалоспоринового антибіотику (такого як цефтріаксон, цефатазидим, цефепим, цефотаксим), карбапенемового антибіотику (такого як іміпенем, або меропенем), монобактамового антибіотику (такого як азтреонам), фторхінолонового антибіотику (такого як цiproфлоксацин, моксифлоксацин або левофлоксацин), макролідного антибіотику (такого як еритроміцин або азитроміцин), аміноглікозидного антибіотику (такого як амікацин, гентаміцин або тобраміцин), глікопептидного антибіотику (такого як ванкоміцин або тейкопланін), тетрациклінового антибіотику (такого як тетрациклін, окситетрациклін,

доксидиклін, міноциклін або тигециклін), та лінезоліду, кліндаміцину, телаванцину, даптоміцину, новобіоцину, рифампіцину та поліміксину. Переважно, антибактеріальний засіб для застосування у комбінації зі сполукою формули I у відповідності з даним винаходом вибирають з групи, що складається з ванкоміцину, тигецикліну та рифампіцину.

Крім того, сполуки формули I у відповідності з даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі, можна застосовувати для приготування лікарського засобу та вони придатні для попередження або лікування (та, особливо, лікування) інфекцій, які викликаються грамнегативними бактеріальними патогенами, що несуть біозагрозу, такими як внесені у перелік Центру щодо контролю за захворюваннями США (перелік таких бактеріальних патогенів, що несуть біозагрозу, можна знайти на веб-сторінці <http://www.selectagents.gov/Select%20Agents%20and%20Toxins%20List.html>), та, зокрема, грамнегативними патогенами, вибраними з групи, що складається з *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* (туляремія), *Burkholderia pseudomallei* та *Burkholderia mallei*.

Отже, один аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 40), або її фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для попередження або лікування бактеріальної інфекції (зокрема, однієї з раніше згаданих інфекцій, які викликаються грамнегативними бактеріями, особливо, стійкими до множини ліків грамнегативними бактеріями). Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки формули I у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 40), або її фармацевтично прийнятної солі, для попередження або лікування бактеріальної інфекції (зокрема, для попередження або лікування однієї з раніше згаданих інфекцій, які викликаються грамнегативними бактеріями, особливо, стійкими до множини ліків грамнегативними бактеріями). Ще один аспект даного винаходу відноситься до сполуки формули I у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 40), або її фармацевтично прийнятної солі, як лікарського засобу. Ще один додатковий аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що містить, як активний компонент, сполуку формули I у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 40), або її фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

Також як і у людей, бактеріальні інфекції також можна лікувати, застосовуючи сполуки формули I (або їх фармацевтично прийнятні солі), у інших видів, таких як свині, жуйні тварини, коні, собаки, кішки та домашня птиця.

Даний винахід також відноситься до фармакологічно прийнятних солей та до композицій та складів сполук формули I, I_P, I_{CE} або I_{CEP}.

Будь-яке посилання на сполуку формули I, I_P, I_{CE} або I_{CEP} у даному тексті слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (та особливо фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, якщо необхідно та доцільно.

Фармацевтична композиція у відповідності з даним винаходом містить щонайменше одну сполуку формули I (або її фармацевтично прийнятну сіль) як активний компонент та необов'язково носії та/або розріджувачі та/або допоміжні речовини, а також може містити додаткові відомі антибіотики.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального або парентерального введення.

Виготовлення фармацевтичних композицій може бути здійснене за способом, який добре відомий будь-якому спеціалісту у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубл. Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення описаних сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенові форми введення разом з підходящими, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Інший аспект винаходу відноситься до способу попередження або лікування грамнегативної бактеріальної інфекції у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично активної кількості сполуки формули I у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 40) або її фармацевтично прийнятної солі. Відповідно, винахід забезпечує спосіб попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається грамнегативними бактеріями (особливо, попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається бактеріями *Acinetobacter baumannii*, бактеріями *Escherichia coli*, бактеріями *Klebsiella pneumoniae* або бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*, та, зокрема, для попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається стійкими до хінолону бактеріями *Acinetobacter baumannii* або стійкими до

хінолону бактеріями *Klebsiella pneumoniae*) у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнту фармацевтично активної кількості сполуки формули I у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 40) або її фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, сполуки формули I у відповідності з даним винаходом також можна застосовувати з метою очищення, наприклад, для видалення патогенних мікробів та бактерій з хірургічних інструментів, катетерів та штучних імплантатів або для надання асептичності приміщенню або площі. Для таких цілей, сполуки формули I можуть міститися у розчині або у складі для розпилення.

Таким чином, даний винахід відноситься до сполук формули I, як визначено у варіанті здійснення 1), або додатково обмежений при розгляді їх відповідних залежностей характеристиками будь-якого з варіантів здійснення 2) - 40), та до їх фармацевтично прийнятних солей. Винахід, крім того, відноситься до застосування таких сполук як лікарські засоби, особливо, для попередження або лікування бактеріальної інфекції, зокрема для попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається грамнегативними бактеріями (особливо, для попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається бактеріями *Acinetobacter baumannii*, бактеріями *Escherichia coli*, бактеріями *Klebsiella pneumoniae* або бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*, та, зокрема, для попередження або лікування бактеріальної інфекції, яка викликається стійкими до хінолону бактеріями *Acinetobacter baumannii* або стійкими до хінолону бактеріями *Klebsiella pneumoniae*). Таким чином, наступні варіанти здійснення, що відносяться до сполук формули I, у відповідності з варіантом здійснення 1), можливі та призначені для застосування, та даним конкретно розкриваються у індивідуальній формі:

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,
 5 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,
 10 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,
 15 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,
 20 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,
 25 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,
 30 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,
 35 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,
 40 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,
 45 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,
 50 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,
 55 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,
 60 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+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 та 40+34+32+4+3+1

У приведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, тоді як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуальні варіанти розділені комами. Іншими словами, "4+3+1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 4), залежного від варіанту здійснення 3), залежного від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення "4+3+1" відповідає варіанту здійснення 1), додатково обмеженому ознаками варіантів здійснення 3) та 4). Подібним чином, "13+10+6+1" відноситься до варіанту здійснення 13), залежного, з необхідними змінами, від варіантів здійснення 10) та 6), залежних від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення "13+10+6+1" відповідає варіанту здійснення 1), додатково обмеженому ознаками варіантів здійснення 6) та 10), додатково обмежених ознаками варіанту здійснення 13).

Сполуки формули I можна отримати у відповідності з даним винаходом, використовуючи методики, описані нижче.

ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Скорочення:

Наступні скорочення використовуються по всьому обсягу опису та прикладів:

Ac	ацетил
AcOH	оцтова кислота
водн.	водний
Boc	трет-бутоксикарбоніл
BuLi	н-бутил літій
KX	колонкова хроматографія на силікагелі
CDI	1,1'-карбонілдіімідазол
Cipro	ципрофлоксацин
конц.	концентрований
Cy	циклогексил
DAD	детектор на діодній матриці
dba	дибензиліденацетон
DCC	дициклогексилкарбодіїмід
DCE	1,2-дихлоретан
DXM	дихлорметан
DIBALH	гідрид діізобутилалюмінію
DME	1,2-диметоксіетан
ДМФА	N,N-диметилформамід
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMCO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EA	етилацетат
EDC	гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмиду
ELSD	випарювальний детектор світлорозсіювання
ESI	електророзпилювальна іонізація
екв.	еквівалент
Et	етил
Et ₂ O	діетиловий ефір
EtOH	етанол
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
Hept	гептан
Hex	гексан
HOBT	гідроксибензотриазол
PXBT	рідинна хроматографія високого тиску
iPr	ізо-пропіл
в.т.	внутрішня температура
PX	рідинна хроматографія
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
MC	мас-спектроскопія
Ms	метилсульфоніл (мезил)
nBu	н-бутил
NBS	N-бромсукцинімід
Nf	нонафторбутансульфоніл
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Ns	4-нітробензолсульфоніл (нозилат)
орг.	органічний
Pd/C	паладій на вугіллі
PEPPSI™-IPr	дихлорид [1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден](3-хлорпіридил)паладію (II)
PE	петролейний ефір
Ph	феніл
PPTS	піридинієва сіль пара-толуолсульфонової кислоти
преп-PXBT	препаративна PXBT
Pyr	піридин

кількісн.	кількісний
Q-phos	1,2,3,4,5-пентафеніл-1'-(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен
к.т.	кімнатна температура
насич.	насичений
SK-CC01-A	комплекс хлорид 2'-(диметиламіно)-2-біфеніліл-паладію(II) - динорборнілфосфін
S-Phos	2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл
TBAF	фторид тетра-н-бутиламонію
TBDPS	трет-бутилдифенілсиліл
TBDMS	трет-бутилдиметилсиліл
TBME	трет-бутилметиловий ефір
tBu	трет-бутил
TEA	триетиламін
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
THP	тетрагідропіраніл
ТШХ	тонкошарова хроматографія
TMS	триметилсиліл
TMSE	2-(триметилсиліл)етил
t _в	час утримання

Загальні методики реакцій:

Загальна методика реакції 1 (видалення захисної групи гідроксимої кислоти):

Захисні групи R складноефірних похідних гідроксимої кислоти (CONHOR) видаляють, як зазначено нижче:

5 - Коли R означає THP, (2-метилпропокс)етил, метоксиметил, tBu, COOtBu або COtBu: шляхом кислотної обробки, наприклад, ТФОК або HCl, у орг розчиннику, такому як ДХМ, діоксан, Et₂O або MeOH, при температурі між 0 °C та к.т., або шляхом обробки паратолуолсульфонатом піридинію у EtOH при температурі між к.т. та 80 °C;

- Коли R означає тритил: шляхом обробки розведеною кислотою, такою як лимонна кислота або HCl, у орг. розчиннику, такому як MeOH або ДХМ;

- Коли R означає бензил: шляхом гідрування, використовуючи загальну методику реакції 5;

10 - Коли R означає TMSE: шляхом застосування джерел фторид-аніонів, таких як комплекс BF₃.ефірат у MeCN при 0 °C, TBAF у ТГФ при температурі між 0 °C та +40 °C, або HF у MeCN або воді при температурі між 0 °C та +40 °C, або з використанням кислих умов, таких як AcOH у
15 ТГФ/MeOH або HCl у MeOH;

- Коли R означає аліл: шляхом обробки Pd(PPh₃)₄ у розчиннику, такому як MeOH, у присутності K₂CO₃ або акцептору, такого як димедон, морфолін або гідрид трибутилолова;

Подальші загальні способи видалення захисних груп гідроксимої кислоти описані у T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3-е вид. (1999), 23-147 (Publisher:
20 John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.).

Загальна методика реакції 2 (амідне сполучення):

Карбонову кислоту піддають реакції з похідною гідроксиламіну у присутності активуючого агенту, такого як DCC, EDC, НОВТ, циклічний ангідрид н-пропілфосфонової кислоти, HATU або
25 ди-(N-сукцинімідил)-карбонат, у сухому апротонному розчиннику, такому як ДХМ, MeCN або ДМФА, при температурі між -20 °C та 60 °C (див. G. Benz у Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), т. 6, с. 381). Альтернативно, карбонову кислоту можна активувати шляхом перетворення у її відповідний хлорангідрид
кислоти за реакцією з оксалілхлоридом або тіонілхлоридом, чистим або у розчиннику, подібному ДХМ, при температурі між -20° та 60 °C. Подальші активуючі агенти можна знайти у
30 R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations A guide to Functional Group Preparations, 2-е вид. (1999), розділ "нітрили, карбонові кислоти та похідні", стор. 1941-1949 (Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto).

Загальна методика реакції 3 (сполучення Сузукі):

Ароматичний галогенід (типово бромід) піддають реакції з потрібною похідною боронової
35 кислоти або її еквівалентом - боронатним ефіром (наприклад, складним пінаколовим ефіром) у присутності паладієвого каталізатору та основи, такої як K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, tBuONa або tBuOK, при температурі між 20 та 120 °C у розчиннику, такому як толуол, ТГФ, діоксан, DME або ДМФА, звичайно у присутності води (від 20 до 50 %). Прикладами типових паладієвих каталізаторів є комплекси триарилфосфінпаладію, такі як Pd(PPh₃)₄. Ці каталізатори також
40 можна отримати in situ із загального джерела паладію, такого як Pd(OAc)₂ або Pd₂(dba)₃, та

ліганду, такого як триалкілфосфіни (наприклад, PCu_3 або $\text{P}(\text{tBu})_3$), діалкілфосфінобіфеніли (наприклад, S-Phos) або фєроценілфосфіни (наприклад, Q-phos). Альтернативно, можна використовувати комерційно доступний передкаталізатор на основі паладациклів (наприклад, SK-CC01-A) або N-гетероциклічних карбенових комплексів (наприклад, PEPPSITM-IPr). Реакцію також можна виконати шляхом використання відповідного ароматичного три флату. Додаткові варіації реакції описані у роботі Miyaura та Suzuki, Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483, Bellina та інш., Synthesis (2004), 2419-2440, Mauger та Mignani, Aldrichimica Acta (2006), 39, 17-24, Kantchev та інш., Aldrichimica Acta (2006), 39, 97-111, Fu, Acc. Chem. Res. (2008), 41, 1555-1564, та приведених там посиланнях.

Загальна методика реакції 4 (крос-сполучення алкін-алкін, крос-сполучення галогенарил-алкін або алкін-галогеналкін):

Похідну алкіну сполучають з вторинним алкіном або похідною галогеналкіну, використовуючи каталітичну кількість солі паладію, орг. основу, таку як TEA, та каталітичну кількість похідної міді (звичайно йодиду міді) у розчиннику, такому як ДМФА, при температурі від 20 до 100 °C (див. Sonogashira, K. у Metal-Catalyzed Reactions, Diederich, F., Stang, P.J., ред.; Wiley-VCH: New York (1998)). Альтернативно, реакцію крос-сполучення алкін-галогеналкін можна виконати, використовуючи тільки каталітичну кількість похідної міді у присутності водного гідроксиламіну та основи, такої як піперидин або піролідін (див. Chodkiewicz та Cadot, C.R. Hebd. Seances Acad Sci. (1955), 241, 1055-1057).

Загальна методика реакції 5 (гідрування подвійного зв'язку):

Ненасичену похідну, розчинену у розчиннику, такому як MeOH, EA або ТГФ, гідрують над каталізатором на основі благородного металу, такого як Pd/C або PtO₂, або над Ni Ренея. Наприкінці реакції каталізатор відфільтровують та фільтрат упарюють при зниженому тиску. Альтернативно відновлення можна виконати шляхом каталітичного гідрування з переносом водню, використовуючи Pd/C та формиат амонію як джерело водню.

Загальна методика реакції 6 (перетворення складного ефіру у кислоту):

Коли бічний ланцюг складного ефіру являє собою лінійний алкіл, гідроліз звичайно виконують шляхом обробки гідроксидом лужного металу, таким як LiOH, KOH або NaOH, у суміші вода-діоксан або вода-ТГФ, при температурі між 0 °C та 80 °C. Коли бічний ланцюг складного ефіру являє собою tBu, вивільнення відповідної кислоти також можна виконати у чистій ТФОК або розведеною ТФОК або HCl у орг. розчиннику, такому як ефір або ТГФ. Коли бічний ланцюг складного ефіру являє собою алільну групу, реакцію виконують у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) у присутності акцептору алільних катіонів, такого як морфолін, димедон або гідрид трибутиллова, при температурі між 0 °C та 50 °C, у розчиннику, такому як ТГФ. Коли бічний ланцюг складного ефіру являє собою бензил, реакцію виконують під воднем у присутності каталізатору на основі благородного металу, такого як Pd/C у розчиннику, такому як MeOH, ТГФ або EA. Подальші стратегії введення інших захисних груп для кислоти та загальні способи їх видалення описані у T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3-є вид (1999), 369-441 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.).

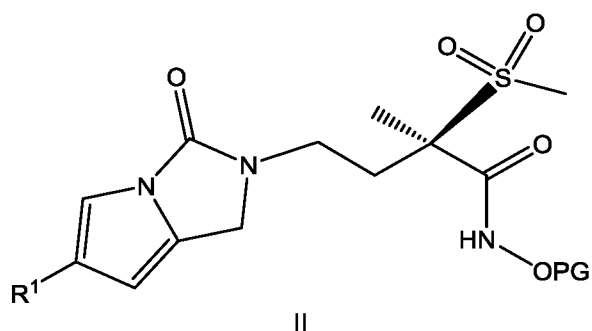
Загальні способи одержання:

Одержання сполук формули I:

Сполуки формули I можна отримати за допомогою способів, приведених нижче, за допомогою способів, приведених у прикладах, або за допомогою аналогічних способів. Оптимальні умови реакцій можуть змінюватися в залежності від конкретно використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови можуть бути визначені спеціалістом у даній галузі техніки за допомогою загальноприйнятих методик оптимізації.

Розділи нижче описують загальні способи одержання сполук формули I. Якщо не зазначено інше, родові групи R¹, M, M^A, M^B, A, U, V, W, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{1B} та R^{1C} є такими, як визначено для формули I. Загальні способи синтезу, багаторазово використовувані по всьому тексту нижче, прив'язані до приведенного вище розділу, озаглавленого "Загальні методики реакцій" та описані у ньому. У деяких окремих випадках родові групи можуть бути несумісні з набором сполук, проілюстрованих у методиках та схемах нижче, та таким чином потребують застосування захисних груп. Застосування захисних груп добре відомо у рівні техніки (див., наприклад, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-є вид (1999), Wiley-Interscience).

Сполуки формули I можна отримати шляхом зняття захисту зі сполуки формули II



де R¹ приймає те ж значення, що і для формули I, та PG являє собою THP, TMSE, бензил, тритил, (2-метилпропокс)етил, метоксиметил, аліл, tBu, COOtBu або COtBu, використовуючи загальну методику реакції 1. Реакцію також можна виконати з рацемічною речовиною, та можна отримати (R) енантиомер за допомогою розділення шляхом хіральної PXBT

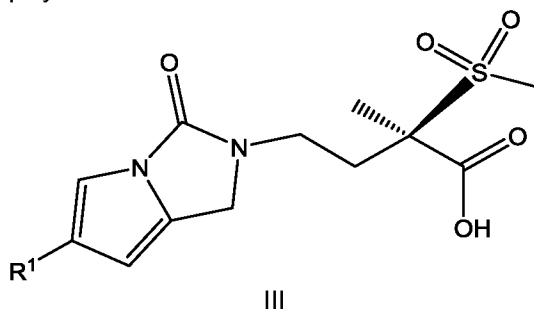
За необхідності, отримані таким чином сполуки формули I можна перетворити у їх солі, та, особливо, у їх фармацевтично прийнятні солі, використовуючи стандартні способи.

Більше того, кожен раз, коли сполуки формули I отримують у вигляді сумішей енантіомерів, енантіомери можуть бути розділені з використанням способів, відомих спеціалісту у даній галузі техніки, наприклад, шляхом утворення та розділення діастереомерних солей або за допомогою PXBP на хіральній нерухомій фазі, такій як колонка Regis Whelk-O1(R,R) (10 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм), або колонка Daicel ChiralPak IA (10 мкм) або AD-H (5 мкм). Типові умови хіральної PXBT являють собою ізократичну суміш елюента А (EtOH, у присутності аміну, такого як TEA, діетиламін, або без нього) та елюенту В (Hex), при швидкості потоку 0,8-150 мл/хвил.

Одержання сполук формули II:

Сполуки формули II можна отримати за:

а) реакцією сполуки формули III



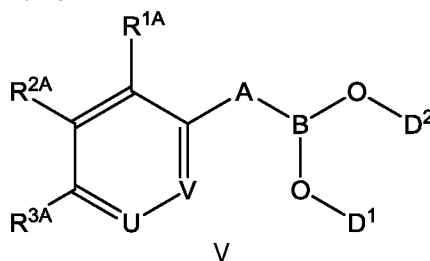
де R^1 приймає значення, визначені для формули I, зі сполукою формули IV

 $\text{H}_2\text{N-OPG}$

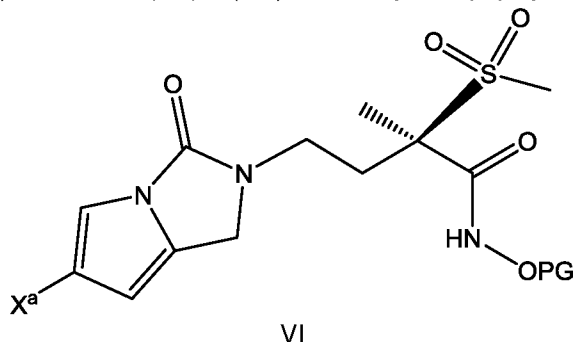
IV

де PG приймає те ж значення, що і для формули II, використовуючи загальну методику реакції 2 (цю реакцію також можна виконати з рацемічною сполукою формули III, та потім можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення продукту реакції шляхом хіральної PXBT), при цьому функціональні групи (наприклад, аміно або гідрокси), присутні на R¹, які могли б бути несумісними з умовами сполучення, згаданими у загальній методиці реакції 2, можуть бути захищені (у вигляді карбаматів або THP/силільних ефірів, відповідно) перед здійсненням зазначеної реакції, а після виконання зазначеної реакції захист може бути знятий; або

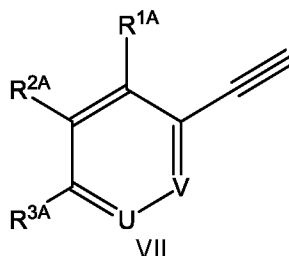
b) реакцією похідної бору формули V



де U, V, R^{1A}, R^{2A} та R^{3A} приймають ті ж відповідні значення, що і для формули I, А являє собою зв'язок або CH=CH та D¹ та D² являють собою H, метил або етил, або D¹ та D² разом являють собою CH₂C(Me)₂CH₂ або C(Me)₂C(Me)₂, зі сполукою формули VI

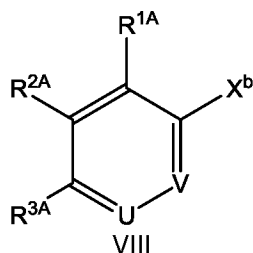


де X^a являє собою галоген, такий як бром або йод, та PG приймає те ж значення, що і для формули II, використовуючи загальну методику реакції 3 (цю реакцію також можна виконати з рацемічною сполукою формули VI, та потім можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення продукту реакції шляхом хіральної PXBT); або
с) реакцією сполуки формули VII

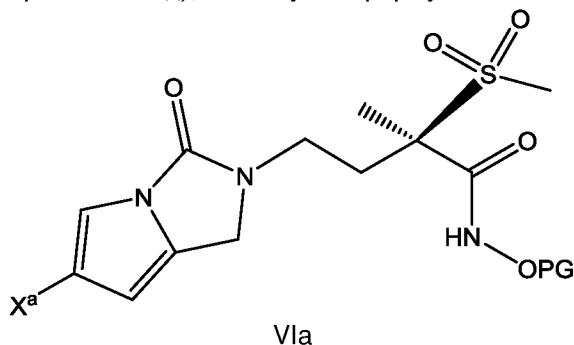


де U, V, R^{1A}, R^{2A} та R^{3A} приймають ті ж відповідні значення, що і для формули I, зі сполукою формули VI, як визначено у розділі b) вище, де X^a являє собою йод, використовуючи загальну методику реакції 4 (цю реакцію також можна виконати з рацемічною сполукою формули VI, та потім можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення продукту реакції шляхом хіральної PXBT); або

d) реакцією сполуки формули VIII

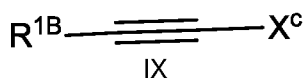


де U, V, R^{1A}, R^{2A} та R^{3A} приймають ті ж відповідні значення, що і для формули I, та X^b являє собою йод або бром (та переважно йод), зі сполукою формули VIa



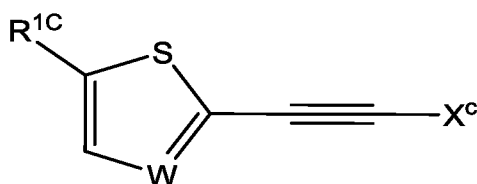
де X^a являє собою етиніл та PG приймає те ж значення, що і для формули II, використовуючи загальну методику реакції 4 (цю реакцію також можна виконати з рацемічною сполукою формули VIa, та потім можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення продукту реакції шляхом хіральної PXBT); або

5 е) реакцією сполуки формули IX



де R^{1B} приймає те ж значення, що і для формули I, та X^c являє собою йод або бром, зі сполукою формули VIa, як визначено у розділі d) вище, використовуючи загальну методику реакції 4 (цю реакцію також можна виконати з рацемічною сполукою формули VIa, та потім можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення продукту реакції шляхом хіральної PXBT); або

f) реакцією сполуки формули X



де R^{1C} приймає те ж значення, що і для формули I, та X^c являє собою йод або бром, зі сполукою формули VIa, як визначено у розділі d) вище, використовуючи загальну методику реакції 4 (цю реакцію також можна виконати з рацемічною сполукою формули VIa та потім можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення продукту реакції шляхом хіральної PXBT).

Одержання проміжних сполук синтезів формул III, IV, V, VI, VIa, VII, VIII, IX та X:

Сполуки формули III:

Сполуки формули III можна отримати, як узагальнено на Схемі 1 нижче.

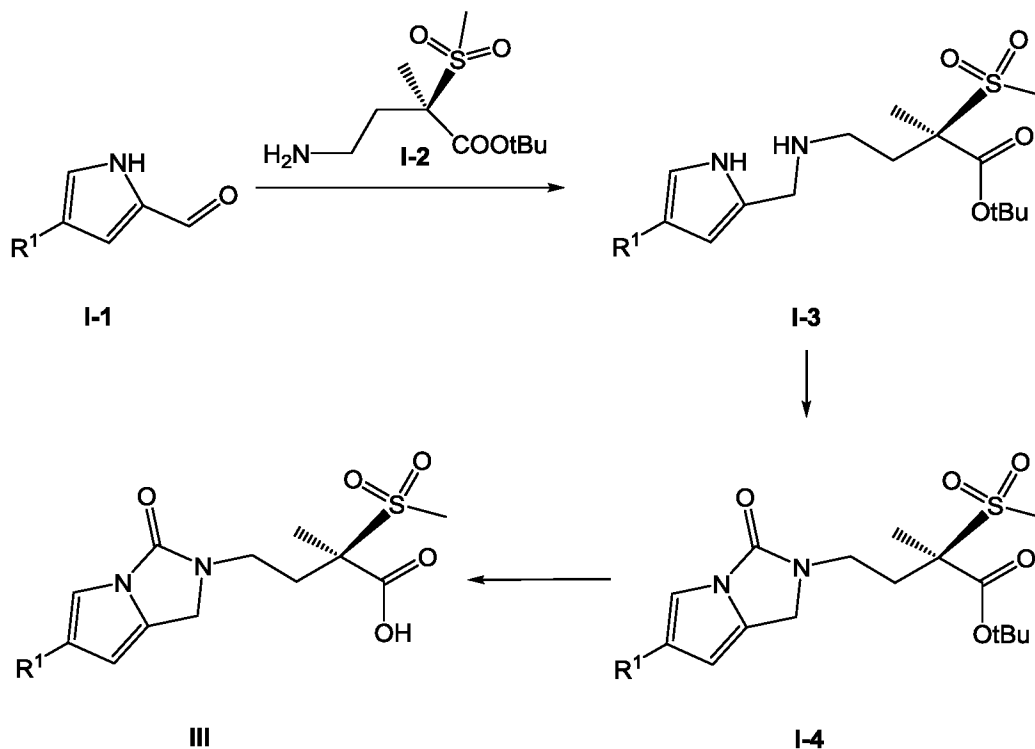


Схема 1

На Схемі 1, R^1 приймає те ж значення, що і для формули I. Реакції також можна виконати з рацемічною речовиною, та можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення шляхом хіральної PXBT на будь-якій придатній стадії реакції.

Похідні формули I-3 можна отримати (Схема 1) за реакцією піролальдегідів формули I-1 з амінами формули I-2, використовуючи загальну методику реакції 5. Альтернативно, похідні формули I-3 можна отримати за реакцією похідних формули I-1 з похідною формули I-2 у розчиннику, такому як MeOH, ДХМ або DCE (або суміші таких розчинників) у присутності відновнику, такого як NaBH₄ або NaBH(OAc)₃; реакція відновного амінування добре відома у рівні техніки (див. наприклад, Abdel-Magid та інш., J. Org. Chem. (1996), 61, 3849-3862). Похідні формули I-4 можна отримати з похідних формули I-3 шляхом обробки CDI у розчиннику, такому як ТГФ, у присутності основи, такої як NaNH; цю реакцію можна виконати при температурі у інтервалі від 0 до 50 °С, та ідеально при к.т. Сполуки формули I-4 можна перетворити у сполуки формули III, використовуючи загальну методику реакції 6.

Сполуки формули III також можна отримати, як узагальнено на Схемі 1а нижче.

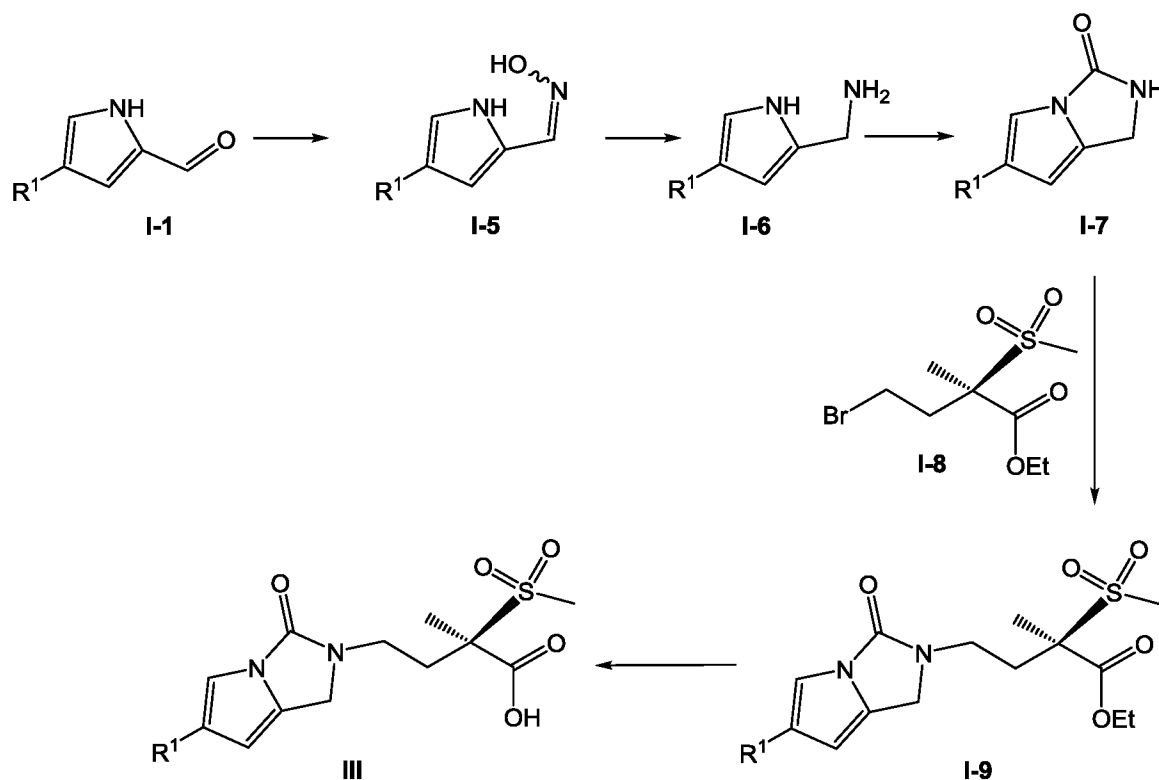


Схема 1а

На Схемі 1а, R¹ приймає те ж значення, що і для формули I. Реакції також можна виконати з рацемічною речовиною, та можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення шляхом хіральної PXBT на будь-якій придатній стадії реакції.

Оксимні похідні формули I-5 можна отримати (Схема 1а) за реакцією піролальдегідів формули I-1 з гідроксиламіном у оцтовій кислоті у присутності NaOAc. Оксимні похідні формули I-5 можна відновити до амінопохідних формули I-6 шляхом обробки Zn у розчиннику, такому як AcOH. Похідні формули I-7 можна отримати з похідних формули I-6 шляхом обробки CDI у розчиннику, такому як ТГФ, у присутності основи, такої як NaNH. Цю реакцію можна виконати при температурі у інтервалі від 0 до 50 °С, та ідеально при к.т. Сполуки формули I-7 можна перетворити у сполуки формули I-9 шляхом обробки бромідом формули I-8 у присутності основи, такої як NaNH, та у розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА. Сполуки формули I-9 потім можна перетворити у сполуки формули III, використовуючи загальну методику реакції 6.

Сполуки формули IV:

Сполуки формули IV комерційно доступні (PG=THP, tBu, COOtBu або аліл) або можна отримати у відповідності з WO 2010/060785 (PG = (2-метилпропокси)етил) або Marmer та Maerker, J. Org. Chem. (1972), 37, 3520-3523 (PG=COTBu).

Сполуки формули V:

Сполуки формули V, де А означає зв'язок та D¹ та D² кожен являє собою H або (C₁-C₂)алкіл, комерційно доступні або можуть бути отримані у відповідності з Sleveland та інш., Organic Process Research & Development (2012), 16, 1121-1130, виходячи з три((C₁-C₂)алкіл)борату та відповідних комерційно доступних бромпохідних (необов'язково з наступним кислотним

гідролізом). Сполуки формули V, де A являє собою зв'язок та D¹ та D² разом являють собою CH₂C(Me)₂CH₂ або C(Me)₂C(Me)₂, комерційно доступні або можуть бути отримані у відповідності з WO 2012/093809, виходячи з біс(пінаcolato)диборану або 5,5-диметил-1,3,2-діоксаборинану (обидва комерційно доступні) з відповідними комерційно доступними бромпохідними формули VIII. Сполуки формули V, де A означає CH=CH та D¹ та D² кожен являє собою H, комерційно доступні або можуть бути отримані у відповідності з Perner та інш., *Biorg. Med. Chem. Lett.* (2005), 15, 2803-2807 за реакцією катехолборану з підходящою похідною алкіну з наступним кислотним гідролізом.

Сполуки формул VI та VIa:

Сполуки формул VI та VIa можна отримати, як узагальнено на Схемі 2 нижче.

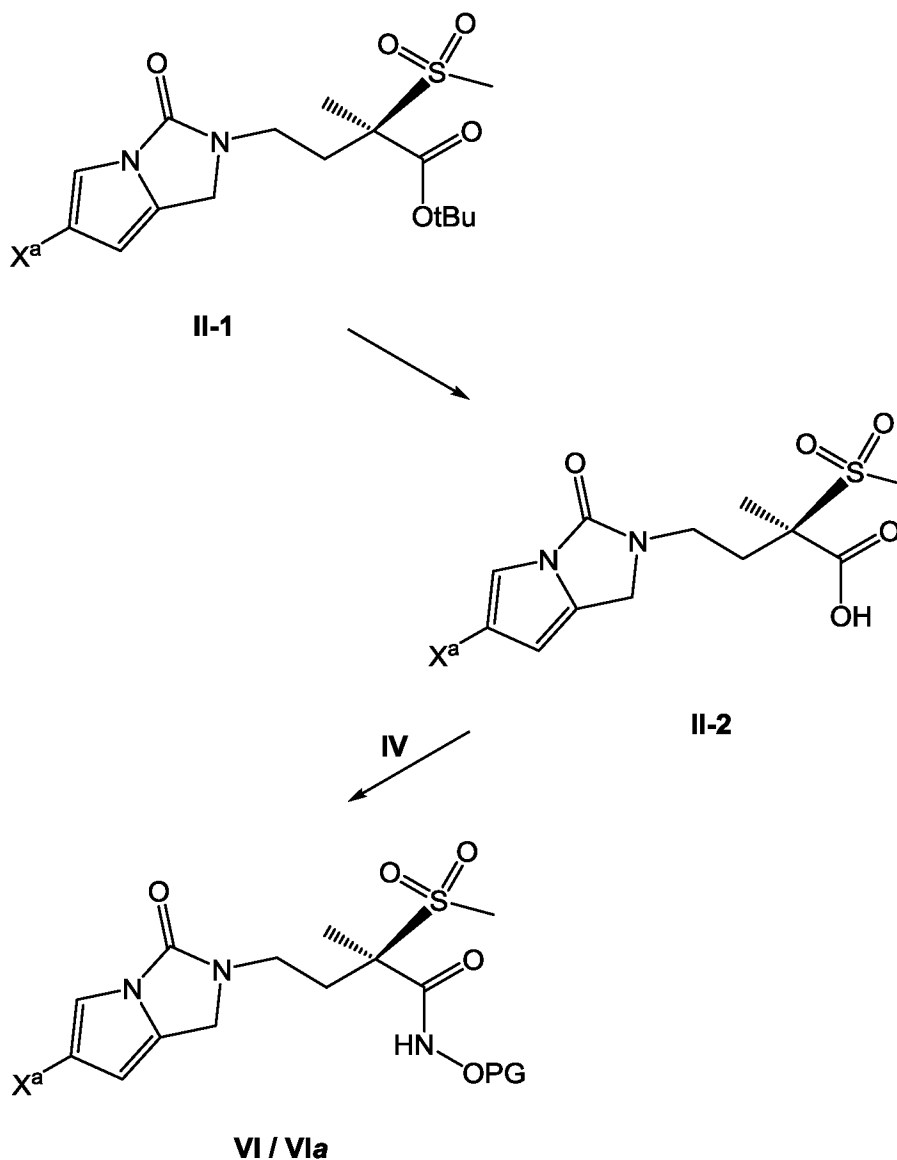


Схема 2

На Схемі 2, X^a являє собою галоген (такий як йод або бром) або етиніл та PG приймає те ж значення, що і для формули II. Реакції також можна виконати з рацемічною речовиною, та можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення шляхом хіральної PXBT на будь-якій придатній стадії реакції.

Похідні формули II-1 можна перетворити (Схема 2) у похідні карбонової кислоти формули II-2, використовуючи загальну методику реакції 6, та далі піддати реакції зі сполуками формули IV, використовуючи загальну методику реакції 2, таким чином отримуючи сполуки формули VI (X^a = галоген) або VIa (X^a = етиніл).

Альтернативно, сполуки формули II-2 можна отримати, як узагальнено на Схемі 2a нижче

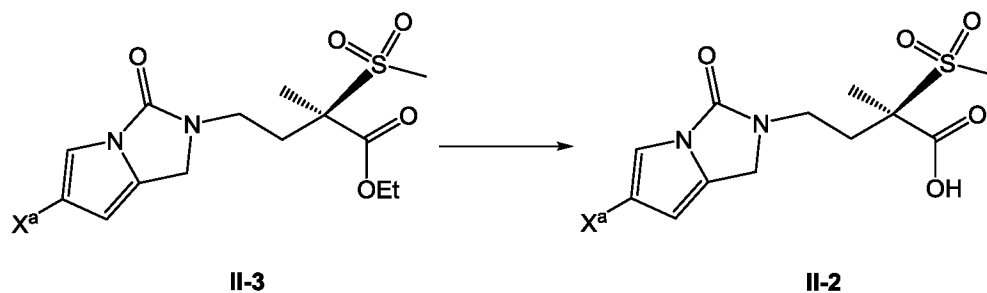


Схема 2а

5 На Схемі 2а, X^a являє собою галоген (такий як йод або бром) або етиніл. Реакції також можна виконати з рацемічною речовиною, та можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення шляхом хіральної РХВТ на будь-якій придатній стадії реакції.

Похідні формули II-3 можна перетворити (Схема 2а) у похідні карбонової кислоти формули II-2, використовуючи загальну методику реакції 6.

10 Сполуки формули VII:

Сполуки формули VII комерційно доступні або можуть бути отримані, як узагальнено на Схемі 3 нижче.

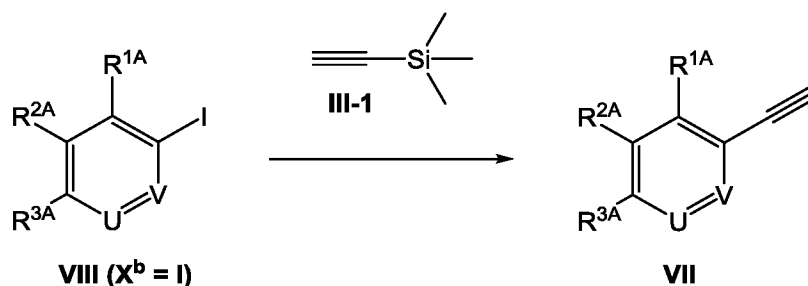


Схема 3

15 На Схемі 3, U, V, R^{1A} , R^{2A} та R^{3A} приймають ті ж відповідні значення, що і для формули I.

Сполуки формули VIII, де X^b являє собою йод, можна піддати реакції (Схема 3) з триметилсилілацетиленом (III-1), використовуючи загальну методику реакції 4, з наступною обробкою TBAF у ТГФ, отримуючи похідні формули VII.

20 Сполуки формули VIII:

Сполуки формули VIII, де X^b являє собою бром, комерційно доступні або можуть бути отримані за стандартними способами, відомими спеціалісту у даній галузі. Сполуки формули VIII, де X^b являє собою йод, можна отримати з відповідних бромпохідних за реакцією з NaI у присутності солі міді(I) та ліганду, такого як транс-N,N'-диметилциклогекса-1,2-діамін, у розчиннику, такому як діоксан, при температурі у діапазоні від к.т. до 100 °C, або у мікрохвильовій печі при 150 °C.

Сполуки формули IX:

Сполуки формули IX, де X^c являє собою йод, можна отримати шляхом йодування відповідних сполук, де X^c може бути H, йодом у присутності неорганічної основи, такої як KOH. Сполуки формули IX, де X^c являє собою бром, можна отримати з відповідних сполук, де X^c може бути H, шляхом обробки NBS у присутності $AgNO_3$ у розчиннику, такому як ацетон або MeCN.

Сполуки формули X:

Сполуки формули X можна отримати, як узагальнено на Схемі 3а нижче .

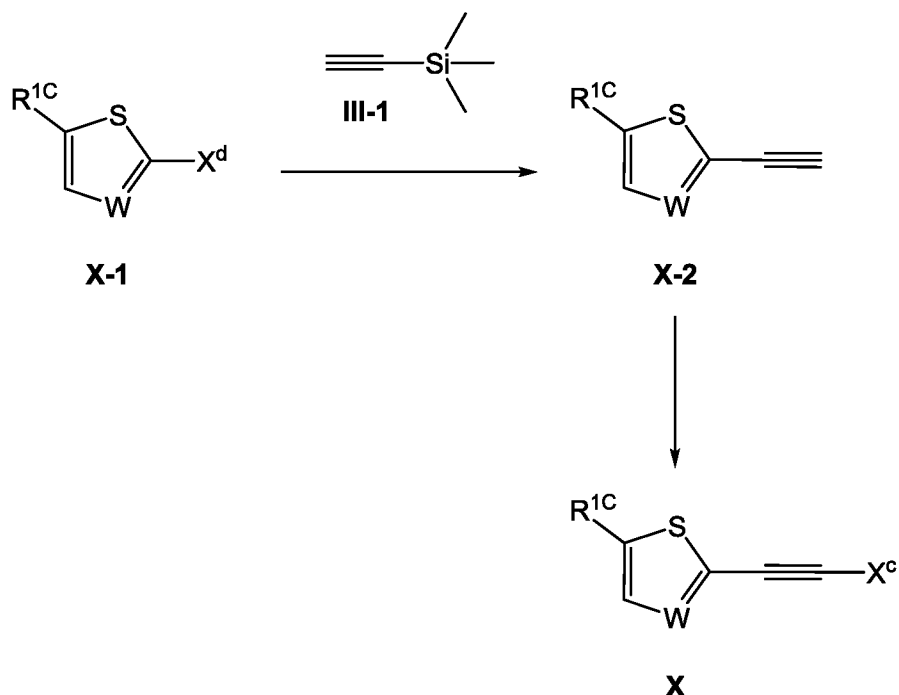


Схема 3а

На Схемі 3а, X^d являє собою йод або бром та W та R^{1C} приймають ті ж відповідні значення, що і для формули X .

Сполуки формули $X-1$ можна піддати реакції (Схема 3а) з триметилсилілацетиленом (III-1), використовуючи загальну методику реакції 4, з наступною обробкою TBAF у ТГФ, отримуючи похідні формули $X-2$. Сполуки формули X , де X^c являє собою йод, можна отримати зі сполук формули $X-2$ шляхом обробки йодом у присутності неорганічної основи, такої як КОН. Сполуки формули X , де X^c являє собою бром, можна отримати зі сполук формули $X-2$ шляхом обробки NBS у присутності $AgNO_3$ у розчиннику, такому як ацетон або MeCN.

Інші проміжні сполуки синтезів та вихідні речовини:

Сполуки формули I-1 комерційно доступні або можуть бути отримані за стандартними способами, відомими спеціалісту у даній галузі.

Сполуку формули I-2 можна отримати за аналогією зі способами, описаними у розділі, озаглавленому "ПРИКЛАДИ" нижче (див. Синтези А та В), або за стандартними способами, відомими спеціалісту у даній галузі.

Сполуки формули II-1, де X^a являє собою бром, йод або етиніл, можна отримати, як узагальнено на Схемі 4 нижче.

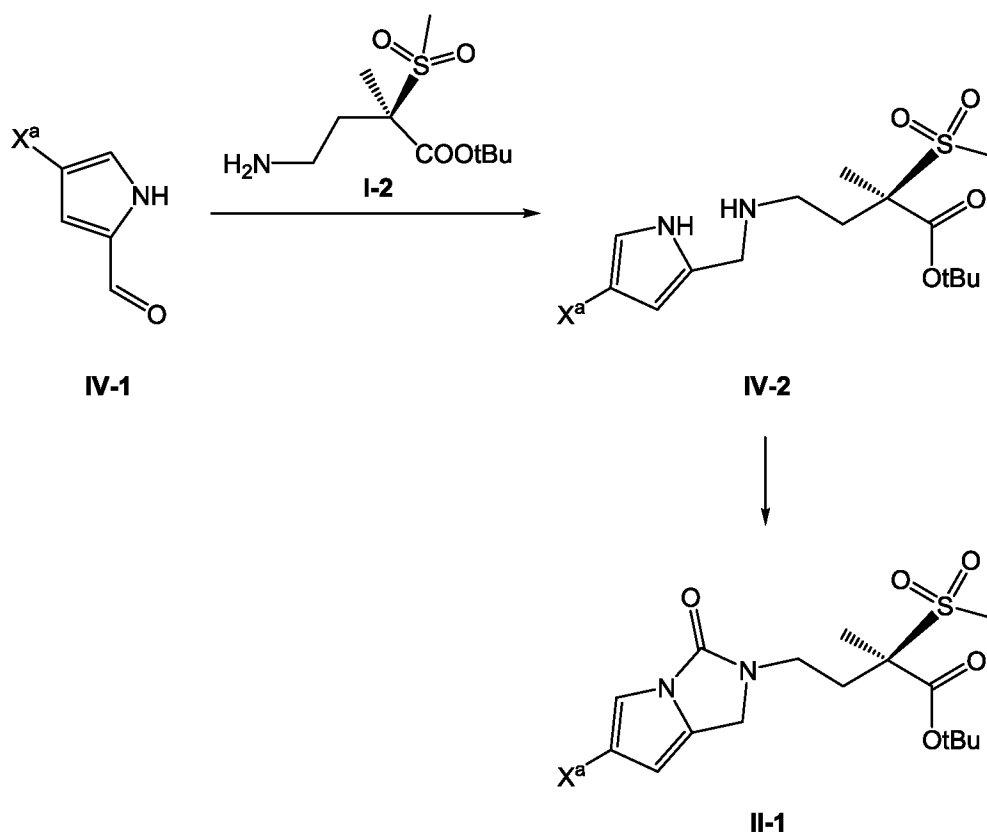


Схема 4

На Схемі 4, X^a являє собою галоген (такий як йод або бром) або етиніл. Реакції також можна виконати з рацемічною речовиною, та можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення шляхом хіральної РХВТ на будь-якій придатній стадії реакції.

Похідні формули IV-2 можна отримати (Схема 4) за реакцією піролальдегідів формули IV-1 з амінами формули I-2, використовуючи загальну методику реакції 5. Похідні формули II-1 можна отримати потім з похідних формули IV-2 шляхом обробки CDI у присутності основи, такої як NaN, у розчиннику, такому як ТГФ; цю реакцію можна виконати при температурі у інтервалі від 0 °C до 50 °C, та ідеально при к.т. Сполуки формули IV-3, де X^a означає йод, можна перетворити у похідні формули II-1, де X^a означає етиніл, використовуючи протокол, описаний для утворення сполук формули VII.

Крім того, сполуки формули II-1, де X^a означає етиніл, можна отримати зі сполук формули II-3, де X^a означає йод, використовуючи протокол, описаний для утворення сполук формули VII.

Сполуки формули II-3, де X^a являє собою бром, йод або етиніл, можна отримати, як узагальнено на Схемі 4а нижче.

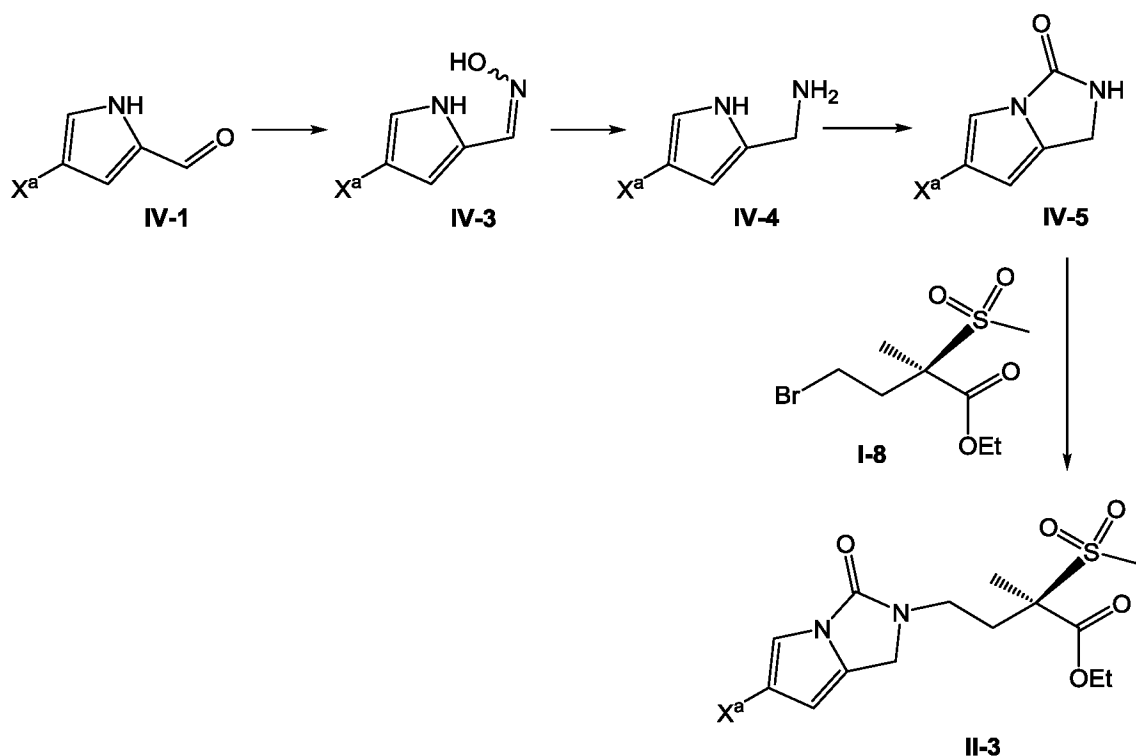


Схема 4а

На Схемі 4а, X^a являє собою галоген (такий як йод або бром) або етиніл. Реакції також можна виконати з рацемічною речовиною, та можна отримати (R)-енантіомер за допомогою розділення шляхом хіральної РХВТ на будь-якій придатній стадії реакції.

Оксимні похідні формули IV-3 можна отримати (Схема 4а) за реакцією піролальдегідів формули IV-1 з гідроксиламіном у АсОН у присутності NaOAc. Оксимні похідні формули IV-3 можна відновити до амінопохідних формули IV-4 шляхом обробки Zn у розчиннику, такому як АсОН. Похідні формули IV-5 можна отримати з похідних формули IV-4 шляхом обробки CDI у розчиннику, такому як ТГФ, у присутності основи, такої як NaN. Цю реакцію можна виконати при температурі у інтервалі від 0 до 50 °С, та ідеально при к.т. Сполуки формули IV-5 потім можна перетворити у сполуки формули II-3 шляхом обробки бромідом формули I-8 у присутності основи, такої як NaN, та у розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА.

Сполуки формули IV-1 комерційно доступні або можуть бути отримані за стандартними способами, відомими спеціалісту у даній галузі.

Сполуки формули X-1 комерційно доступні або можуть бути отримані за стандартними способами, відомими спеціалісту у даній галузі.

Окремі варіанти здійснення винаходу описані у наступних прикладах, які слугують для більш детальної ілюстрації без обмеження його обсягу яким-небудь чином.

ПРИКЛАДИ

Усі температури приведені у °С. Якщо не зазначено інше, реакції проводили при к.т.

Одержання характеристик продуктів за допомогою аналітичної ТШХ виконували з 0,2 мм пластинами: Merck, силікагель 60 F₂₅₄. Елюювання виконували за допомогою ЕА, Непт, ДХМ, МеОН або їх сумішей. Детектування виконували за допомогою УФ або розчину KMnO₄ (3 г), K₂CO₃ (20 г), 5 % NaOH (3 мл) та H₂O (300 мл) з наступним нагріванням.

КХ виконували з використанням силікагелю Brunschwig 60A (0,032-0,63 мм) або з використанням системи ISCO CombiFlash та попередньо заправлених SiO₂ картриджів, елюювання проводили за допомогою або сумішей Непт-ЕА, або сумішей ДХМ-МеОН з підходящим градієнтом. Коли сполуки містили кислотну функціональну групу, до елюенту(ів) додавали 1 % АсОН. Коли сполуки містили основну функціональну групу, до елюенту додавали 25 % водн. NH₄OH.

Сполуки характеризували за допомогою ¹H ЯМР (300 МГц, Varian Oxford; 400 МГц, Bruker Avance 400 або 500 МГц, Bruker Avance 500 Cryoprobe). Хімічні зсуви δ приведені у м.ч. відносно використовуюваного розчиннику; мультиплетності: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = кватет, p = пентет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, br. = широкий; константи взаємодії J приведені у Гц. Альтернативно сполуки характеризували за допомогою РХ-МС

(Sciex API 2000 з насосом Agilent 1100 Binary Pump з DAD та ELSD або Agilent quadrupole MS 6140 з насосом Agilent 1200 Binary Pump, DAD та ELSD); за допомогою ТШХ (пластини для ТШХ від фірми Merck, силікагель 60 F₂₅₄); або температурами плавлення.

Дані аналітичної РХ-МС були отримані з використанням наступних відповідних умов:

- 5 о Колонка: Zorbax SB-Aq, 30,5 мкм, 4,6 × 50 мм;
- о Об'єм проби, що вводиться: 1 мкл;
- о Температура термостату колонки: 40 °С;
- о Детектування: УФ 210 нм, ELSD та МС;
- о МС - режим іонізації: ESI+;
- 10 о Елюенти: А: Н₂О+0,04 % ТФОК; та В: MeCN;
- о Швидкість потоку: 40,5 мл/хвил.;
- о Градієнт: від 5 % В до 95 % В (0,0 хвил. - 1,0 хвил.), 95 % В (1,0 хвил. - 1,45 хвил.).

Число знаків після коми, які приведені для відповідного(-их) піку(-ів) [М+Н⁺] кожної тестуємої сполуки, залежить від точності фактично використовуваного пристрою РХ-МС.

- 15 Операції очищення за допомогою преп. PXBT виконували на PXBT-системі Gilson, оснащений автоматичним дозатором Gilson 215, насосами Gilson 333/334, детектуючою системою Dionex MSQ Plus, та УФ-детектором Dionex UVD340U (або Dionex DAD-3000), використовуючи наступні відповідні умови:

• Метод 1:

- 20 о Колонка: Waters XBridge C18, 10 мкм, 30 × 75 мм;
- о Швидкість потоку: 75 мл/хвил.;
- о Елюенти: А: Н₂О+0,5 % НСООН; В: MeCN;
- о Градієнт: від 90 % А до 5 % А (0,0 хвил. - 4,0 хвил.), 5 % А (4,0 хвил. - 6,0 хвил.).

• Метод 2:

- 25 о Колонка: Waters Atlantis T3 OBD, 10 мкм, 30 × 75 мм;
- о Швидкість потоку: 75 мл/хвил.;
- о Елюенти: А: Н₂О+0,1 % НСООН; В: MeCN+0,1 % НСООН;
- о Градієнт: від 90 % А до 5 % А (0,0 хвил. - 4,0 хвил.), 5 % А (4,0 хвил. - 6,0 хвил.).

• Метод 3:

- 30 о Колонка: Waters XBridge C18, 10 мкм, 30×75 мм;
- о Швидкість потоку: 75 мл/хвил.;
- о Елюенти: А: Н₂О+0,5 % NH₄ОН розчин (25 %); В: MeCN;
- о Градієнт: від 90 % А до 5 % А (0,0 хвил. - 4,0 хвил.), 5 % А (4,0 хвил. - 6,0 хвил.).

Більше того, операції напівпрепаративної хіральної РХВТ виконували, використовуючи наступні умови.

Напівпрепаративна хіральна РХВТ, Метод А:

- Напівпрепаративну хіральну РХВТ виконували на колонці Daicel ChiralPak ASV (250 × 110 мм, 20 мкм), використовуючи суміш елюентів, швидкість потоку та умови детектування, зазначені між дужками у відповідному експериментальному протоколі. Значення часу утримання отримували шляхом елюювання аналітичних зразків на колонці Daicel ChiralPak AS-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм), використовуючи одну і ту ж суміш елюентів зі швидкістю потоку, зазначеною між дужками у відповідному експериментальному протоколі.
- 40

Напівпрепаративна хіральна РХВТ, Метод В:

- Напівпрепаративну хіральну РХВТ виконували на колонці Daicel ChiralPak IA (20 × 250 мм; 5 мкм), використовуючи суміш елюентів, швидкість потоку та умови детектування, зазначені між дужками у відповідному експериментальному протоколі. Значення часу утримання отримували шляхом елюювання аналітичних зразків на колонці Daicel ChiralPak IA (4,6 × 250 мм; 5 мкм), використовуючи одну і ту ж суміш елюентів зі швидкістю потоку, зазначеною між дужками у відповідному експериментальному протоколі.
- 45

Напівпрепаративна хіральна РХВТ, Метод С:

- Напівпрепаративну хіральну РХВТ виконували на колонці Daicel ChiralPak AY-H (20 × 250 мм, 5 мкм), використовуючи суміш елюентів, швидкість потоку та умови детектування, зазначені між дужками у відповідному експериментальному протоколі. Значення часу утримання отримували шляхом елюювання аналітичних зразків на колонці Daicel ChiralPak AY-H (4,6 × 250 мм, 5 мкм), використовуючи одну і ту ж суміш елюентів зі швидкістю потоку, зазначеною між дужками у відповідному експериментальному протоколі.
- 50
- 55

Напівпрепаративна хіральна РХВТ, Метод D:

- Напівпрепаративну хіральну РХВТ виконували на колонці Daicel ChiralCel OD-H (20 × 250 мм; 5 мкм), використовуючи суміш елюентів, швидкість потоку та умови детектування, зазначені між дужками у відповідному експериментальному протоколі. Значення часу утримання
- 60

отримували шляхом елюювання аналітичних зразків на колонці Daicel ChiralCel OD-H колонка (4,6 × 250 мм; 5 мкм), використовуючи одну і ту ж суміш елюентів зі швидкістю потоку, зазначеною між дужками у відповідному експериментальному протоколі.

Методики:

5 Методика А:

Суміш бромпохідної (1,63 ммоль), фенілборонової кислоти або похідної боронатного ефіру (1,8 ммоль), K_2CO_3 (0,34 г; 2,4 ммоль) та $Pd(PPh_3)_4$ (0,19 г; 0,16 ммоль) продували азотом протягом 15 хвил. Додавали діоксан (6 мл) та воду (1,5 мл) та суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження додавали воду (15 мл) та ЕА (20 мл) та два шари розділяли. Водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (2 × 20 мл) та об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували досуха. Залишок потім очищали за допомогою КХ (Hept-EA).

Методика В:

15 До розчину ТНР-захищеної похідної гідроксамової кислоти (0,84 ммоль) у діоксані (3,6 мл) та воді (0,8 мл) додавали PPTS (0,12 г; 0,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т. та концентрували досуха. Залишок потім очищали за допомогою КХ (ДХМ-МеОН).

Методика С:

20 CuI (0,218 г; 1,14 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,401 г; 0,57 ммоль), (триметилсиліл)етинілацетилен (5,71 ммоль) та йодпохідну (5,71 ммоль) вводили у двогорлу круглодонну колбу. Атмосферу продували азотом протягом 30 хвил., потім додавали дегазований ТГФ (50 мл) та дегазований ТЕА (2 мл; 14,3 ммоль). Суспензію перемішували у атмосфері азоту при 50 °С протягом 45 хвил. Після концентрування досуха залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA).

Методика D:

25 До ТНР-захищеної похідної гідроксамової кислоти (0,02 ммоль) у EtOH (3 мл) додавали PPTS (0,025 г; 0,03 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год., охолоджували до к.т. та безпосередньо очищали за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) або за допомогою преп-РХВТ, використовуючи підходящий метод.

Методика Е:

30 CuI (0,2 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 ммоль), похідну термінального алкіну (1 ммоль) та йодпохідну (1,5 ммоль) вводили у двогорлу круглодонну колбу. Атмосферу продували азотом протягом 30 хвил., потім додавали дегазований ТГФ (5 мл) та дегазований ТЕА (2,5 ммоль). Суспензію перемішували у атмосфері азоту при 50 °С протягом 45 хвил. Після концентрування досуха залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA).

35 Методика F:

40 CuI (0,2 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 ммоль), йодпохідну (1 ммоль) та похідну термінального алкіну (1,5 ммоль) вводили у двогорлу круглодонну колбу. Атмосферу продували азотом протягом 30 хвил., потім додавали дегазований ТГФ (5 мл) та дегазований ТЕА (2,5 ммоль). Суспензію перемішували у атмосфері азоту при 50 °С протягом 45 хвил. Після концентрування досуха залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA).

Методика G:

45 CuI (0,2 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 ммоль), похідну термінального алкіну (1 ммоль) та похідну галогеналкіну (1,5 ммоль) вводили у двогорлу круглодонну колбу. Атмосферу продували азотом протягом 30 хвил., потім додавали дегазований ТГФ (5 мл) та дегазований ТЕА (2,5 ммоль). Суспензію перемішували у атмосфері азоту при 50 °С протягом 45 хвил. Після концентрування досуха залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA).

Методика H:

50 До ТНР-захищеної похідної гідроксамової кислоти (0,070 г, 0,119 ммоль) у H_2O (0,745 мл, 41,4 ммоль) додавали ТФОК (0,357 мл, 4,62 ммоль). Після однієї години перемішування при к.т. суміш безпосередньо очищали за допомогою преп-РХВТ, використовуючи підходящий метод.

Методика I:

Розчин ТНР-захищеної похідної гідроксамової кислоти (0,070 г, 0,119 ммоль) у 4М HCl у діоксані (1 мл) перемішували 10 хвил. при к.т. Суміш безпосередньо очищали за допомогою преп-РХВТ, використовуючи підходящий метод.

55 СИНТЕЗИ

Синтез А: (RS)-трет-бутил 4-аміно-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

А.і. (RS)-трет-бутил 2-(метилсульфоніл)пропаноат:

60 До суспензії метансульфіналу натрію (100 г; 929 ммоль) у tBuOH (350 мл) додавали трет-бутил-2-бромпропіонат (150 мл; 877 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 24 год. у атмосфері азоту, потім охолоджували до к.т. та концентрували досуха. Залишок

розподіляли між водою (750 мл) та ЕА (600 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (2 × 500 мл) та об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (350 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтувато-білої твердої речовини (175 г, вихід 96 %).

5 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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-(метилсульфоніл)бутаноат:

До охолодженої льодом суспензії проміжної сполуки A.i (130 г; 626 ммоль) у ДМФА (750 мл) порціями додавали NaH (60 % у мінеральному маслі; 32,1 г; 802 ммоль) протягом 1,5 год., підтримуючи температуру нижче 7 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 год., давали досягнути к.т. та перемішували при к.т. протягом 0,5 год. Суміш охолоджували до 12 °С на льодяній бані та потім по краплям додавали 1,2-диброметан (166 мл; 1,9 моль), підтримуючи температуру нижче 22 °С. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Суміш виливали у холодну воду (1 л) та Et_2O (1 л) та водн. шар екстрагували за допомогою Et_2O (2 × 750 мл). Орг. шари промивали холодною водою (2 × 500 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (750 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді біло-жовтуватого масла (116,8 г; вихід 59 %).

15 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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).

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

До розчину проміжної сполуки A.ii (70,3 г; 223 ммоль) у ДМФА (400 мл) додавали азид натрію (54,6 г; 831 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т. та додавали воду (500 мл) та ЕА (500 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (2 × 500 мл) та орг. шари промивали водою (2 × 500 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (600 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували досуха. Залишок розтирали у Hept, відфільтровували та промивали за допомогою Hept з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (59,6 г; вихід 96 %).

30 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 3,60-3,66 (m, 1H); 3,29-3,35 (піки, що перекриваються, 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,80$ хвил.

A.iv. (RS)-трет-бутил 4-аміно-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

35 Розчин проміжної сполуки A.iii (45 г; 162 ммоль) у суміші $t\text{BuOH}/\text{EA}$ (1/1, 900 мл) обробляли 10 % Pd/C (2,3 г). Суспензію перемішували при к.т. під воднем протягом 4 год. Потім до суспензії додавали 10 % Pd/C (0,5 г) та реакційну суміш перемішували під воднем протягом 2 днів. Каталізатор відфільтровували та фільтрат концентрували досуха з одержанням сирової речовини, яка кристалізувалась при стоянні (сіра тверда речовина; 40,6 г; вихід 99 %).

40 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 3,06 (s, 3H); 2,63-2,75 (m, 1H); 2,40-2,53 (піки, що перекриваються, 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,45$ хвил.

Синтез B: (R)-трет-бутил 4-аміно-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

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

45 Проміжну сполуку A.iii (184 г) відділяли за допомогою напівпрепаративної хіральної PXBT, Метод А (Hept-iPrOH 4-1; швидкість потоку: 570 мл/хвил.; УФ-детектування на 235 нм); відповідні значення часу утримання становили 8,3 та 10,7 хвил. Зазначений у заголовку (R)-енантіомер, ідентифікований як сполука, що елюється другою, отримували у вигляді світло-помаранчевого масла (90,7 г).

50 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 3,60-3,66 (m, 1H); 3,29-3,35 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,43-2,50 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,97-2,04 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,44 (s, 3H).

B.ii. (R)-трет-бутил 4-аміно-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

Виходячи з проміжної сполуки B.i (45 г; 162 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом А, стадією A.iv, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді сірої твердої речовини (40,6 г; вихід 99 %).

55 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 3,06 (s, 3H); 2,63-2,75 (m, 1H); 2,40-2,53 (піки, що перекриваються, 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$; $t_{\text{R}} = 0,45$ хвил.

Синтез C: (2R)-4-(6-бром-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((R)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

60 C.i. (R)-трет-бутил 4-(((4-бром-1H-пірол-2-іл)метил)аміно)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

До розчину 4-бром-1Н-пірол-2-карбальдегіду (4,6 г; 26,3 ммоль, комерційний) у сухому ТГФ (90 мл) додавали 3А молекулярні сита (5,5 г) та сполуку Синтезу В (6,9 г; 27,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2,5 год., розводили сухим MeOH (25 мл) та охолоджували до 0 °С. Порціями додавали NaBH₄ (1,0 г; 26,3 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 год. Суміш гасили водою (50 мл). Леткі компоненти видаляли у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (100 мл) та насич. водн. NaHCO₃ (50 мл). Суміш фільтрували та фази розділяли. Водн. фазу екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували досуха. Після очищення за допомогою КХ (ДХМ-ЕА-MeOH), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді помаранчевої смоли (9,0 г, вихід 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 C₁₅H₂₅N₂O₄BrS; t_R = 0,63 хвил.

С.ii. (R)-трет-бутил 4-(6-бром-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

До розчину проміжної сполуки С.і (9,0 г; 22,1 ммоль) у ТГФ (80 мл) додавали CDI (4,3 г; 26,5 ммоль) та NaH (60 % у мінеральному маслі, 0,123 г; 3,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 30 хвил. Реакцію гасили водою (70 мл) та насич. NH₄Cl (25 мл). Додавали ЕА (75 мл) та дві фази розділяли. Водн. фазу екстрагували за допомогою ЕА (75 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (125 мл), сушили над MgSO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували досуха. Залишок розтирали у Et₂O, відфільтровували та промивали за допомогою Et₂O з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-бежевої твердої речовини (5,2 г; вихід 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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

С.iii. (R)-4-(6-бром-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота:

Розчин проміжної сполуки С.ii (5,2 г; 11,9 ммоль) у діоксані (45 мл) та воді (23 мл) по краплям обробляли конц. сірчаною кислотою (7,4 мл; 135 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розводили у холодній воді (90 мл) та екстрагували сумішшю ДХМ-MeOH (9-1; 2 × 130 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували досуха. Залишок розтирали у ДХМ, відфільтровували та промивали за допомогою ДХМ з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (3,4 г, вихід 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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 2,00-2,10 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 380,82 [M+H⁺] для C₁₂H₁₅N₂O₅BrS; t_R = 0,67 хвил.

С.iv. (2R)-4-(6-бром-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)бутанамід:

До розчину проміжної сполуки С.iii (3,4 г; 8,1 ммоль) у ДМФА (50 мл) послідовно додавали EDC (3,4 г; 17,8 ммоль), НОВТ.Н₂O (2,2 г; 16,1 ммоль), TEA (3,39 мл, 24,4 ммоль) та NH₂-ОТНР (1,428 г; 12,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 2 год. під азотом. Суміш охолоджували до к.т., додавали ЕА (400 мл) та насич. водн. NaHCO₃ (400 мл). Фази розділяли та водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (400 мл). Об'єднані орг. шари послідовно промивали насич. водн. NaHCO₃ (400 мл), водою (400 мл) та сольовим розчином (400 мл), сушили над MgSO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували досуха. Після очищення за допомогою КХ (Нерт-ЕА), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (3,4 г; вихід 89 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, m, 0,5H); 4,40-4,43 (піки, що перекриваються, m, 2H); 3,98-4,05 (m, 0,5H); 3,92-3,98 (m, 0,5H); 3,42-3,55 (піки, що перекриваються, m, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,55-2,70 (піки, що перекриваються, 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 (піки, що перекриваються, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 477,89 [M+H⁺] для C₁₇H₂₄N₃O₆SBr; t_R = 0,77 хвил.

Синтез D: (2RS)-4-(6-бром-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-2-

(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу А (3,05 г; 20,1 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом С, стадіями С.i - С.iv (виходи: відновне амінування: 47 %; циклізація: 52 %; утворення кислоти: 71 %; амідне сполучення з THPO-NH₂: 53 %), зазначену у заголовку

сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (1,7 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, m, 0,5H); 4,40-4,43 (піки, що перекриваються, m, 2H); 3,98-4,05 (m, 0,5H); 3,92-3,98 (m, 0,5H); 3,42-3,55 (піки, що перекриваються, m, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,55-2,70 (піки, що перекриваються, 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 (піки, що перекриваються, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 479,85 [M+H⁺] для C₁₇H₂₄N₃O₆SBr; t_R = 0,77 хвил.

Синтез Е: (2R)-4-(6-йод-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

Виходячи з 4-йод-1H-пірол-2-карбальдегіду (15 г; 67,9 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом С, стадіями С.i - С.iv (виходи: відновне амінування: 85 %; циклізація: 67 %; утворення кислоти: 74 %; амідне сполучення з THPO-NH₂: 51 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (7,6 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 525,84 [M+H⁺] для C₁₇H₂₄N₃O₆IS; t_R = 0,78 хвил.

Синтез F: (2RS)-4-(6-йод-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

Виходячи з 4-йод-1H-пірол-2-карбальдегіду (4,7 г; 21,2 ммоль; комерційний) та сполуки Синтезу А (5,6 г; 22,2 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом С, стадіями С.i - С.iv (виходи: відновне амінування: 45 %; циклізація: 81 %; утворення кислоти: 78 %; амідне сполучення з THPO-NH₂: 71 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді білої піни (2,3 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 525,90 [M+H⁺] для C₁₇H₂₄N₃O₆IS; t_R = 0,79 хвил.

Синтез G: (RS)-4-(6-етиніл-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

G.i. (RS)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(3-оксо-6-((триметилсиліл)етиніл)-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)-бутанамід:

CuI (0,126 г; 0,662 ммоль) та PdCl₂(PPh₃)₂ (0,236 г; 0,336 ммоль) вводили у двогорлу круглодонну колбу. Після продувки азотом протягом 30 хвил., додавали розчин сполуки Синтезу F (1,73 г; 3,29 ммоль) у дегазованому ТГФ (3 мл), а потім триметилсилілацетилен (0,516 мл, 3,62 ммоль). Додавали дегазований TEA (1,15 мл, 0,73 ммоль) та реакцію проводили при 50 °C протягом 2 год. Суміш концентрували досуха та залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої піни (1,54 г, вихід 94 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) (суміш стереоізомерів) 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 (m, 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 (піки, що перекриваються, m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,44-1,54 (піки, що перекриваються, m, 4H); 0,17 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 496,01 [M+H⁺] для C₂₂H₃₃N₃O₆SSi; t_R = 0,90 хвил.

G.ii. (RS)-4-(6-етиніл-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

До розчину проміжної сполуки G.i (1,53 г; 3,09 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали K₂CO₃ (0,77 г; 5,56 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш розводили сумішшю ДХМ-МеОН 9-1 (100 мл) та водою (50 мл). Водн. шар три рази екстрагували сумішшю ДХМ-МеОН 9-1 (3 × 75 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та фільтрат концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої піни (1,09 г; вихід 83 %).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, 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 (піки, що перекриваються, 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 (піки, що перекриваються, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 423,98 [M+H⁺] для C₁₉H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,74 хвил.

Синтез Н: (R)-4-(6-етиніл-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

Н.і. (R)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(3-оксо-6-((триметилсиліл)етиніл)-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Е (3,0 г; 5,7 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом Г, стадією Г.і, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді коричневої піни (2,52 г; вихід 89 %).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, m, 4H); 0,20 (s, 9H).

МС (ESI, m/z): 496,01 [M+H⁺] для C₂₄H₃₄N₂O₅SSi; t_R = 0,90 хвил.

Н.іі. (R)-4-(6-етиніл-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

До розчину проміжної сполуки Н.і (2,5 г; 5,4 ммоль) у ТГФ (11 мл) додавали ТВАФ (1М у ТГФ; 5,2 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 20 хвил. Суміш концентрували досуха та залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді біло-коричневої піни (2,02 г; вихід 94 %).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, m, 0,5H); 3,97 (s, 1H); 3,91-3,97 (піки, що перекриваються, 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 (піки, що перекриваються, m, 4H).

МС (ESI, m/z): 423,98 [M+H⁺] для C₁₉H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,73 хвил.

Синтез І: (4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)боронова кислота:

Суміш 4-йодфенілборонової кислоти (2,48 г; 10 ммоль; комерційна), Pd(PPh₃)₄ (0,17 г; 0,15 ммоль) у піролідіні (10 мл) продували азотом протягом 15 хвил. Суміш охолоджували до 0 °C та додавали 2-метил-3-бутин-2-ол (1,68 г; 20 ммоль; комерційний). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі та потім концентрували досуха. Залишок розводили у 2 н. NaOH (20 мл) та промивали два рази за допомогою ДХМ (2 × 20 мл). Фільтрат охолоджували до 0 °C та підкиляли 2 н. HCl. Осад збирали шляхом фільтрування, промивали водою та очищали за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,4 г; вихід 68 %).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) 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-йодфеніл)оксетан-3-ол:

Розчин 1,4-дйодбензолу (0,800 г; 2,43 ммоль) у ТГФ (8 мл) обробляли при -78 °C BuLi (1,68М у Hex; 2,23 мл). Після перемішування при цій температурі протягом 30 хвил., розчин обробляли суспензією 3-оксетанону (0,24 г; 3,34 ммоль, комерційний) у ТГФ (3 мл). Реакційній суміші давали досягнути к.т. та додатково перемішували протягом ночі. Реакційну суміш обробляли 10 % водн. розчином NaHSO₄ (4 мл) та розводили водою (20 мл) та ЕА (30 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (30 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,2 г; вихід 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); 4,60 (d, J = 6,8 Гц, 2H).

Синтез К: 3-(йодетиніл)оксетан-3-ол:

До розчину 3-етинілокетан-3-олу (1,097 г; 11,2 ммоль; комерційний) у MeOH (50 мл) та 1М водн. КОН (28 мл) додавали йод (3,549 г; 14 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. Додавали воду (150 мл) та ДХМ (500 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (500 мл). Орг. шар промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та

концентрували з одержанням цільової сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (2,21 г; вихід 88 %).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 4,60 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H); 4,45 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H).

Синтез L: ((1R,2R)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)метанол та ((1S,2S)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)метанол:

Рац-(транс-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)метанол (0,956 г; отриманий, як описано у WO 2005/103032) відділяли за допомогою напівпрепаративної хіральної РХВТ, Метод В (Hept-EtOH 3-1; швидкість потоку: 16 мл/хвил., УФ-детектування на 210 нм); відповідні значення часу утримання (швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.) становили 5,7 та 7,1 хвил. Зазначені у заголовку енантіомери отримували у вигляді білої твердої речовини (0,45 г кожної).

Енантіомер, який елюється першим, з (1R,2R)-конфігурацією:

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,71-1,81 (m, 1H); 1,18-1,31 (m, 1H); 0,76-0,94 (m, 2H).

$[\alpha]_D = -61^\circ$ (c = 1,04; MeOH).

Енантіомер, який елюється другим, з (1S,2S)-конфігурацією:

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,71-1,80 (m, 1H); 1,18-1,31 (m, 1H); 0,77-0,93 (m, 2H).

$[\alpha]_D = +62^\circ$ (c = 1,04; MeOH).

Відповідні абсолютні конфігурації цих сполук були визначені шляхом перетворення енантіомеру, що елюється другим, у відповідні складні (S) та (R) α -метокси- α -трифторметилфенілацетилові ефіри та наступного аналізу їх ЯМР спектрів, як описано Tsuda та інш. у Chem. Pharm. Bull. (2003), 51, 448-451.

Синтез M: (1-(4-етинілфеніл)циклопропіл)метанол:

Виходячи з (1-(4-йодфеніл)циклопропіл)метанолу (0,660 г; 2,4 ммоль; комерційний) та TMS-ацетилену (0,51 мл; 1,5 екв.), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом G, стадіями G.i та G.ii (виходи: сполучення Соногашира: 96%; відщеплення силілу: 39 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді жовтої твердої речовини (0,167 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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-етинілфеніл)циклопропіл)метанамін:

У 7 мл колбу послідовно вводили [1-(4-бромфеніл)циклопропіл]метанамін (0,108 г; 0,479 ммоль; комерційний), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0,021 г; 0,04 ммоль), фторид цезію (0,145 г; 0,96 ммоль), дегазований діоксан (1,8 мл) та етинілтри-н-бутилолово (0,21 мл; 0,71 ммоль). Розчин перемішували при 80 °C протягом 30 хвил. Суміш концентрували досуха та очищали за допомогою КХ (ДХМ-MeOH) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (усе ще забрудненої невідомими домішками) у вигляді коричневої піни (0,1 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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-етинілфеніл)-2-метилпропан-1-ол:

Виходячи з 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропан-1-олу (0,742 г; 3,2 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом N, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді твердої речовини кольору охри (0,54 г; вихід 96 %).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 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-(брометиніл)циклопропіл)метил-ацетат та ((1R,2R)-2-(брометиніл)циклопропіл)метил-ацетат:

P.i. ((1S*,2S*)-2-(2,2-дибромвініл)циклопропіл)метил-ацетат:

До розчину CBr_4 (30,0 г; 88,9 ммоль) у ДХМ (60 мл), охолодженого до -20 °C, по краплям додавали протягом 45 хвил. розчин PPh_3 (45,8 г, 175 ммоль) у ДХМ (100 мл). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвил. та потім охолоджували до -78 °C. Розчин ((1S*,2S*)-2-формілциклопропіл)метил-ацетату (6,18 г, 43,5 ммоль, отриманий, як описано у WO 2012/154204) в ДХМ (80 мл) по краплям додавали протягом 45 хвил., підтримуючи внутрішню температуру нижче -70 °C. Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвил. та давали нагрітися до к.т. протягом 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали за допомогою КХ (EA-Hept) з одержанням зазначеного у заголовку ацетату у вигляді прозорого масла (4,84 г; вихід 37 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$; $t_R = 0,87$ хвил.

P.ii. ((1S,2S)-2-(брометиніл)циклопропіл)метил-ацетат та ((1R,2R)-2-(брометиніл)циклопропіл)метил-ацетат:

До розчину проміжної сполуки P.i (3,94 г; 13,2 ммоль) у ТГФ (75 мл) додавали тригідрат ТВАФ (23,2 г; 72,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т. та розводили діетиловим ефіром (150 мл). Орг. фазу промивали водою (60 мл) та сольовим розчином (60 мл), сушили над MgSO_4 та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (ЕА-Нерт) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (1,76 г, вихід 61 %). Рацемічний продукт відділяли за допомогою напівпрепаративної хіральної РХВТ, Метод В (Нерт-EtOH 9-1; швидкість потоку: 20 мл/хвил., УФ-детектування на 223 нм), відповідні значення часу утримання (швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.) становили 5,9 та 8,7 хвил. Зазначені у заголовку енантіомери отримували у вигляді прозорих масел (0,64 г кожного).

Енантіомер, який елюється першим, з (1S,2S)-конфігурацією:

^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).

$[\alpha]_D^{25} = +96^\circ$ ($c = 1,03$; MeOH).

Енантіомер, який елюється другим, з (1R,2R)-конфігурацією:

^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).

$[\alpha]_D^{25} = -94^\circ$ ($c = 1,01$; MeOH).

Відповідні абсолютні конфігурації цих сполук були визначені шляхом перетворення енантіомеру, що елюється другим, у відповідні складні (S) та (R) α -метокси- α -трифторметилфенілацетилові ефіри та наступного аналізу їх ЯМР спектрів, як описано Tsuda та інш. у Chem. Pharm. Bull. (2003), 51, 448-451.

Синтез Q: ((1-(брометиніл)циклопропіл)метокси)(трет-бутил)-дифеніл-силан:

До суміші броміду (дибромметил)трифенілфосфонію (8,527 г; 16,6 ммоль) та ТГФ (40 мл) додавали розчин $t\text{BuOK}$ (1M у ТГФ; 16,6 мл; 16,6 ммоль). Отриманий у результаті темно-коричневий розчин перемішували протягом 3 хвил. при к.т., потім охолоджували до 0°C . По краплям додавали розчин 1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)циклопропанкарбальдегіду (2,2 г; 6,62 ммоль; отриманий, як описано у WO 2010/135536) у ТГФ (23 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 40 хвил. Реакційну суміш охолоджували до -78°C та швидко додавали $t\text{BuOK}$ (1M у ТГФ; 29,1 мл; 29,1 ммоль) та перемішували при -78°C протягом 30 хвил. Реакційну суміш гасили сольовим розчином (150 мл). Водн. шар відділяли та екстрагували діетиловим ефіром (3×150 мл). Об'єднані орг. фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Нерт-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (2,052 г; вихід 75 %).

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 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-йодфеніл)циклопропіл)метанол:

R.i. Метил 1-(4-бром-3-фторфеніл)циклопропанкарбоксилат:

До охолодженої льодом суміші 1-(4-бром-3-фторфеніл)циклопропан-карбонової кислоти (1,188 г; 4,59 ммоль; комерційна) у MeOH (9 мл), по краплям додавали тіонілхлорид (0,7 мл; 9,6 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 год. та потім при к.т. протягом 17 год. Суміш концентрували досуха та залишок розподіляли між насич. водн. NaHCO_3 (30 мл) та EA (30 мл). Два шари розділяли. Водн. фазу екстрагували за допомогою EA (30 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (45 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Нерт-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0,501 г; вихід 40 %).

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 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-фторфеніл)циклопропіл)метанол:

До розчину проміжної сполуки R.i (0,491 г; 1,792 ммоль) у ДХМ (9 мл), охолодженого до -78°C , по краплям додавали DIBAH (1M у ДХМ; 5,6 мл; 5,6 ммоль). Розчин перемішували при -78°C протягом 20 хвил. Реакційній суміші давали нагрітися до 0°C . Обережно додавали воду (0,224 мл), 15% NaOH (0,224 мл), воду (0,56 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвил. при цій температурі та додавали MgSO_4 . Суміш фільтрували та промивали за допомогою ДХМ та EA.

Фільтрат концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0,424 г; вихід 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).

5 R.iii. (1-(3-фтор-4-йодфеніл)циклопропіл)метанол:

До розчину проміжної сполуки R.ii (0,405 г; 1,65 ммоль) у 1,4-діоксані (2,2 мл) у пробірці додавали NaI (0,496 г; 3,31 ммоль) та потім CuI (0,063 г; 0,331 ммоль). Реакційну суміш дегазували та додавали транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,104 мл, 0,661 ммоль). Суміш дегазували та перемішували при 125 °C протягом 17 год. Суспензію охолоджували до к.т. Залишок відфільтровували та промивали за допомогою EA (10 мл). Фільтрат промивали водою (10 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EA (2 × 10 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO_4 та фільтрували перед тим, як концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою KX (Hept-EA) з одержанням зазначеного у заголовку продукту у вигляді жовтого масла (0,352 г; вихід 73 %).

15 ^1H ЯМР (d_6 -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-гідроксіетил)-3-(4-йодфеніл)імідазолідин-2-он:

20 S.i. 1-(4-бромфеніл)-3-(2-гідроксіетил)імідазолідин-2-он та 1-(2-гідроксіетил)-3-(4-йодфеніл)імідазолідин-2-он:

CuI (0,0762 г; 0,4 ммоль), (1R,2R)-1,2-діаміноциклогексан (0,137 г; 1,2 ммоль) та K_2CO_3 (1,11 г; 8 ммоль) додавали до дегазованого 1,4-діоксану (15 мл). Реакційну суміш дегазували та додавали 1-(2-гідроксіетил)-імідазолідинон (0,521 г; 4 ммоль) та 1-бром-4-йодбензол (1,132 г; 4 ммоль). Отриману у результаті суміш нагрівали із зворотним холодильником при 110 °C протягом 15 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., фільтрували через целіт та набивку целіту промивали хлороформом. Фільтрат сушили над Na_2SO_4 та фільтрували перед тим, як концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою KX (Hept-EA) з одержанням 4-1 нерозділювальної суміші 1-(4-бромфеніл)-3-(2-гідроксіетил)імідазолідин-2-ону та 1-(2-гідроксіетил)-3-(4-йодфеніл)-імідазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини (0,445 г; вихід 39 %).

MC (ESI, m/z): 285,04 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$; t_R = 0,69 хвил.

MC (ESI, m/z): 332,93 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$; t_R = 0,71 хвил.

S.ii. 1-(2-гідроксіетил)-3-(4-йодфеніл)імідазолідин-2-он:

35 Виходячи з проміжної сполуки S.i (0,06 г; 0,119 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,345 г; вихід 53 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) 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).

MC (ESI, m/z): 332,93 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$; t_R = 0,71 хвил.

40 Синтез T: N-(2-фтор-4-йодфеніл)-2-гідроксіацетамід:

До розчину 2-((4-бром-2-фторфеніл)аміно)-2-оксоетил-ацетату (1,0 г; 3,45 ммоль; комерційний) у 1,4-діоксані (2,3 мл) додавали транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,06 мл; 0,38 ммоль), NaI (1,03 г; 6,9 ммоль) та CuI (0,066 г; 0,35 ммоль). Реакційну суміш опромінювали у мікрохвильовій печі при 170 °C протягом 30 хвил. та потім при 180 °C протягом 30 хвил. Додавали воду (20 мл) та EA (50 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EA (45 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували досуха. Залишок розчиняли у MeOH (20 мл) та додавали K_2CO_3 (2,5 г; 17,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 10 хвил. Додавали EA (100 мл) та воду (60 мл). Водн. фазу екстрагували за допомогою EA (100 мл). Об'єднані орг. фази промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 та фільтрували. Після концентрування фільтрату досуха, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді коричневої твердої речовини (0,8 г; вихід 79 %).

^1H ЯМР (d_6 -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).

55 Синтез U: (1-(5-йодпіридин-2-іл)циклопропіл)метанол:

Виходячи з (1-(5-бромпіридин-2-іл)циклопропіл)метанолу (0,98 г; 4,28 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою KX (Hept-EA), у вигляді білої твердої речовини (0,97 г; вихід 82 %).

60 ^1H ЯМР (d_6 -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 хвил.

Синтез V: (1-(6-йодпіридин-3-іл)циклопропіл)метанол:

Виходячи з (1-(6-бромпіридин-3-іл)циклопропіл)метанолу (0,42 г; 2,29 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді безбарвного масла (0,35 г; вихід 55 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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 хвил.

Синтез W: 4-((1-(4-йодфеніл)циклопропіл)метил)морфолін:

W.i. 4-((1-(4-бромфеніл)циклопропіл)метил)морфолін:

До розчину 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбальдегіду (0,405 г; 1,8 ммоль, комерційний) у MeOH (5,8 мл) додавали 3Å молекулярні сита (0,05 г) та морфолін (0,174 мл; 1,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі під азотом. Додавали морфолін (0,2 мл; 2,27 ммоль) та суміш перемішували при 70 °C протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали DCE (5,8 мл), а потім триацетоксиборогідрид натрію (1,144 г; 5,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвил., потім при к.т. протягом 30 хвил. Додавали насич. водн. NaHCO₃ (20 мл) та ДХМ (25 мл). Суміш фільтрували та фази розділяли. Водн. шар екстрагували сумішшю ДХМ-MeOH (9-1, 3 × 20 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,413 г; вихід 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 хвил.

W.ii. 4-((1-(4-йодфеніл)циклопропіл)метил)морфолін:

Виходячи з проміжної сполуки W.i (0,41 г; 1,39 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді жовтого масла (0,29 г; вихід 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 хвил.

Синтез X: (Е)-трет-бутилдиметил((4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)бензил)окси)силан:

До розчину трет-бутил((4-етинілбензил)окси)диметилсилану (6,836 г; 27,7 ммоль; отриманий, як описано у Allen та інш., J. Am. Chem. Soc. (2009), 131(35), 12560-12561) розчиняли у ДХМ (130 мл) та додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (12 мл; 82,7 ммоль). Розчин дегазували та додавали хлорид тріс(трифенілфосфін)родію(I) (0,292 г; 0,281 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом ночі під аргеном. До суміші додавали хлорид тріс(трифенілфосфін)родію (I) (0,302 г; 0,291 ммоль) та 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (6 мл; 41,4 ммоль), та суміш дегазували та перемішували при к.т. протягом 1 год. під аргеном. Реакцію обережно гасили насич. NH₄Cl (150 мл). Фази розділяли та водн. фазу екстрагували за допомогою EA (2 × 150 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄ та фільтрували. Після концентрування фільтрату досуха залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого масла (5,7 г; вихід 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-(брометиніл)біцикло[1,1,1]пентан-1-іл)метокси)-(трет-бутил)дифенілсилан:

Y.i. Біцикло[1,1,1]пентан-1,3-ділдиметанол:

До розчину диметил-біцикло[1,1,1]пентан-1,3-дикарбоксилату (1,74 г; 9,45 ммоль; комерційний) у ТГФ (12 мл), охолодженого до 0 °C, по краплям додавали LiAlH₄ (2,4М у ТГФ; 5,29 мл; 12,7 ммоль) протягом 45 хвил., підтримуючи в.т. нижче 15 °C. Суспензію перемішували при к.т. протягом 3 год. Сиру суміш охолоджували до 0 °C та обережно гасили водою (0,48 мл), 15 % водн. NaOH (0,48 мл) та водою (1,44 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 35 хвил., потім додавали ТГФ (17 мл) та MgSO₄. Суміш перемішували при к.т. протягом 10 хвил. Суміш фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,2 г; вихід 99 %).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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-бутилдифенілсиліл)окси)метил)біцикло[1,1,1]пентан-1-іл)метанол:

До суспензії NaH (60 % у мінеральному маслі; 0,23 г; 5,67 ммоль) у ТГФ (4,5 мл) повільно додавали при к.т. розчин проміжної сполуки Y.i (0,66 г; 5,16 ммоль) у ТГФ (3,3 мл), підтримуючи в.т. нижче 27 °С. Після 1 год. перемішування, по краплям додавали розчин TBDPS-Cl (1,36 мл; 5,16 ммоль) у ТГФ (2,8 мл) протягом 15 хвил. Розчин перемішували протягом 4 год., потім розводили у Et₂O (20 мл). Орг. фазу промивали сольовим розчином (2 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,49 г; вихід 26 %).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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-бутилдифенілсиліл)окси)метил)біцикло[1,1,1]пентан-1-карбальдегід:

До розчину проміжної сполуки Y.ii (1,09 г; 2,98 ммоль) у ДХМ (6,9 мл), охолодженого до -10 °С, додавали DIPEA (1,59 мл; 9,31 ммоль) протягом 15 хвил. Потім по краплям додавали розчин комплексу Py₃SO₃ (45 %; 1,44 г; 4,07 ммоль) у ДМСО (4,03 мл) протягом 10 хвил. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. при 0 °С та 1 год. при к.т. Реакційну суміш розподіляли між водою (35 мл) та ДХМ (20 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (15 мл). Об'єднані орг. шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок упарювали разом з толуолом (2 × 10 мл) та потім очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,94 г; вихід 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-дибромвініл)біцикло[1,1,1]пентан-1-іл)метокси)-дифенілсилан:

До розчину чотирибромистого вуглецю (1,76 г; 5,25 ммоль) у ДХМ (3,8 мл), охолодженого до -20 °С, по краплям додавали розчин трифенілфосфіну (2,81 г; 10,3 ммоль) у ДХМ (6,2 мл) протягом 20 хвил. Жовтій суспензії давали повільно нагрітися (протягом 8 хвил.) до -5 °С та потім охолоджували до -78 °С. По краплям при -78 °С додавали розчин проміжної сполуки Y.iii (0,94 г; 2,58 ммоль) у ДХМ (4,9 мл) протягом 50 хвил. Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвил. Суміші давали повільно нагрітися до к.т. (протягом 1 год.). Суміш розводили у Et₂O (60 мл), відфільтровували та промивали за допомогою Et₂O. Фільтрат концентрували досуха та суспендували у Et₂O (50 мл). Суміш енергійно перемішували при к.т. протягом 30 хвил. Суміш фільтрували, промивали за допомогою Et₂O та фільтрат концентрували досуха. Залишок потім очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (1,2 г; вихід 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-(брометиніл)біцикло[1,1,1]пентан-1-іл)метокси)(трет-бутил)-дифенілсилан:

Розчин проміжної сполуки Y.iv (0,45 г; 0,86 ммоль) у ТГФ (2 мл), охолоджений до -78 °С, обробляли розчином tBuOK (1M, 3,8 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. при -78 °С, потім розводили сольовим розчином (8 мл) та давали досягнути к.т. Додавали Et₂O (15 мл). Два шари розділяли та водн. фазу екстрагували за допомогою Et₂O (15 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0,37 г; вихід 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-ін-2-амін:

Виходячи з 2-метилбут-3-ін-2-аміну (0,5 г; 6 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом К, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,98 г; вихід 78 %).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 2,01 (s, 2H); 1,24 (s, 6H).

МС (ESI, m/z): 210,01 [M+H⁺] для C₅H₈NI; t_R = 0,33 хвил.

Синтез AA: 4-йодбензилкарбамат:

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

До розчину йодбензилового спирту (1 г; 4,27 ммоль) у ДХМ (20 мл) при 0 °С додавали трихлорацетилізоціанат (0,56 мл; 4,7 ммоль; комерційний). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., давали досягнути к.т. та перемішували при к.т. протягом 3 год. Додавали воду (20 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (20 мл). Об'єднані орг. фази сушили над MgSO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (1,85 г; кількісн.).

¹H ЯМР (d₆-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:

Проміжну сполуку AA.i (1,85 г; 4,38 ммоль) розчиняли у MeOH (8 мл). Додавали K₂CO₃ (1,816 г; 13,1 ммоль) та суміш перемішували при к.т. протягом 4 год. Додавали EA (100 мл). Водн. фазу екстрагували за допомогою EA (100 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та фільтрат концентрували досуха. Залишок вносили у Et₂O (5 мл). Суміш перемішували протягом 20 хвил. та фільтрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,05 г; вихід 87 %).

¹H ЯМР (d₆-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-(брометиніл)-2,2-диметилтетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]діоксол:

Виходячи з (3aR,5S,6aS)-5-(2,2-дибромвініл)-2,2-диметилтетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]діоксолу (2,06 г; 6,32 ммоль; отриманий, як описано у WO 2013/170030) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом N, стадією N.v, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтого масла (1,37 г; вихід 88 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4,60-4,63 (m, 2H); 2,85-2,93 (m, 1H); 2,12-2,17 (m, 2H); 1,51-1,60 (піки, що перекриваються, m, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,26 (s, 3H).

Синтез AC: (1-(4-йодфеніл)циклопропіл)метилкарбамат:

Виходячи з (1-(4-йодфеніл)циклопропіл)метанолу (0,887 г, 3,24 ммоль), та продовжуючи виконувати методику, як описано у Синтезі AA, стадіях AA.i та AA.ii, зазначений у заголовку карбамат отримували у вигляді білої твердої речовини (0,63 г; вихід за дві стадії 59 %).

¹H ЯМР (d₆-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-(брометиніл)циклопропіл)метилкарбамат:

AD.i. (1-(брометиніл)циклопропіл)метанол:

До розчину сполуки Синтезу Q (0,5 г; 1,21 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали TBAF (1M у ТГФ; 2,42 мл; 2,42 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Додавали насич. водн. NH₄Cl (5 мл) та суміш екстрагували за допомогою EA (2 × 5 мл). Орг. шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою KX (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,175 г; вихід 83 %).

¹H ЯМР (d₆-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-(брометиніл)циклопропіл)метилкарбамат:

Виходячи з проміжної сполуки AD.i (0,175 г; 1 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом AA, стадіями AA.i (вихід 94 %) та AA.ii (вихід 64 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою KX (Hept-EA), у вигляді білої твердої речовини (0,13 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 6,11-7,10 (m, 2H); 3,82 (s, 2H); 0,85-0,89 (m, 2H).

Синтез АЕ: (((1R,2R)-2-(брометиніл)-2-метилциклопропіл)метокси)-(трет-бутил)дифенілсилан:

АЕ.i. ((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-1-метилциклопропіл)метил-ацетат:

До розчину ((1R,2R)-2-форміл-1-метилциклопропіл)метил-ацетату (0,925 г; 5,92 ммоль; отриманий, як описано у WO 2012/154204) у MeOH (10 мл) порціями додавали NaBH₄ (0,297 г; 7,7 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 80 хвил. при 0 °C потім протягом 30 хвил. при к.т. Додавали воду (10 мл) та ДХМ (40 мл) та фази розділяли. Водн. шар екстрагували сумішшю ДХМ-MeOH 9-1 (2 × 15 мл) та об'єднані орг. шари сушили над Na₂SO₄ та фільтрували. Фільтрат потім упарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,968 г; кількісн.).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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).

АЕ.ii. ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-метил-циклопропіл)метил-ацетат:

До розчину проміжної сполуки АЕ.i (0,94 г; 5,92 ммоль) у ДХМ (12 мл) додавали імідазол (0,819 г; 11,9 ммоль). Розчин охолоджували до 0 °C та по краплям додавали TBDPSCI (1,6 мл; 6,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хвил., потім при к.т. протягом 2,5 год. Додавали водн. NaHSO₄ (15 %, 20 мл). Водн. фазу екстрагували за допомогою ДХМ (10 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та фільтрат концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою KX (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (2,29 г; вихід 97 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,66-7,70 (m, 4H); 7,35-7,45 (m, 6H); 3,84 (s, 2H); 3,82-3,88 (піки, що

перекриваються, m, 1H); 3,46-3,55 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,05 (s, 9H), 1,03-1,11 (піки, що перекриваються, m, 1H); 0,59-0,65 (m, 1H); 0,14-0,19 (m, 1H).

МС (ESI, m/z): 397,01 [M+H⁺] для C₂₄H₃₂O₃Si; t_R = 1,13 хвил.

AE.iii. ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-метил-циклопропіл)метанол:

До розчину проміжної сполуки AE.ii (2,29 г; 5,77 ммоль) у MeOH (50 мл) додавали K₂CO₃ (1,59 г; 11,5 ммоль). Суспензію перемішували при к.т. протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували та тверду речовину промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат потім упарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою (30 мл) та ДХМ (40 мл). Водн. шар екстрагували сумішшю ДХМ-MeOH 9-1 (40 мл) та EA-MeOH 9-1 (40 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,59 г; вихід 78 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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-(брометиніл)-2-метилциклопропіл)метокси)(трет-бутил)дифенілсилан:

Виходячи з проміжної сполуки AE.iii (1,59 г; 4,5 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом Y, стадією Y.iii (вихід 92 %), Синтезом P, стадією P.i (вихід 85 %) та Синтезом Y, стадією Y.v (вихід 98 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтого масла (1,48 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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-етинілфеніл)циклопропіл)метил диметилгліцинат:

До розчину сполуки Синтезу M (0,20 г; 1,18 ммоль) у ДХМ (13 мл) додавали N,N-диметилгліцин (0,13 г; 1,18 ммоль), EDC.HCl (0,31 г; 1,6 ммоль) та DMAP (0,19 г; 1,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 27 год. До реакційної суміші додавали 5 % водн. NaHCO₃ (5 мл) та водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (2 × 20 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-MeOH) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0,23 г, вихід 76 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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 [M+H⁺] для C₁₆H₁₉NO₂; t_R = 0,63 хвил.

Синтез AG: гідрохлорид 1-(йодетиніл)циклопропан-1-аміну:

AG.i. трет-бутил (1-(йодетиніл)циклопропіл)карбамат:

Виходячи з трет-бутил 1-етинілциклопропілкарбамату (0,855 г; 4,88 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом K (вихід 91 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини (1,36 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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. гідрохлорид 1-(йодетиніл)циклопропан-1-аміну:

Розчин проміжної сполуки AG.i (0,6 г; 1,95 ммоль) у HCl (4 н. у діоксані; 4 мл; 16 ммоль) перемішували при к.т. протягом 2 год. Суміш концентрували досуха та залишок розтирали у Et₂O, відфільтровували, та промивали за допомогою Et₂O з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (0,354 г, вихід 75 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 8,74-8,81 (br. s, 3H); 1,24-1,29 (m, 2H); 1,16-1,20 (m, 2H).

Синтез AH: трет-бутил (3-(йодетиніл)оксетан-3-іл)карбамат:

AH.i. трет-бутил (3-((триметилсиліл)етиніл)оксетан-3-іл)карбамат:

До розчину гідрохлориду 3-((триметилсиліл)етиніл)оксетан-3-аміну (1,39 г; 6,75 ммоль; комерційний) у ДХМ (34 мл) додавали TEA (2,2 мл; 15,8 ммоль) та Вos₂O (3,09 г; 14,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Знову додавали Вos₂O (1,3 г; 6,31 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 6 год. Реакційну суміш розводили за допомогою ДХМ (5 мл) та додавали насич. водн. NaHCO₃ (5 мл). Фази розділяли та водн. шар екстрагували два рази за допомогою ДХМ (2 × 5 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та фільтрат концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки, злегка забрудненої з Вos₂O, у вигляді жовтого масла (3,34 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4,72-4,81 (m, 4H); 3,05 (br. s, 1H); 1,47 (s, 9H); 0,18 (s, 9H).

AH.ii. трет-бутил (3-(йодетиніл)оксетан-3-іл)карбамат:

Виходячи з проміжної сполуки AH.i (сирий; 1,8 г; 6,75 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом G, стадією G.ii (кількісн. вихід) та Синтезом K (вихід

92 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді бежевої твердої речовини (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-йодфеніл)циклобутил)метанол:

Виходячи з (1-(4-бромфеніл)циклобутил)метанолу (0,64 г; 2,66 ммоль, комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii (вихід 93 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді безбарвного 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-діоксaborолан-2-іл)-фенокс)етан-1-ол:

AJ.i. етил 2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-фенокс)ацетат:

Суміш біс(пінаcolato)дибору (0,97 г; 3,8 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,21 г; 0,26 ммоль) та KOAc (1,07 г; 10,9 ммоль) продували азотом протягом 15 хвил. та обробляли розчином 2-(4-бром-3-фторфенокс)ацетату (1 г; 3,61 ммоль; комерційний) у діоксані (14,5 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтого масла (0,82 г; вихід 70 %).

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{BF}$; $t_R = 0,93$ хвил.

AJ.ii. 2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-фенокс)етан-1-ол:

До охолодженого льодом етанольного (4,5 мл) розчину проміжної сполуки AJ.i (0,81 г; 2,5 ммоль) порціями додавали NaBH_4 (0,14 г; 3,76 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. у бані з льодом, що тане. Послідовно додавали ацетон (0,37 мл), EA (5 мл) та воду (10 мл) при к.т. Розчинники відганяли при зниженому тиску. До отриманого у результаті залишку додавали EA (20 мл). Орг. фазу промивали водою (10 мл) та сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували. Фільтрат концентрували досуха та залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-MeOH) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,48 г; вихід 68 %).

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 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 AK: ((1R,2S,3s)-3-(йодетиніл)циклопропан-1,2-дііл)диметанол:

Виходячи з ((1R,2S,3s)-3-етинілциклопропан-1,2-дііл)диметанолу (0,168 г; 0,85 ммоль; отриманий, як описано у WO 2013/170030) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом K (вихід 28 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді жовтого масла (0,06 г).

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 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-етиніл-3-фторфеніл)метанол:

Виходячи з (3-фтор-4-йодфеніл)метанолу (0,510 г; 2,0 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою C (вихід 96 %) та Синтезом G, стадією G.ii (вихід 79 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (0,23 г).

^1H ЯМР δ (d_6 -DMCO) 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-діоксолан-4-іл)метокси)-2-фтор-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан:

Суспензію 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)фенолу (0,5 г; 2,1 ммоль; комерційний), (R)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил 4-метилбензолсульфонату (0,6 г; 2,1 ммоль; комерційний) та K_2CO_3 (0,58 г; 4,2 ммоль) у ДМФА (4 мл) перемішували при 100 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т. та розводили водою (40 мл). Суміш екстрагували за допомогою EA (3 $\times$ 20 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла, яке кристалізувалося при стоянні (0,38 г; вихід 51 %).

^1H ЯМР δ (d_6 -DMCO) 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-йодфеніл)етан-1-ол:

AN.i. 2-(4-бромфеніл)-2,2-дифторетан-1-ол:

До розчину етил 2-(4-бромфеніл)-2,2-дифторацетату (1,52 г, 5,45 ммоль, комерційний) у EtOH (50 мл) порціями додавали NaBH_4 (0,312 г, 8,24 ммоль). Суміш перемішували протягом 2

год. при к.т. Додавали 1 н. HCl (0,5 мл) та отриману у результаті суміш екстрагували за допомогою ДХМ (2 × 70 мл). Орг. шари промивали сольовим розчином (70 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,21 г, вихід 94 %).

5 ¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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 хвил.

AN.ii. 2,2-дифтор-2-(4-йодфеніл)етан-1-ол:

10 Виходячи з проміжної сполуки AN.i (0,5 г; 2,11 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (0,26 г; вихід 43 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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-ін-1-амін:

15 Виходячи з N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (1 г; 12 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом K (вихід 56 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,746 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,45 (s, 2H); 2,33 (s, 6H).

Синтез AP: (1-(брометиніл)циклопропіл)метил диметилгліцинат:

20 AP.i. (1-(брометиніл)циклопропіл)метанол:

До розчину сполуки Синтезу Q (2,4 г; 5,8 ммоль) у ТГФ (5,5 мл) додавали TBAF (1M у ТГФ; 14,5 мл). Отриманий у результаті розчин перемішували при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,01 г; кількісн.).

25 ¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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-(брометиніл)циклопропіл)метил диметилгліцинат:

30 Виходячи з проміжної сполуки AP.i (1,01 г, 5,8 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом AF (сполучення: вихід 70 %), зазначений у заголовку продукт отримували у вигляді безбарвного масла (1,07 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 3,98 (s, 2H); 3,22 (s, 2H); 2,27 (s, 6H); 0,93-0,98 (m, 2H); 0,88-0. m, 2H).

МС (ESI, m/z): 260,0 [M+H⁺] для C₁₀H₁₄NO₂Br; t_R = 0,53 хвил.

Синтез AQ: (1-(брометиніл)циклопропіл)метил ди-трет-бутил-фосфат:

35 AQ.i. ди-трет-бутил ((1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)циклопропіл)метил) фосфат:

40 До розчину (1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)циклопропіл)метанолу (13,1 г, 38,5 ммоль, отриманий, як описано у WO 2010/135536) у ТГФ (140 мл) при к.т. додавали тетразол (0,45M у MeCN; 170 мл) та ди-трет-бутил діізопропілфосфорамідит (17,2 мл; 51,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. При 0 °C повільно додавали 35 % H₂O₂ (330 мл) протягом 75 хвил., підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °C. Після перемішування протягом 1 год. при 10 °C, додавали воду (400 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EA (3 × 100 мл). Об'єднані орг. шари збирали, промивали 10 % водн. NaHSO₃ (5 × 100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням безбарвного масла (7,16 г; вихід 35 %).

45 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 хвил.

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

50 Виходячи з проміжної сполуки AQ.i (7,16 г, 13,4 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом AD, стадією AD.i (вихід 94 %) та Синтезом Y, стадією Y.iii (вихід 85 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного 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 хвил.

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

Суспензію проміжної сполуки AQ.ii (1 г; 3,44 ммоль) та K₂CO₃ (0,947 г; 6,85 ммоль) у MeOH (30 мл) по краплям обробляли диметил(1-діазо-2-оксипропіл)фосфатом (0,992 г, 5,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Розчинник упарювали та залишок розчиняли у ДХМ (30 мл) та воді (30 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EA (20 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха з одержанням

зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0,93 г, вихід 94 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{P}$; $t_R = 0,85$ хвил.

5 AQ.iv. (1-(брометиніл)циклопропіл)метил ди-трет-бутил-фосфат:

До розчину проміжної сполуки AQ.iii (0,93 г, 3,22 ммоль) та NBS (0,691 г, 3,88 ммоль) у ацетоні (13 мл) додавали AgNO_3 (0,0586 г, 0,345 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 2,25 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та фільтрат концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,07 г, вихід 91 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{BrP}$; $t_R = 0,92$ хвил.

Синтез AR: трет-бутил((1-((3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)етиніл)циклопропіл)метокси)дифенілсилан:

15 До розчину 2-(2-фтор-4-йодфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,62 г; 1,52 ммоль; комерційний) у ТГФ (10 мл) додавали трет-бутил((1-етинілциклопропіл)метокси)дифенілсилан (0,507 г; 1,52 ммоль; отриманий, як описано у WO 2010/135536), TEA (0,707 мл) та CuI (0,077 г). Суміш продували аргоном та додавали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,212 г). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год.

20 Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,36 г; вихід 43 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) 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).

25 Синтез AS: ((1-(брометиніл)циклобутил)метокси)(трет-бутил)-дифенілсилан:

Виходячи з циклобутан-1,1-діілдиметанолу (3,03 г; 24,8 ммоль; комерційний) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом Y, стадіями Y.ii (вихід 98 %), Y.iii (вихід 86 %), Y.iv (вихід 93 %) та Y.v (кількісн.), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (4,79 г).

30 ^1H ЯМР (CDCl_3) 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-(брометиніл)оксетан-3-іл)метокси)(трет-бутил)-дифенілсилан:

AT.i. 3-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)оксетан-3-карбальдегід:

35 Виходячи з оксетан-3,3-діілдиметанолу (5 г; 42,3 ммоль; комерційний) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом Y, стадіями Y.ii (вихід 95 %) та Y.iii (вихід 90 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді безбарвного масла (12,87 г).

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 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).

40 AT.ii. ((3-(брометиніл)оксетан-3-іл)метокси)(трет-бутил)дифенілсилан:

Виходячи з проміжної сполуки AT.i (2 г; 5,64 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом AQ, стадіями AQ.iii (вихід 87 %) та AQ.iv (вихід 98 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді безбарвного масла (0,24 г).

45 ^1H ЯМР (d_6 -DMCO) 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 AU: (((1R*,2R*)-2-(брометиніл)-2-фторциклопропіл)метокси)-(трет-бутил)дифенілсилан:

AU.i. ((1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-фторциклопропіл)метанол:

50 До розчину етил (1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-фторциклопропан-1-карбоксилату (0,5 г; 1,25 ммоль; отриманий, як описано у Sakagami та інш., Bioorg. Med. Chem. (2008), 16(8), 4359-4366) у ТГФ (9 мл), охолодженого до -78°C , по краплям додавали LiBH_4 (2M у ТГФ; 2,2 мл; 4,4 ммоль). Реакційній суміші давали досягнути к.т. та перемішували при к.т. протягом 24 год. Обережно додавали MeOH (2 мл), реакційну суміш перемішували протягом 20

55 хвил., концентрували досуха та розподіляли між водою (10 мл) та ДХМ (15 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (2×10 мл). Об'єднані орг. шари сушили над Na_2SO_4 та фільтрували. Після концентрування фільтрату досуха, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (0,429 г; вихід 96 %).

60 ^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 [M+H⁺] для C₂₁H₂₇O₂FSi; t_R = 1,01 хвил.

AU.ii. (((1R*,2R*)-2-(брометиніл)-2-фторциклопропіл)метокси)-(трет-бутил)-дифенілсилан:

Виходячи з проміжної сполуки AU.i (2,04 г; 5,7 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом Y, стадіями Y.iii (вихід 83 %) та Y.iv (вихід 17 %) та Y.v (вихід 99 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді коричневого масла (0,351 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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 AV: (((1R*,2R*)-2-(брометиніл)-1-фторциклопропіл)метокси)-(трет-бутил)дифенілсилан:

AV.i. ((1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-фтор-циклопропіл)метил-ацетат:

До розчину проміжної сполуки AU.i (1,5 г, 4,19 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали TEA (1,6 мл, 11,5 ммоль). При 0 °C по краплям додавали AsCl (0,62 мл, 8,51 ммоль) протягом 5 хвил. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш виливали у воду (40 мл) та водн. шар екстрагували за допомогою EA (3 × 40 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄ та розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді жовтого масла (2,18 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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 [M+H⁺] для C₁₂H₁₈NO₂; t_R = 1,09 хвил.

AV.ii. ((1R*,2R*)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)метил-ацетат:

До розчину проміжної сполуки AV.i (2,16 г; 5,39 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали TBAF (1M у ТГФ; 7 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою KX (ДХМ-МеОН) з одержанням зазначеного у заголовку спирту у вигляді жовтого масла (0,726 г; вихід 83 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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).

AV.iii. ((1R*,2R*)-2-етиніл-1-фторциклопропіл)метанол:

Виходячи з проміжної сполуки AV.ii (0,62 г; 3,8 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом Y, стадією Y.iii (вихід 100 %) та Синтезом AQ, стадією AQ.iii (вихід 100 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (0,25 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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).

AV.iv. трет-бутил(((1R,2R)-2-етиніл-1-фторциклопропіл)метокси)-дифеніл-силан:

До розчину проміжної сполуки AV.iii (0,232 г, 2,0 ммоль) у ДХМ (4,1 мл) додавали імідазол (0,28 г; 4,1 ммоль). Розчин охолоджували до 0 °C та по краплям додавали TBDPSCl (0,55 мл; 2,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Додавали 10 % водн. NaHSO₄ (6 мл) та фази розділяли. Водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (10 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою KX (Hept-EA) з одержанням зазначеного у заголовку продукту у вигляді безбарвного масла (0,45 г; вихід 63 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 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-(брометиніл)-1-фторциклопропіл)метокси)-(трет-бутил)дифенілсилан:

Виходячи з проміжної сполуки AV.iv (0,45 г; 1,28 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом AQ, стадією AQ.iv, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (0,32 г; вихід 58 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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-ін-1-іл)окси)-(трет-бутил)-диметилсилан:

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

До розчину 2-циклобутилпропан-1,3-діолу (4,170 г; 32 ммоль) та камфор-10-сульфонової кислоти (0,149 г; 0,641 ммоль) у ДХМ (60 мл) додавали триметилортоацетат (16,3 мл, 128 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. Розчинник упарювали та додавали 50 % водн. AsOH (55 мл; 480 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 год. Розчинник упарювали та залишок розчиняли в TBME (60 мл), промивали насич. водн. NaHCO₃ (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄ та фільтрували. Після

концентрування досуха зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтуватого масла (5,210 г; вихід 94 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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, піки, що перекриваються); 2,09 (s, 3H); 1,86-1,97 (m, 1H); 1,73-1,85 (m, 4H).

AW.ii. (RS)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-циклобутилпропіл-ацетат:

До розчину проміжної сполуки AW.i (5,210 г; 30,3 ммоль) у ДХМ (50 мл) додавали імідазол (4,119 г; 60,5 ммоль) та TBDMS-Cl (5,280 г; 33,3 ммоль). Після перемішування протягом 3 год., додавали воду (40 мл). Дві фази розділяли та водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (2 × 50 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (7,417 г; вихід 86 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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, піки, що перекриваються); 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).

MC (ESI, m/z): 287,09 [M+H⁺] для C₁₅H₃₀O₃Si; t_R = 1,10 хвил.

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

Виходячи з проміжної сполуки AW.ii (7,4 г; 25,9 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом АЕ, стадією АЕ.iii (91 % вихід) та Синтезом Y, стадіями Y.iii - Y.v (вихід за 3 стадії 85 %), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (3,23 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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-(брометиніл)-1-метилциклопропіл)метил-ацетат:

AX.i. (R,E)-3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилаліл-ацетат:
До розчину (R,E)-3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпроп-2-ен-1-олу (1,4 г; 8,1 ммоль; отриманий, як повідомлялось у Smith III та інш., Tetrahedron (2009), 65(33), 6470-6488) у ТГФ (48 мл) додавали TEA (2,8 мл; 20,1 ммоль). Потім по краплям додавали AcCl (1,2 мл; 16,5 ммоль) протягом 10 хвил. при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у воду (80 мл) та екстрагували за допомогою EA (3 × 50 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та фільтрат видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (PE-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,64 г; вихід 94 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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-діоксолан-4-іл)-1-метилциклопропіл)-метил-ацетат:

До механічно перемішаного розчину проміжної сполуки AX.i (1,64 г; 7,65 ммоль) у толуолі (102 мл), охолодженого до -25 °C, по краплям додавали ZnEt₂ (15 % у толуолі; 34,5 мл; 38,3 ммоль) протягом 20 хвил., підтримуючи в.т. нижче -20 °C. Потім по краплям додавали дийодметан (6,5 мл; 79,9 ммоль) протягом 10 хвил., підтримуючи в.т. нижче -20 °C. Реакційну суміш перемішували при -20 °C протягом 2 год., потім давали повільно нагрітись до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили насич. водн. NH₄Cl (33 мл) та екстрагували за допомогою Et₂O (4 × 30 мл). Об'єднані орг. шари промивали насич. водн. Na₂S₂O₃ (30 мл), водою (30 мл) та сольовим розчином (30 мл), потім сушили над MgSO₄ та фільтрували. Після упарювання фільтрату при зниженому тиску, отримували жовте масло (22,4 г). Сирий продукт очищали за допомогою КХ (PE-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,4 г; вихід 80 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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 (піки, що перекриваються, 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-дигідроксietил)-1-метилциклопропіл)метил ацетат:

Суміш проміжної сполуки AX.ii (1,4 г; 6,1 ммоль) у AcOH (80 %; 14 мл) перемішували при к.т. протягом 23 год. Суміш додавали до насич. водн. NaHCO₃ (100 мл; pH 6-7) та водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 60 мл). Об'єднані орг. шари промивали водою (10 мл) та сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок упарювали разом з циклогексаном. Сирий продукт очищали за допомогою КХ (ДХМ-MeOH) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1 г; вихід 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-форміл-1-метилциклопропіл)метил-ацетат:

До розчину проміжної сполуки AX.iii (1 г; 5,3 ммоль) у ТГФ (16,5 мл), воді (3,4 мл) та насич. водн. NaHCO₃ (1,6 мл), охолодженого до 0 °С, додавали NaIO₄ (1,48 г; 6,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвил., потім фільтрували та промивали за допомогою Et₂O. Водн. шар екстрагували за допомогою Et₂O (3 × 40 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (0,81 г; вихід 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-(брометиніл)-1-метилциклопропіл)метил-ацетат:

Виходячи з проміжної сполуки AX.iv (0,81 г; 5,19 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом Р, стадіями Р.i (81 % вихід) та Р.ii (вихід 62 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (PE/TBME), у вигляді безбарвного 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-(брометиніл)азетидин-1-іл)-2-гідроксіетан-1-он:

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

Виходячи з трет-бутил 3-етинілазетидин-1-карбоксилату (0,5 г; 2,76 ммоль; отриманий, як описано у WO 2014/165075), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом AQ, стадією AQ.iv, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hex-TBME), у вигляді безбарвного масла (0,673 г, вихід 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. гідрохлорид 3-(брометиніл)азетидину:

Виходячи з проміжної сполуки AY.i (0,670 г, 2,7 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом AG, стадією AG.ii, зазначену у заголовку сполуку отримували, після розтирання у Et₂O, у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,49 г; вихід 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 хвил.

AY.iii. 1-(3-(брометиніл)азетидин-1-іл)-2-гідроксіетан-1-он:

До розчину проміжної сполуки AY.ii (0,49 г; 2,48 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали послідовно НОВТ (0,7 г; 5,05 ммоль), ТЕА (1,21 мл; 8,69 ммоль), гліколеву кислоту (0,2 г; 2,63 ммоль) та EDC (0,85 г; 4,38 ммоль). Реакційну суміш розводили за допомогою ДМФА (4 мл) та реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 90 хвил. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розподіляли між сольовим розчином (20 мл) та EA-MeOH (9-1; 30 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EA-MeOH (9-1; 4 × 20 мл). Орг. шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (0,32 г, вихід 60 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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 хвил.

Синтез AZ: 3-(3-йодпроп-2-ін-1-іл)оксетан-3-ол:

Колбу, завантажену ZnBr₂ (1,08 г, 4,80 ммоль) та Mg ошурками (5,85 г), нагрівали при 150 °С при перемішуванні у вакуумі протягом 2 год. та потім охолоджували до к.т. Додавали Et₂O (90 мл) та декілька крапель 1,2-диброметану. Потім по краплям додавали пропаргільбромід (9 мл; 118,78 ммоль) у Et₂O (70 мл). Суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 год. У окрему колбу вводили 3-оксетанон (3,15 г; 43,71 ммоль) та ТГФ (420 мл). По краплям додавали розчин реактиву Грін'яра (127 мл; 65,56 ммоль), канюльований у градуйовану крапельну ліжку. Розчин перемішували при тій же температурі протягом 1 год. та розводили насич. водн. NH₄Cl та Hex (100 мл). Два шари розділяли та водн. шар екстрагували за допомогою Hex (100 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Виходячи з отриманої таким чином сирової проміжної сполуки (4,33 г; 38,63 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом К, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини (3,01 г; вихід 33 %).

¹H ЯМР (CDCl₃) 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 BA: 4-(йодетиніл)тетрагідро-2H-піран-4-ол:

Виходячи з 4-етинілтетрагідро-2H-піран-4-олу (1,17 г; 9,33 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом К, зазначений у заголовку йодид

отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді жовтуватої твердої речовини (1,57 г, вихід 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).

5 Синтез BB: гідрохлорид (3R,6S)-6-(брометиніл)тетрагідро-2H-піран-3-аміну:

Виходячи з трет-бутил ((3R,6S)-6-формілетetraгідро-2H-піран-3-іл)карбамату (3,1 г; 13,6 ммоль, отриманий, як описано у Surivet та інш., J. Med. Chem. (2013), 56, 7396-7415) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом P, стадією P.i (вихід 68 %), Синтезом Y, стадією Y.v (вихід 97 %) та Синтезом AG, стадією AG.ii (вихід 89 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після кінцевого розтирання у діетиловому ефірі, у вигляді білої твердої речовини (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 BC: 1-(5-етинілтіофен-2-іл)циклопропан-1-амін:

15 Виходячи з гідрохлориду 1-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропан-1-аміну (0,299 г; 1,17 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою C (84 % вихід) та Синтезом H, стадією H.ii (вихід 74 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН, що містять 1 % водн. NH_4OH), у вигляді жовтуватого масла (0,118 г).

20 ^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: гідрохлорид 3-(4-йодфеніл)оксетан-3-аміну:

BD.i. N-(3-(4-йодфеніл)оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід:

25 BuLi (1,1M у гексанах; 11,4 мл) по краплям додавали до розчину 1,4-йодбензолу (4,36 г) у ТГФ (50 мл) при -78°C . Після перемішування протягом 1 год., по краплям додавали розчин 2-метил-N-оксетан-3-ілденпропан-2-сульфінамиду (1,64 г; комерційний) у ТГФ (10 мл) протягом 30 хвил. при -78°C . Реакційну суміш поступово нагрівали до к.т. Через 1 год., додавали насич. водн. NH_4Cl та водн. шар екстрагували за допомогою EA. Об'єднані орг. шари промивали насич. водн. NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (EA-Hept) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,751 г; вихід 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 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{IS}$; $t_R = 0,78$ хвил.

35 BD.ii. гідрохлорид 3-(4-йодфеніл)оксетан-3-аміну:

До розчину проміжної сполуки BD.i (0,751 г; 1,98 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали 4M розчин HCl у діоксані (1,06 мл). Після перемішування протягом 30 хвил. при к.т., тверді речовини відфільтровували та промивали за допомогою Hex (3 мл) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,624 г; вихід 100 %).

40 ^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 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NOI}$; $t_R = 0,50$ хвил.

Синтез BE: (3-(4-йодфеніл)оксетан-3-іл)метанол:

45 Виходячи з (3-(4-бромфеніл)оксетан-3-іл)метанолу (0,24 г; 0,98 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii, зазначений у заголовку йодид отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,27 г, вихід 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).

50 Синтез BF: гідрохлорид 1-(4-йодфеніл)циклопропан-1-аміну:

BF.i. трет-бутил (1-(4-йодфеніл)циклопропіл)карбамат:

55 Виходячи з трет-бутил (1-(4-бромфеніл)циклопропіл)карбамату (0,502 г; 1,61 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом R, стадією R.iii, зазначений у заголовку йодид отримували у вигляді коричневої твердої речовини (0,53 г, вихід 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{I}$; $t_R = 0,94$ хвил.

BF.ii. гідрохлорид 1-(4-йодфеніл)циклопропан-1-аміну:

60 Проміжну сполуку BF.i (0,347 г; 0,966 ммоль) перемішували при к.т. протягом 3 год. у розчині

HCl (4M у діоксані; 3 мл). Додавали Et₂O (5 мл) та осад відфільтровували, промивали ефіром (2 мл) та сушили з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (0,231 г; вихід 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-(гідроксиметил)-1-(3-йодпроп-2-ін-1-іл)циклобутан-1-ол:

BG.i. цис-3-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-(3-(триметилсиліл)-проп-2-ін-1-іл)циклобутан-1-ол:

До розчину 3-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)циклобутан-1-ону (2 г; 3,54 ммоль; отриманий, як описано у WO 2006/063281) у сухому ТГФ (5,9 мл) при к.т. у атмосфері азоту додавали розчин триметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)проп-1-ін-1-іл)силану (1,27 г; 5,32 ммоль; комерційний) у сухому ТГФ (5,9 мл), а потім ZnEt₂ (15 % у толуолі; 0,73 мл; 1,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 4 год. Обережно додавали воду (10 мл), а потім водн. HCl (6M; 0,3 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 15 хвил. Суміш екстрагували за допомогою EA (3 × 15 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою KX (Hept-EA) з одержанням цільового продукту у вигляді безбарвного масла (2 г; кількісн.).

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 хвил.

BG.ii. цис-3-(гідроксиметил)-1-(3-йодпроп-2-ін-1-іл)циклобутан-1-ол:

Виходячи з проміжної сполуки BG.i (сирий; 2 г; 1,77 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом AD, стадією AD.ii (72 % вихід) та Синтезом K (вихід 48 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою KX (Hept-EA), у вигляді жовтого масла (0,4 г), яке кристалізувалося.

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 5,06 (s, 1H); 4,45 (t, J = 5,4 Гц, 1H); 3,32-3,36 (піки, що перекриваються, m, 2H); 2,48-2,52 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Синтез BH: ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (1-(йодетиніл)-циклопропіл)карбамат:

BH.i. хлорметил (1-(йодетиніл)-циклопропіл)карбамат:

До розчину сполуки Синтезу AG (0,134 г; 0,48 ммоль) та 1,8-біс(диметиламіно)нафталіну (0,321 г; 1,5 ммоль) у ДХМ (9,5 мл) додавали хлорметилхлорформіат (0,05 мл; 0,56 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Додавали воду (10 мл), фази розділяли та водн. шар екстрагували за допомогою ДХМ (10 мл). Об'єднані орг. шари промивали водою (5 мл) та сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою KX (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтуватого масла (0,111 г; вихід 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-(йодетиніл)-циклопропіл)-карбамат:

До розчину проміжної сполуки BH.i (0,111 г; 0,37 ммоль) у DME (5,5 мл) додавали ди-трет-бутилфосфат тетра-н-бутиламонію (0,237 г; 0,53 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2,5 год. Додавали воду (10 мл) та суміш екстрагували за допомогою EA (10 мл). Об'єднані орг. шари промивали водою (2 × 5 мл) та сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді коричневої смоли (0,133 г; вихід 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 хвил.

Синтез BI: 2-(5-етинілтіазол-2-іл)пропан-2-ол:

Виходячи з 2-(5-бромтіазол-2-іл)пропан-2-олу (0,429 г, 1,87 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою C (сполучення Соногашира, вихід 76 %) та Синтезом H., стадією H.ii (відщеплення TMS, вихід 68 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою KX (Hept-EtOAc), у вигляді жовтуватої твердої речовини (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 хвил.

Синтез BJ: ((1R,2R)-2-(брометиніл)-1-фторциклопропіл)метил бензоат та ((1S,2S)-2-(брометиніл)-1-фторциклопропіл)метил-бензоат:

BJ.i. ((1R*,2R*)-2-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-фтор-циклопропіл)-метил-

бензоат:

До розчину проміжної сполуки AU.i (5,51 г, 15,4 ммоль) у ТГФ (93 мл) додавали ТЕА (6 мл; 43,1 ммоль). По краплям додавали бензоїлхлорид (3,6 мл; 30,7 ммоль) протягом 2 хвил. при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 5 год. перед тим, як виливали у воду (75 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (3 × 50 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄ та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Hept-EA) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (6,49 г; вихід 91 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 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, 1 H); 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 [M+H⁺] для C₂₈H₃₁O₃FSi; t_R = 1,14 хвил.

BJ.ii. ((1R,2R)-2-(2,2-дибромвініл)-1-фторциклопропіл)метил-бензоат та ((1S,2S)-2-(2,2-дибромвініл)-1-фторциклопропіл)метил-бензоат:

Виходячи з проміжної сполуки BJ.i (6,49 г; 14 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Синтезом AP, стадією AP.i (вихід 89 %), Синтезом Y, стадіями Y.iii (вихід 84 %) та Y.iv (додавання 2 екв. ТЕА, вихід 96 %), отримували суміш енантіомерів (2,71 г). Після розділення за допомогою хіральній преп-РХВТ (Метод С) (Hept-EtOH 3-7; швидкість потоку: 16 мл/хвил., УФ-детектування на 224 нм), зазначені у заголовку енантіомери (абсолютна стереохімія яких не була встановлена) отримували у вигляді білої твердої речовини (1,25 г кожного); їх відповідні значення часу утримання (виміряні у тих же умовах, що і умови аналітичної РХ-МС, за виключенням того, що швидкість потоку була 0,8 мл/хвил.) становили 5,3 та 7,0 хвил.

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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 ВК: трет-бутил 3-гідрокси-3-(4-йодфеніл)азетидин-1-карбоксилат:

Виходячи з трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилату (1 г; 5,84 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом BD, стадією BD.i, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді білої твердої речовини (1,29 г; вихід 69 %).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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-йодфеніл)азетидин-3-ол трифторацетат:

До розчину сполуки Синтезу ВК (0,1 г, 0,26 ммоль) у ДХМ (5 мл) при 0 °С додавали ТФОК (1,2 мл). Після перемішування при к.т. протягом 15 хвил. , суміш концентрували досуха та залишок розтирали у суміші ДХМ-Et₂O. Після сушки, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (0,108 г; кількісн.).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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 [M+H⁺] для C₉H₁₀NOI; t_R = 0,48 хвил.

Синтез BM: 4-(4-йодфеніл)піперидин-4-ол:

Виходячи з трет-бутил 3-оксопіперидин-1-карбоксилату (0,226 г; 11 ммоль; комерційний) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом BD, стадією BD.i (77 % вихід) та Синтезом BL (вихід 54 %), зазначену у заголовку сполуку отримували, після виділення продукту з використанням основи та очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН, що містять 1 % водн. NH₄OH), у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,127 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) 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 [M+H⁺] для C₁₄H₁₈NO₃I; t_R = 0,87 хвил.

Синтез BN: N-(3-бромпроп-2-ін-1-іл)метансульфонамід:

Виходячи з N-(проп-2-ін-1-іл)метансульфонаміду (1,52 г; 11,4 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом G, стадією G.iv (вихід 71 %), зазначену у заголовку сполуку отримували. Після очищення за допомогою КХ (ДХМ-TBME), у вигляді жовтуватої твердої речовини (1,71 г).

¹H ЯМР (d₆-DMCO) : 7,58 (t, J = 6,0 Гц, 1H); 3,87 (d, J = 6,1 Гц, 2H); 2,95 (s, 3H).

ПОРІВНЯЛЬНІ ПРИКЛАДИ:

Порівняльний приклад 1: (RS)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

RE1.i. (RS)-4-(6-(4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу D (0,06 г; 0,119 ммоль) та 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оксетан-3-олу (0,05 г; 0,179 ммоль), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою А, зазначену у заголовку сполуку, злегка забруднену за допомогою OPPh_3 , отримували у вигляді безбарвного масла (0,037 г; вихід 57).

5 MC (ESI, m/z): 548,07 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$; $t_R = 0,70$ хвил.

RE1.ii. (RS)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи з проміжної сполуки RE1.i (0,037 г; 0,02 ммоль) та використовуючи Методику D, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтуватої піни (0,008 г; вихід 25).

10 ^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).

MC (ESI, m/z): 464,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R = 0,80$ хвил.

Порівняльний приклад 2: (RS)-4-(6-((4-(2-етоксипропан-2-іл)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

15 Виходячи зі сполуки Синтезу G (0,13 г; 0,31 ммоль) та 2-(4-йодфеніл)пропан-2-олу (0,121 г; 0,46 ммоль; отриманий, як описано у JP 2008001635 A) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 51) та Методикою D (вихід 42), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,033 г).

20 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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).

MC (ESI, m/z): 501,90 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R = 0,79$ хвил.

25 Порівняльний приклад 3: (RS)-4-(6-((2-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи з (4-етинілфеніл)-2-фторметанолу (0,054 г; 0,36 ммоль; отриманий у відповідності з WO 2011/021209) та сполуки Синтезу F (0,16 г; 0,3 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою F (80 вихід) та Методикою В (вихід 60), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження у воді та розтирання у ДХМ, у вигляді білої твердої речовини (0,066 г).

30 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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).

35 MC (ESI, m/z): 463,97 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$; $t_R = 0,68$ хвил.

Порівняльний приклад 4: (RS)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

RE4.i. (RS)-4-(6-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

40 Суміш $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,055 г; 0,06 ммоль) та PCy_3 (0,04 г; 0,144 ммоль) у дегазованому діоксані (4 мл) попередньо змішували при 90°C протягом 5 хвил. До суміші додавали сполуку Синтезу F (0,315 г; 0,6 ммоль), сполуку Синтезу I (0,122 г; 0,6 ммоль) та дегазований 1M розчин K_3PO_4 (0,9 мл). Суміш дегазували та нагрівали при 90 °C протягом 1,5 год. Після охолодження реакційну суміш концентрували досуха та залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-ЕА) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0,039 г; вихід 12).

45 MC (ESI, m/z): 557,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R = 0,81$ хвил.

RE4.ii. (RS)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи з проміжної сполуки RE4.i (0,038 г; 0,068 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою В, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН), у вигляді білої твердої речовини (0,005 г; вихід 15).

50 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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).

55 MC (ESI, m/z): 473,96 $[\text{M}+\text{H}^+]$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R = 0,70$ хвил.

Порівняльний приклад 5: (RS)-N-гідрокси-4-(6-(5-гідрокси-5-метилгекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу G (0,2 г; 0,472 ммоль) та 4-йод-2-метилбут-3-ін-2-олу (0,119 г; 0,567 ммоль; отриманий, як описано у Rajender Reddy та інш., Tetrahedron Lett. (2010), 51, 2170-2173), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід

100) та Методикою В (вихід 21), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (0,041 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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 $C_{19}H_{23}N_3O_6S$; $t_R = 0,66$ хвил.

Порівняльний приклад 6: (RS)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-((4-метил-піперазин-1-іл)метил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу G (0,2 г; 0,472 ммоль) та 1-(4-йодбензил)-4-метилпіперазину (0,179 г; 0,567 ммоль; отриманий, як описано у Chai та інш., Chemistry - A European Journal (2011), 17, 10820-10824), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 84) та Методикою В (вихід 44), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,093 г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,46 (піки, що перекриваються, s, 2H); 3,34-3,42 (піки, що перекриваються, 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 $C_{26}H_{33}N_5O_5S$; $t_R = 0,52$ хвил.

Порівняльний приклад 7: (RS)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-гідроксіетокси)-феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу D (0,3 г; 0,636 ммоль) та (RS)-4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)етокси)феніл)-1,3,2-діоксаборолану (0,233 г; 0,668 ммоль; отриманий у відповідності з EP 2418203 A1), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 19) та Методикою В (вихід 46), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,0247 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,50-2,60 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 451,92 [$M+H^+$] для $C_{20}H_{25}N_3O_7S$; $t_R = 0,60$ хвил.

Порівняльний приклад 8: (RS)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-метоксіетокси)-феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу D (0,2 г; 0,418 ммоль) та 2-(4-(2-метоксіетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (0,14 г; 0,502 ммоль; отриманий у відповідності з US 2007/287708 A1), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 38) та Методикою В (вихід 27), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,019 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 $C_{21}H_{27}N_3O_7S$; $t_R = 0,69$ хвил.

Порівняльний приклад 9: (RS)-4-(6-(2-фтор-4-метилфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу D (0,2 г; 0,418 ммоль) та (2-фтор-4-метилфеніл)боронової кислоти (0,064 г; 0,42 ммоль; комерційна), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 51) та Методикою В (вихід 32), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді білої твердої речовини (0,027 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 $C_{19}H_{22}N_3O_5FS$; $t_R = 0,75$ хвил.

Порівняльний приклад 10: (RS)-4-(6-(3-фтор-4-ізопропоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу D (0,2 г; 0,418 ммоль) та (3-фтор-4-ізопропоксифеніл)боронової кислоти (0,084 г; 0,42 ммоль; комерційна), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (29 вихід) та Методикою В (вихід 43), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді білої твердої речовини (0,025

г).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10,95 (s, 1 H); 9,19 (s, 1 H); 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).

5 МС (ESI, m/z): 467,98 [$M+H^+$] для $C_{21}H_{26}N_3O_6FS$; $t_R = 0,78$ хвил.

ПРИКЛАДИ СПОЛУК У ВІДПОВІДНОСТІ З ВИНАХОДОМ:

Приклад 1: (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

10 1.i. (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,78 г; 1,63 ммоль) та 2-фтор-4-метоксифенілборонової кислоти (0,3 г; 1,8 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою А, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді жовтуватої піни (0,4 г, вихід 48).

15 ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) (суміш стереоізомерів) δ : 11,39 (піки, що перекриваються, br. s, 0,5H); 11,34 (піки, що перекриваються, 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).

20 МС (ESI, m/z): 523,97 [$M+H^+$] для $C_{24}H_{30}N_3O_7FS$; $t_R = 0,85$ хвил.

1.i. (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

25 Виходячи з проміжної сполуки 1.i (0,44 г; 0,84 ммоль) та використовуючи Методику В, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН), у вигляді білої твердої речовини (0,23 г; вихід 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).

30 МС (ESI, m/z): 439,93 [$M+H^+$] для $C_{19}H_{22}N_3O_6FS$; $t_R = 0,73$ хвил.

Приклад 2: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

2.i. (RS)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

35 Виходячи зі сполуки Синтезу Г (0,13 г; 0,31 ммоль) та сполуки Синтезу J (0,127 г; 0,46 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е та Методикою D, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (0,038 г; вихід 45).

МС (ESI, m/z): 488,00 [$M+H^+$] для $C_{23}H_{25}N_3O_7S$; $t_R = 0,64$ хвил.

40 2.ii. (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Проміжну сполуку 2.i (0,032 г) відділяли за допомогою напівпрепаративної хіральної РХВТ, Метод D (Hept-EtOH-ТФОК 3-7-0,01; швидкість потоку: 16 мл/хвил.; УФ-детектування на 210 нм); відповідні значення часу утримання (швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.) становили 8,14 та 11,41 хвил. Зазначений у заголовку (R)-енантіомер, ідентифікований як сполука, що елюється другою, отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,007 г).

45 ^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 [$M+H^+$] для $C_{23}H_{25}N_3O_7S$; $t_R = 0,64$ хвил.

Приклад 3: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(гідроксиметил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

55 3.i. (RS)-N-гідрокси-4-(6-((4-(гідроксиметил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу F (0,2 г; 0,381 ммоль) та 4-етинілбензилового спирту (0,06 г; 0,457 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 48) та Методикою F (вихід 69), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (0,056 г).

60 МС (ESI, m/z): 445,98 [$M+H^+$] для $C_{21}H_{23}N_3O_6S$; $t_R = 0,65$ хвил.

3.ii. (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(гідроксиметил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Проміжну сполуку 3.i (0,05 г) відділяли за допомогою напівпрепаративної хіральної PXBT, Метод D (Hept-EtOH-ТФОК: 1-9-0,01; швидкість потоку: 16 мл/хвил.; УФ-детектування на 287 нм); відповідні значення часу утримання (швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.) становили 6,34 та 8,48 хвил. Зазначений у заголовку (R)-енантіомер, ідентифікований як сполука, що елюється другою, отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,01 г).

¹H ЯМР (d₆-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 [M+H⁺] для C₂₁H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,65 хвил.

Приклад 4: (R)-N-гідрокси-4-(6-((3-гідроксіоксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,285 г; 0,586 ммоль) та сполуки Синтезу К (0,143 г; 0,64 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою G (вихід 51) та Методикою В (вихід 37), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (0,048 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 2,32-2,50 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,87-2,04 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 435,86 [M+H⁺] для C₁₉H₂₁N₃O₇S; t_R = 0,60 хвил.

Приклад 5: (R)-N-гідрокси-4-(6-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопропіл)-феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,097 г; 0,229 ммоль) та енантіомеру, що елюється першим, Синтезу L (0,07 г; 0,255 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 93) та Методикою В (вихід 22), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (0,023 г).

¹H 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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 6: (R)-N-гідрокси-4-(6-((1S,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,118 г; 0,279 ммоль) та енантіомеру, що елюється другим, Синтезу L (0,083 г; 0,301 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 99) та Методикою В (вихід 21), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (0,027 г).

¹H 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 (піки, що перекриваються, m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,50-2,63 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 7: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Е (0,15 г; 0,286 ммоль) та сполуки Синтезу М (0,054 г; 0,314 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою F (вихід 55) та Методикою В (вихід 63), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,049 г).

¹H 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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 8: форміат (R)-4-(6-((4-(1-(амінометил)циклопропіл)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду:

Виходячи зі сполуки Синтезу Е (0,15 г; 0,286 ммоль) та сполуки Синтезу N (0,1 г;

0,58 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою F (вихід 45) та Методикою B (вихід 36), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-ПХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,023 г).

¹H 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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,95 (s, 2H); 2,50-2,62 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 9: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу E (0,15 г; 0,286 ммоль) та сполуки Синтезу O (0,055 г; 0,31 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою F (вихід 99) та Методикою B (вихід 27), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-ПХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,037 г).

¹H 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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,61 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 10: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу H (0,235 г; 0,556 ммоль) та 2-(4-йодфеніл)пропан-2-олу (0,16 г; 0,61 ммоль, отриманий, як описано у JP 2008001635 A1), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою E (вихід 47) та Методикою B (вихід 61), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-ПХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (0,076 г).

¹H 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 хвил.

Приклад 11: (R)-4-(6-((S)-5,6-дигідроксигекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу H (0,128 г; 0,302 ммоль) та (S)-4-йодбут-3-ін-1,2-діолу (0,09 г; 0,423 ммоль; отриманий, як описано у Wang та інш., J. Org. Chem. (2001), 66, 2146-2148), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою G (вихід 27) та Методикою D (вихід 30), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-ПХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,44 (d, J = 6,1 Гц, 2H); 3,40-3,45 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,54-2,62 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 12: (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(гідроксиметил)-циклопропіл)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

12.i. ((1S,2S)-2-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)метил-ацетат:

CuCl (0,01 г; 0,1 ммоль) додавали до розчину nBuNH₂ (30 у воді; 0,3 г у 0,7 мл) при к.т. Додавали NH₂OH.HCl (0,099 г; 1,42 ммоль). Додавали сполуку Синтезу H (0,4 г; 0,95 ммоль) та розчин відразу ж охолоджували льодом. Однією порцією додавали сполуку з конфігурацією (1S,2S) Синтезу P (0,308 г; 1,42 ммоль) у Et₂O (0,5 мл). Реакцію проводили при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш розводили водою (40 мл) та екстрагували за допомогою EA (4 × 60 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої піни (0,252 г; вихід 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 хвил.

12.ii. (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-

1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

До розчину проміжної сполуки 12.i (0,252 г; 0,53 ммоль) у MeOH (3 мл) додавали K₂CO₃ (0,146 г; 1,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 30 хвил. Додавали воду (1 мл) та реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою преп-РХВТ (Метод 1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,085 г; вихід 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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 0,81-0,87 (піки, що перекриваються, m, 1H).

МС (ESI, m/z): 433,95 [M+H⁺] для C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,66 хвил.

Приклад 13: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((R)-1-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,203 г; 0,479 ммоль) та (R)-1-(4-йодфеніл)етан-1-олу (0,131 г; 0,527 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 50) та Методикою В (вихід 65), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,50-2,62 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 14: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((S)-1-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,16 г; 0,378 ммоль) та (S)-1-(4-йодфеніл)етан-1-олу (0,103 г; 0,416 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 25) та Методикою В (вихід 17), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 15: (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

15.i. (2R)-4-(6-((1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,2 г; 0,472 ммоль) та сполуки Синтезу Q (0,205 г; 0,495 ммоль; комерційний), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Нерт-ЕА), у вигляді білої піни (0,118 г; вихід 33).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

15.ii. (2R)-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

До розчину проміжної сполуки 15.i (0,066 г; 0,0873 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали TBAF 1M (0,175 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Додавали ДХМ (20 мл) та воду (20 мл). Водн. фазу екстрагували за допомогою ЕА (2 × 20 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Нерт-ЕА) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (0,035 г; вихід 77).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) (суміш стереоізомерів) 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 (піки, що перекриваються, 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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

15.iii. (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи з проміжної сполуки 15.ii (0,035 г; 0,066 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою D, зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження у воді, у вигляді білої твердої речовини (0,013 г, вихід 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 (піки, що перекриваються, d, J = 6,1 Гц, 2H); 3,36-3,41 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 16: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,194 г; 0,457 ммоль) та 2-(4-йодфеніл)етанолу (0,125 г; 0,503 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 49) та Методикою В (вихід 61), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 17: (R)-4-(6-((R)-1,2-дигідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,194 г; 0,457 ммоль) та (R)-1-(4-йодфеніл)-1,2-етандіолу (0,133 г; 0,503 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 72) та Методикою В (вихід 52), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді світло-коричневої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 18: (R)-4-(6-((S)-1,2-дигідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,194 г; 0,457 ммоль) та (S)-1-(4-йодфеніл)-1,2-етандіолу (0,133 г; 0,503 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 69) та Методикою В (вихід 50), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді світло-коричневої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 19: (R)-4-(6-((2-фтор-4-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,183 г; 0,432 ммоль) та сполуки Синтезу R (0,139 г; 0,475 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 46) та Методикою В (вихід 58), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (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 хвил.

5 Приклад 20: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-(2-гідроксietил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,16 г; 0,378 ммоль) та сполуки Синтезу S (0,138 г; 0,416 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (59 вихід) та Методикою В (вихід 58), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження у воді та EtOH та перекристалізації з суміші ДМФА/MeCN (6/94), у вигляді бежевої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 21: (R)-4-(6-((3-фтор-4-(2-гідроксіацетамідо)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,236 ммоль) та сполуки Синтезу Т (0,077 г; 0,26 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 39) та Методикою D (вихід 68), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження у воді та EtOH, у вигляді помаранчевої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 22: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіетокси)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,105 г; 0,248 ммоль) та 2-(4-йодфенокси)етанолу (0,072 г; 0,273 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 61) та Методикою D (вихід 40), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження у воді та EtOH, у вигляді бежевої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 23: (R)-N-гідрокси-4-(6-((6-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)-піридин-3-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,183 г; 0,432 ммоль) та сполуки Синтезу U (0,131 г; 0,475 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 75) та Методикою D (вихід 42), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (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 C₂₂H₂₆N₄O₆S; t_R = 0,57 хвил.

Приклад 24: форміат (R)-N-гідрокси-4-(6-((5-(1-(гідроксиметил)-циклопропіл)піридин-2-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,132 г; 0,311 ммоль) та сполуки Синтезу V (0,105 г; 0,343 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 40) та Методикою D (вихід 51), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (0,032 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 12,68-12,85 (br. s, 1H, мурашина 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, мурашина 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 (піки, що перекриваються, 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 C₂₃H₂₈N₄O₆S; t_R = 0,55 хвил.

Приклад 25: (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((4-(морфолінометил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,133 г; 0,315 ммоль) та 4-(4-йодбензил)морфоліну (0,105 г; 0,347 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 84) та Методикою D (вихід 24), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1) та промивання за допомогою насич. водн. NaHCO₃, у вигляді білої твердої речовини (0,033 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, 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 C₂₅H₃₀N₄O₆S; t_R = 0,54 хвил.

Приклад 26: (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((4-(1-(морфолінометил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,13 г; 0,307 ммоль) та сполуки Синтезу W (0,116 г; 0,338 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 39) та Методикою В (вихід 40), зазначену у заголовку сполуку отримували, після промивання за допомогою насич. водн. NaHCO₃ та очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН), у вигляді жовтої твердої речовини (0,027 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, 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 C₂₈H₃₄N₄O₆S; t_R = 0,60 хвил.

Приклад 27: (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,121 г; 0,286 ммоль) та сполуки з конфігурацією (1R,2R) Синтезу Р (0,068 г; 0,315 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 37) та Методикою В (вихід 45), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) та розтирання у Et₂O, у вигляді жовтої твердої речовини (0,018 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, m, 2H); 3,21-3,27 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,50-2,60 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,92-1,99 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,35-1,43 (m, 2H); 0,87-0,91 (піки, що перекриваються, m, 1H); 0,81-0,87 (піки, що перекриваються, m, 1H).

МС (ESI, m/z): 433,95 [M+H⁺] для C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,66 хвил.

Приклад 28: (R)-4-(6-(2-фтор-3-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,12 г; 0,251 ммоль) та 2-фтор-3-метоксифенілборонової кислоти (0,043 г; 0,251 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 68) та Методикою В (вихід 55), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,041 г).

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-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 C₁₉H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,72 хвил.

Приклад 29: (R)-(E)-N-гідрокси-4-(6-(4-(гідроксиметил)стирил)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,2 г; 0,472 ммоль) та сполуки Синтезу Q (0,205 г; 0,495 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (51 вихід), Прикладом 15, стадією 15.ii (вихід 59), та Методикою В (вихід 17), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) та преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, m,

1H); 3,08 (s, 3H); 2,50-2,67 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 30: (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-(гідроксиметил)-біцикло[1,1,1]пентан-1-іл)циклобута-1,3-дієн-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,08 г; 0,189 ммоль) та сполуки Синтезу Y (0,087 г; 0,189 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 31), Прикладом 15, стадією 15.ii (вихід 16), та Методикою D (вихід 10), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,50-2,61 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 31: (R)-4-(6-(5-аміно-5-метилгекса-1,3-дієн-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,2 г; 0,472 ммоль) та сполуки Синтезу Z (0,124 г; 0,592 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою G (вихід 48) та Методикою D (вихід 15), зазначену у заголовку сполуку отримували, після промивання за допомогою насич. водн. NaHCO₃ та очищення за допомогою КХ (ДХМ-MeOH), у вигляді жовтої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 32: (R)-4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)-бензилкарбамат:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,15 г; 0,354 ммоль) та сполуки Синтезу AA (0,147 г; 0,531 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою E (вихід 71) та Методикою H (вихід 49), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 33: (R)-4-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-дигідроксициклопентил)бута-1,3-дієн-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,236 ммоль) та сполуки Синтезу АВ (0,087 г; 0,35 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 72) та Методикою H (вихід 14), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 34: (R)-((1-(4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)-циклопропіл)метилкарбамат:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,15 г; 0,354 ммоль) та сполуки Синтезу AC (0,168 г; 0,531 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою E (вихід 70) та Методикою D (вихід 63), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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 C₂₅H₂₈N₄O₇S; t_R = 0,74 хвил.

Приклад 35: (R)-((1-(2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-дієн-1-іл)циклопропіл)метилкарбамат:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,18 г; 0,425 ммоль) та сполуки Синтезу AD (0,13 г;

0,595 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 80) та Методикою D (вихід 71), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 2), у вигляді жовтої твердої речовини (0,116 г).

¹H ЯМР (d₆-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 C₂₁H₂₄N₄O₇S; t_R = 0,66 хвил.

Приклад 36: (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-1-метил-циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,207 г; 0,49 ммоль) та сполуки Синтезу АЕ (0,313 г; 0,73 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 72), Прикладом 15, стадією 15.ii (вихід 80) та Методикою D (вихід 72), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 2), у вигляді білої твердої речовини (0,091 г).

¹H ЯМР (d₆-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 C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,69 хвил.

Приклад 37: гідрохлорид (R)-(-1-(4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)циклопропіл)метил диметилгліцинату:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,2 г; 0,472 ммоль) та сполуки Синтезу АF (0,217 г; 0,604 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 36) та Методикою D (вихід 28), зазначену у заголовку соль отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 2) та ліофілізації у HCl 1M, у вигляді жовтого ліофілізату (0,027 г).

¹H ЯМР (d₆-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 C₂₈H₃₅N₄O₇ClS; t_R = 0,63 хвил.

Приклад 38: гідрохлорид (R)-4-(6-(((1-аміноциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,2 г; 0,472 ммоль) та сполуки Синтезу АG (0,115 г; 0,472 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою G (вихід 49) та Методикою Н (вихід 22), зазначену у заголовку соль отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 2) та ліофілізації у 1M HCl, у вигляді блідо-бежевого ліофілізату (0,023 г).

¹H ЯМР (d₆-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 C₁₉H₂₃N₄O₅ClS; t_R = 0,49 хвил.

Приклад 39: гідрохлорид (R)-4-(6-(((3-амінооксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,15 г; 0,354 ммоль) та сполуки Синтезу АН (0,148 г; 0,46 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою G (вихід 53) та Методикою Н (вихід 40), зазначену у заголовку соль отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 2) та ліофілізації у 1M HCl, у вигляді блідо-бежевого ліофілізату (0,036 г).

¹H ЯМР (d₆-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 C₁₉H₂₃N₄O₆ClS; t_R = 0,47 хвил.

Приклад 40: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-(гідроксиметил)циклобутил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,062 г; 0,146 ммоль) та сполуки Синтезу АI (0,063 г; 0,22 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 67) та Методикою В (вихід 40), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН), у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,018 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,51 (піки, що перекриваються, 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).

5 MC (ESI, m/z): 500,03 для $C_{25}H_{29}N_3O_6S$; $t_R = 0,68$ хвил.

Приклад 41: (R)-4-(6-(2-фтор-4-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,198 г; 0,414 ммоль) та сполуки Синтезу АJ (0,134 г; 0,474 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (43 вихід) та Методикою В (вихід 17), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (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).

15 MC (ESI, m/z): 469,98 $[M+H]^+$ для $C_{20}H_{24}N_3O_7FS$; $t_R = 0,62$ хвил.

Приклад 42: (R)-4-(6-(((2R,3S)-2,3-біс(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,236 ммоль) та сполуки Синтезу АК (0,089 г; 0,354 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Г (вихід 82) та Методикою D (вихід 14), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1) та КХ (ДХМ-MeOH), у вигляді жовтої твердої речовини (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).

MC (ESI, m/z): 463,97 $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{25}N_3O_7S$; $t_R = 0,57$ хвил.

Приклад 43: (R)-4-(6-(4-((R)-2,3-дигідроксипропоксид)-2-фторфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,11 г; 0,234 ммоль) та сполуки Синтезу АМ (0,082 г; 0,232 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 36) та Методикою В (вихід 17), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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).

MC (ESI, m/z): 499,98 $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{26}N_3O_8FS$; $t_R = 0,58$ хвил.

40 Приклад 44: (R)-4-(6-((4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

44.i. (2R)-4-(6-((4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,08 г; 0,19 ммоль) та сполуки Синтезу АI (0,054 г; 0,19 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою Е, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Hept-EA), у вигляді жовтої твердої речовини (0,030 г; вихід 27).

MC (ESI, m/z): 580,0 для $C_{27}H_{31}N_3O_7F_2S$; $t_R = 0,82$ хвил.

44.ii. (R)-4-(6-((4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

До розчину проміжної сполуки 44.i (0,0301 г; 0,06 ммоль) у EtOH (1 мл) додавали Amberlyst 15 (0,030 г). Суміш перемішували протягом 1 год. при 80 °C. Етанол упарювали та суміш вносили у ДМФА (2 мл). Тверді речовини відфільтровували та фільтрат упарювали. Залишок очищали за допомогою преп-РХВТ (Метод 3) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,0076 г; вихід 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).

MC (ESI, m/z): 495,98 $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{23}N_3O_6F_2S$; $t_R = 0,71$ хвил.

60 Приклад 45: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіацетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-

с[імідазол-2(3H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,07 г; 0,165 ммоль) та 2-гідрокси-1-(4-йодфеніл)етан-1-ону (0,044 г; 0,166 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 27) та Прикладом 44, стадією 44.ii (вихід 28), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 3), у вигляді коричнюватої твердої речовини (0,006 г).

¹H ЯМР (d₆-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 [M+H⁺] для C₂₂H₂₃N₃O₇S; t_R = 0,71 хвил.

Приклад 46: (R)-4-(6-(5-(диметиламіно)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,08 г; 0,19 ммоль) та сполуки Синтезу АJ (0,04 г; 0,19 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 26) та Прикладом 44, стадією 44.ii (вихід 29), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 3), у вигляді коричнюватої твердої речовини (0,006 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що частково перекриваються, m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,98-3,02 (m, 1H); 2,56-2,61 (піки, що перекриваються, m, 1H); 2,20-2,26 (m, 6H); 1,52 (s, 3H); 1,52 (піки, що частково перекриваються, m, 1H).

МС (ESI, m/z): 420,96 [M+H⁺] для C₁₉H₂₄N₄O₅S; t_R = 0,49 хвил.

Приклад 47: метил (R)-3-фтор-4-(2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бензоат:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,150 г; 0,314 ммоль) та 2-фтор-4-(метоксикарбоніл)фенілборонової кислоти (0,062 г; 0,313 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 34) та Методикою В (вихід 23), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,012 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,40-3,46 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,60-2,63 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,97-2,04 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 467,93 [M+H⁺] для C₂₀H₂₂N₃O₇FS; t_R = 0,73 хвил.

Приклад 48: (R)-4-(6-(4-хлор-2-фторфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,150 г; 0,314 ммоль) та 4-хлор-2-фторфенілборонової кислоти (0,055 г; 0,315 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 66) та Методикою В (вихід 33), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,031 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,62 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,95-2,02 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 443,93 [M+H⁺] для C₁₈H₁₉N₃O₅ClFS; t_R = 0,77 хвил.

Приклад 49: (R)-4-(6-(2-хлор-4-етоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,150 г; 0,314 ммоль) та 2-хлор-4-етоксифенілборонової кислоти (0,063 г; 0,314 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 74) та Методикою В (вихід 28), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,031 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,62 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,98 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,33 (t, J = 6,9 Гц, 3H).

МС (ESI, m/z): 469,92 [M+H⁺] для C₂₀H₂₄N₃O₆ClS; t_R = 0,77 хвил.

Приклад 50: гідрохлорид (R)-1-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)метил-диметилгліцинату:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,38 г; 0,89 ммоль) та сполуки Синтезу АР (0,303 г; 1,17 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.і (вихід 66) та Методикою D (вихід 37), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 2) та ліофілізації з 1М HCl, у вигляді білої піни (0,12 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 51: (R)-(1-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)метил дигідрофосфат:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,3 г; 0,7 ммоль) та сполуки Синтезу АQ (0,338 г; 0,92 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.і (вихід 84) та Методикою I (вихід 59), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої піни (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 52: (R)-4-(6-(2-хлор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,150 г; 0,314 ммоль) та 2-хлор-4-метоксифенілборонової кислоти (0,059 г; 0,317 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 58) та Методикою В (вихід 35), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,58-2,63 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 53: (R)-4-(6-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,150 г; 0,314 ммоль) та (2-фтор-4-(трифторметил)феніл)боронової кислоти (0,065 г; 0,317 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 62) та Методикою В (вихід 26), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,59-2,66 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 54: (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(3-оксо-6-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,200 г; 0,418 ммоль) та (2,3,4-трифторфеніл)боронової кислоти (0,073 г; 0,415 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 32) та Методикою В (вихід 25), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 55: (R)-4-(6-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу С (0,150 г; 0,314 ммоль) та (2,3-дифтор-4-метоксифеніл)боронової кислоти (0,059 г; 0,314 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою А (вихід 48) та Методикою В (вихід 65), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

5 Приклад 56: (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклобутил)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу АS (0,131 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 63), Прикладом 15, стадією 15.ii (вихід 92) та Методикою D (вихід 52), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження з води та сушки, у вигляді жовтуватої твердої речовини (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).

15 МС (ESI, m/z): 448,00 [M+H⁺] для C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,70 хвил.

Приклад 57: ((R)-N-гідрокси-4-(6-((3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу АТ (0,132 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 60), Прикладом 15, стадією 15.ii (вихід 92) та Методикою D (вихід 44), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження з води та сушки, у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,026 г).

¹H ЯМР (d₆-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).

25 МС (ESI, m/z): 450,00 [M+H⁺] для C₂₀H₂₃N₃O₇S; t_R = 0,61 хвил.

Приклад 58: (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-(5-(метилсульфонамідо)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,280 г; 0,754 ммоль) та сполуки Синтезу ВМ (0,246 г; 0,58 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 84) та Методикою D (вихід 65), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження та сушки, у вигляді сіруватої твердої речовини (0,08 г).

¹H ЯМР (d₆-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).

35 МС (ESI, m/z) : 471,0 [M+H⁺] для C₁₈H₂₂N₄O₇S₂; t_R = 0,63 хвил.

Приклад 59: трет-бутил (R)-3-гідрокси-3-(4-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)азетидин-1-карбоксилат:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,246 г; 0,58 ммоль) та сполуки Синтезу ВК (0,283 г; 0,76 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 70) та Методикою D (вихід 35), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 3), у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,024 г).

¹H ЯМР (d₆-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 C₂₈H₃₄N₄O₈S; t_R = 0,77 хвил.

Приклад 60: (2R)-4-(6-(((5R)-5-циклобутил-6-гідроксигекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу АW (0,136 г; 0,43 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 56), Прикладом 15, стадією 15.ii (вихід 79) та Методикою D (вихід 37), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження з води та сушки, у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,018 г).

¹H ЯМР (d₆-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 C₂₂H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,73 хвил.

Приклад 61: (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-2-метилциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу АХ (0,071 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 70) та Методикою D (вихід 36), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження з води та сушки, у вигляді бежевої твердої речовини (0,025 г).

¹H ЯМР (d₆-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 (піки, що перекриваються, 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 C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,68 хвил.

10 Приклад 62: (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(2-гідроксіацетил)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу АУ (0,067 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 32) та Методикою D (вихід 43), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (0,015 г).

¹H ЯМР (d₆-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 хвил.

20 Приклад 63: (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-(3-гідроксіоксетан-3-іл)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу АЗ (0,073 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 54) та Методикою D (вихід 25), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

30 Приклад 64: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу ВА (0,077 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 66) та Методикою D (вихід 60), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

40 Приклад 65: (R)-4-(6-(((2S,5R)-5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу ВВ (0,074 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 37) та Методикою D (вихід 71), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 3), у вигляді жовтої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

50 Приклади 66 та 67: (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід та (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

55 66/67.i. (R)-4-(6-(((1R*,2R*)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу АУ (0,132 г; 0,3 ммоль), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 65), Прикладом 15, стадією 15.ii (вихід 69) та Методикою D (вихід 70), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження з води та сушки, у вигляді бежевої твердої речовини

(0,034 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 (піки, що перекриваються, 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$; $t_R = 0,67$ хвил.

66/67.ii. (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід та (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Проміжну сполуку 66/67.i (0,029 г) відділяли за допомогою напівпрепаративної хіральної PXBT, Метод А (суміш EtOH-MeCN (що містить 0,1 ТФОК) 4-1; швидкість потоку: 20 мл/хвил., УФ-детектування на 213 нм); відповідні значення часу утримання енантіомерів (швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.) становили 5,5 та 9,7 хвил. Зазначені у заголовку енантіомери, енантіомер, який елюється першим, (0,009 г) та енантіомер, який елюється другим, (0,01 г), відповідно, отримували у вигляді бежевих твердих речовин. Відповідні абсолютні конфігурації двох діастереомерних сполук визначені не були. Приклад 66 та Приклад 67 відносяться до енантіомеру, що елюється першим, та енантіомеру, що елюється другим, відповідно.

Енантіомер, який елюється першим:

МС (ESI, m/z): 452,00 [M+H]⁺ для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$; $t_R = 0,67$ хвил.

Енантіомер, який елюється другим:

МС (ESI, m/z): 452,00 [M+H]⁺ для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$; $t_R = 0,67$ хвил.

Приклад 68: (R)-4-(6-((5-(1-аміноциклопропіл)тіофен-2-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Е (0,11 г; 0,21 ммоль) та сполуки Синтезу ВС (0,039 г; 0,24 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою F (вихід 42) та Методикою I (вихід 27), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 3), у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,007 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$; $t_R = 0,55$ хвил.

Приклад 69: (R)-4-(6-((4-(3-амінооксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,12 г; 0,28 ммоль) та сполуки Синтезу BD (0,115 г; 0,37 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 63) та Методикою I (вихід 77), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 3), у вигляді коричнюватої твердої речовини (0,02 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$; $t_R = 0,42$ хвил.

Приклад 70: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,105 г; 0,25 ммоль) та сполуки Синтезу BE (0,094 г; 0,32 ммоль) та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 60) та Методикою В (вихід 15), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 1) у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,011 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

МС (ESI, m/z): 502,00 [M+H]⁺ для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$; $t_R = 0,64$ хвил.

Приклад 71: (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіацетамідо)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,12 г; 0,28 ммоль) та 2-гідрокси-N-(4-йодфеніл)ацетаміду (0,102 г; 0,37 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 57) та Методикою D (вихід 31), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-PXBT (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,024 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 хвил.

Приклад 72: (R)-4-(6-((4-(1-аміноциклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,122 г; 0,28 ммоль) та сполуки Синтезу ВF (0,11 г; 0,37 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 32) та Методикою В (вихід 21), зазначену у заголовку сполуку отримували, після осадження, фільтрування та сушки, у вигляді білої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 73: (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-((1s,3R)-1-гідрокси-3-(гідроксиметил)-циклобутил)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,1 г; 0,23 ммоль) та сполуки Синтезу ВG (0,082 г; 0,30 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 32) та Методикою В (вихід 21), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді жовтуватої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 74: (фосфоноокси)метил (R)-1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)карбамат:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,089 г; 0,21 ммоль) та сполуки Синтезу ВH (0,133 г; 0,28 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (вихід 52) та Методикою І (вихід 10), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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 (піки, що перекриваються, m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,44-2,62 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 75: (R)-1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)метил ((фосфоноокси)метил)карбонат:

75.i. Хлорметил ((1-((2-((3R)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксо-4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)аміно)бутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)метил)карбонат:

До розчину проміжної сполуки 15.i (0,14 г; 0,27 ммоль) у ДХМ (5 мл), охолодженого до 0 °С, додавали Руг (0,044 мл; 0,54 ммоль) та хлорметилхлорформіат (0,03 мл; 0,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1,75 год. Додавали насич. водн. NaHCO₃ (10 мл) та суміш екстрагували за допомогою ДХМ (10 мл). Орг. шар промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Реакційну суміш очищали за допомогою КХ (Нерт-ЕА) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої смоли (0,041 г; вихід 25).

МС (ESI, m/z): 610,0 [M+H⁺] для C₂₇H₃₂N₃O₉ClS; t_R = 0,90 хвил.

75.ii. ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил ((1-((2-((3R)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксо-4-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)аміно)бутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)метил)-карбонат:

До розчину проміжної сполуки 75.i (0,041 г; 0,067 ммоль) у DME (1 мл) додавали ди-трет-бутилфосфат тетра-н-бутиламонію (0,042 г; 0,094 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 4 год. Додавали воду (5 мл) та суміш екстрагували за допомогою ЕА (10 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою ЕА (5 мл). Об'єднані орг. шари промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою КХ (Нерт-ЕА) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,024 г; вихід 46).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ (суміш діастереомерів): 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 хвил.

75.iii. (R)-1-((2-(4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-c]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)метил ((фосфоноокси)метил)карбонат:

Виходячи з проміжної сполуки 75.ii (0,02 г; 0,025 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою I, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (0,024 г; вихід 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 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 76: (R)-N-гідрокси-4-(6-((2-(2-гідроксипропан-2-іл)тіазол-5-іл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Е (0,113 г; 0,21 ммоль) та сполуки Синтезу ВІ (0,073 г; 0,43 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою F (вихід 73) та Методикою В (вихід 64), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ЕА-МеОН), у вигляді білої твердої речовини (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 хвил.

Приклад 77: дигідрохлорид (R)-4-(6-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)-феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,2 г; 0,472 ммоль) та трет-бутил (1-(4-йодбензил)піперидин-4-іл)карбамату (0,102 г; 0,37 ммоль; отриманий, як описано у WO 2013/092674), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 71) та Методикою І (вихід 37), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 3), у вигляді білої твердої речовини (0,014 г).

¹H 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 хвил.

Приклади 78 та 79: (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-фтор-2-(гідроксиметил)-циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід та (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,15 г; 0,354 ммоль) та або енантіомеру, що елюється першим ("1-й варіант"), або енантіомеру, що елюється другим ("2-й варіант"), Синтезу ВJ (кожен раз 0,116 г (0,39 ммоль)), та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i (1-й варіант: вихід 76; 2-й варіант: вихід 84) та Методикою D (1-й варіант: вихід 85; 2-й варіант: вихід 85), зазначені у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН), у випадку 1-го варіанту, у вигляді жовтої твердої речовини (0,103 г), та, у випадку 2-го варіанту, у вигляді жовтої твердої речовини (0,115 г).

продукт 1-го варіанту:

¹H 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 хвил.

продукт 2-го варіанту:

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10,94 (s, 1 H); 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 хвил.

Приклад 80: (R)-N-гідрокси-4-(6-(((4-гідроксипіперидин-1-іл)метил)-феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метил-сульфоніл)бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,2 г; 0,47 ммоль) та 1-(4-йодбензил)піперидин-4-олу (0,165 г; 0,52 ммоль; комерційний), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (89 вихід) та Методикою І (вихід 35), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 3), у вигляді бежевої твердої речовини (0,047 г).

МС (ESI, m/z): 529,1 [M+H⁺] для C₂₆H₃₂N₄O₆S; t_R = 0,54 хвил.

Приклад 81: (R)-4-(6-((4-(4-амінопіперидин-1-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,113 г; 0,26 ммоль) та трифторацетату 1-(4-йодфеніл)піперидин-4-аміну (0,118 г; 0,28 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 100) та Методикою І (вихід 41), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді бежевої твердої речовини (0,051 г).

МС (ESI, m/z): 514,10 [M+H⁺] для C₂₅H₃₁N₅O₅S; t_R = 0,56 хвил.

Приклад 82: (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-((4-(метилсульфонамідо-метил)-феніл)-етиніл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-(метилсульфоніл)-бутанамід:

Виходячи зі сполуки Синтезу Н (0,2 г; 0,47 ммоль) та N-(4-йодбензил)метансульфонаміду (0,237 г; 0,71 ммоль), та продовжуючи послідовно виконувати синтез за аналогією з Методикою Е (вихід 70), та Методикою D (вихід 81), зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді сіруватої твердої речовини (0,11 г).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10,96 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,62 (t, J = 6,4 Гц, 1H); 7,46-7,50 (піки, що перекриваються, 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 хвил.

Приклад 83: (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-бутанамід:

83.i. оксим 4-йод-1Н-пірол-2-карбальдегіду:

До розчину NH₂OH.HCl (17,61 г, 253,42 ммоль) у MeOH (600 мл) додавали NaOAc, 3H₂O (35,1 г; 257,94 ммоль) та суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвил. Порціями додавали 4-йод-1Н-пірол-2-карбальдегід (50,00 г; 226,25 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Суміш потім упарювали при зниженому тиску досуха, залишок розчиняли у ЕА, промивали водою (5 × 100 мл), фільтрували та сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (53 г; вихід 99).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 11,42-11,53 (br. s, 1H); 10,80 [головний] та 11,34 (обидва s, у сумі 1H); 7,24 та 7,89 [головний] (обидва s, 1H); 6,93 [головний] та 7,00 (обидва dd, J = 1,5, 2,7 Гц, у сумі 1H); 6,40 [головний] та 6,73 (обидва t, J = 1,8 Гц, у сумі 1H).

83.ii. (4-йод-1Н-пірол-2-іл)метанамін:

До розчину проміжної сполуки 83.i (10,0 г; 42,37 ммоль) у AcOH (250 мл) під аргоном додавали першу порцію (приблизно 2/3) Zn порошку (загальна кількість: 16,62 г (254,24 ммоль)) та суміш перемішували протягом 20 хвил. Потім додавали частину Zn порошку, що залишилася, та перемішування продовжували протягом додаткових 15 хвил. Тверді речовини відфільтровували та фільтрат потім упарювали при зниженому тиску (температура бані нижче 40 °C). Залишок розчиняли у ЕА (200 мл), промивали 5-7 водн. NaOH (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), та сушили над безводним MgSO₄. Після фільтрування та упарювання досуха, зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді коричневої твердої речовини (7,7 г; вихід 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-піроло[1,2-с]імідазол-3(2Н)-он:

До розчину CDI (4,69 г; 28,92 ммоль) у ТГФ (150 мл), охолодженого у бані з водою та льодом, по краплям додавали розчин проміжної сполуки 83.ii (6,112 г; 27,53 ммоль) у ТГФ (20 мл). Відразу ж після завершення додавання додавали NaN (2,36 г; 60 у мінеральному маслі; 59,0 ммоль) та суміш перемішували протягом 4 год. Потім додавали воду (2 мл) та розчинник потім упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-ЕА) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,35 г; вихід 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 хвил.

83.iv. Етил 4-(6-йод-3-оксо-1Н-піроло[1,2-с]імідазол-2(3Н)-іл)-2-метил-

2-(метилсульфоніл)бутаноат:

До розчину проміжної сполуки 83.iii (1,55 г; 6,25 ммоль) у ДМФА (30 мл) додавали NaN (0,275 г; 60 у мінеральному маслі; 6,88 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 1,5 год. Додавали (R)-етил 4-бром-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат (1,88 г; 6,5 ммоль). Реакцію проводили при к.т. протягом 2 год. Додавали водн. NH_4Cl (2 мл) та розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ЕА (150 мл), промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), та сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування та упарювання досуха залишок очищали за допомогою КХ (РЕ-ЕА) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої напівтвердої речовини (1,58 г, вихід 55).

^1H ЯМР (d_6 -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 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$; $t_R = 0,82$ хвил.

83.v. Етил 4-(6-етиніл-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

Виходячи з проміжної сполуки 83.iv (2 г; 4,4 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Методикою С (кількісн.) та Синтезом Н, стадією Н.ii (вихід 83), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (Непт-ЕА), у вигляді бежевої піни (1,28 г).

^1H ЯМР (d_6 -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 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$; $t_R = 0,77$ хвил.

83.vi. Етил 4-(6-(азетидин-3-ілбута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат:

Виходячи з проміжної сполуки 83.v (0,48 г; 1,36 ммоль) та проміжної сполуки АУ.ii (0,375 г; 1,9 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Прикладом 12, стадією 12.i, зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою КХ (ДХМ-МеОН), у вигляді бежевої піни (0,257 г; вихід 44).

^1H ЯМР (d_6 -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 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$; $t_R = 0,62$ хвил.

83.vii. Етил 2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)бутаноат:

До розчину проміжної сполуки 83.vi (0,237 г; 0,549 ммоль) у ДХМ (7,2 мл) додавали оксетан-3-он (0,119 г; 1,65 ммоль) та $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,706 г; 3,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Додавали насич. водн. NaHCO_3 (10 мл) та ДХМ (10 мл). Водн. шар екстрагували 3 рази сумішшю ДХМ-МеОН (9-1, 3×10 мл). Об'єднані орг. шари сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою КХ (ДХМ-МеОН) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R = 0,60$ хвил.

83.viii. літієва сіль (R)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-бутанової кислоти:

До охолодженого льодом розчину проміжної сполуки 83.vii (0,140 г; 0,288 ммоль) у суміші ТГФ-МеОН- H_2O (2-2-1; 0,75 мл) додавали гідроксид літію (0,0277 г; 0,37 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до к.т. (приблизно 15 хвил.) та перемішували при к.т. протягом 1 год. Сполуку концентрували досуха з одержанням зазначеної у заголовку солі у вигляді помаранчевої смоли (0,134 г; кількісн.).

МС (ESI, m/z): 460,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $t_R = 0,53$ хвил.

83.ix. (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-c]імідазол-2(3H)-іл)-бутанамід:

Виходячи з проміжної сполуки 83.viii (0,134 г; 0,288 ммоль) та продовжуючи виконувати синтез за аналогією з Синтезом С, стадією С.iv (вихід 67) та Методикою І (вихід 12), зазначену у заголовку сполуку отримували, після очищення за допомогою преп-РХВТ (Метод 1), у вигляді білої твердої речовини (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 (піки, що

перекриваються, t, J = 7,6 Гц, 2H); 3,30-3,49 (піки, що перекриваються, 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 [M+H⁺] для C₂₂H₂₆N₄O₆S; t_R = 0,51 хвил.

Рацемічні суміші Порівняльних прикладів 1 - 10 можуть бути розділені на їх енантіомери з використанням, наприклад, хіральної РХВТ. Таким чином, можна було б отримати наступні додаткові сполуки винаходу або солі:

- (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(4-(2-етоксипропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(4-(2-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-гідрокси-5-метилгекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-метоксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(2-фтор-4-метилфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід; та
- (R)-4-(6-(3-фтор-4-ізопропоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Фармакологічні властивості сполук винаходу

Аналізи in vitro

Мінімальні інгібуючі концентрації у відношенні росту бактерій:

Експериментальні методи:

Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК; мг/л) визначали у середовищі Мюллера-Хінтона з відрегульованим катіонним складом за допомогою методу мікророзведення, слідуючи опису, приведеному у роботі "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7-е вид., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), документ M7-A7, Wayne, PA, USA (2006).

Результати:

Усі сполуки Прикладів тестували проти декількох грампозитивних та грамнегативних бактерій. Типові результати антибактеріальних тестів приведені у Таблиці 1 нижче (МІК у мг/л). *K. pneumoniae* A-651 є полістійким штамом (зокрема, стійкий до хінолону), у той час як *E. coli* ATCC25922 та *P. aeruginosa* ATCC27853 є чутливими до хінолону штамми.

Таблиця 1

Приклад, №	МІК для <i>E. coli</i> ATCC25922	МІК для <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	МІК 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	$\leq 0,063$	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	$\leq 0,063$	0,5	0,25
28	$\leq 0,063$	1	0,25
29	0,25	2	0,5
30	0,125	0,5	0,25
31	1	1	1
32	$\leq 0,063$	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	$\leq 0,063$	1	0,25
41	1	4	2
42	8	4	8
43	8	8	16
44	$\leq 0,063$	1	0,25
45	0,25	4	1
46	1	4	2
47	$\leq 0,063$	8	0,25
48	$\leq 0,063$	1	0,25
49	$\leq 0,063$	4	0,125
52	$\leq 0,063$	2	$\leq 0,063$
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

Сполуки Прикладів 37, 50, 51 та 74 тестували проти дикого типу E coli A-1261 за відсутності лужної фосфатази або естерази, у присутності лужної фосфатази та у присутності естерази. Відповідні результати антибактеріального тесту приведені у Таблиці 2 нижче (значення МІК у мг/л).

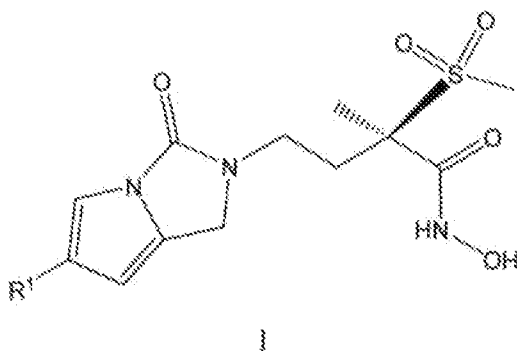
5

Таблиця 2

Приклад, №	МІК для E coli A-1261		
	За відсутності лужної фосфатази або естерази	У присутності лужної фосфатази (2 М.О./мл)	У присутності естерази (10 М.О./мл)
37	0,25	0,125	0,25
50	2	1	0,5
51	>16	0,5	16
74	4	0,25	4

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I

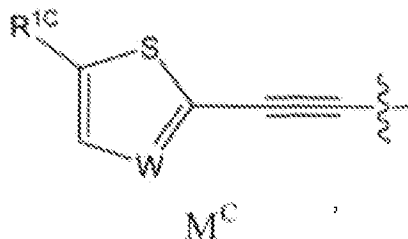
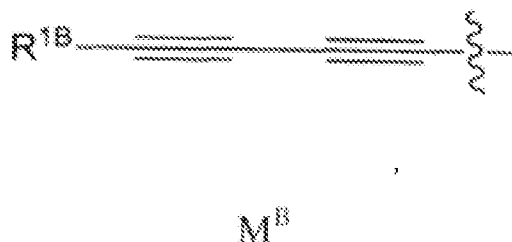
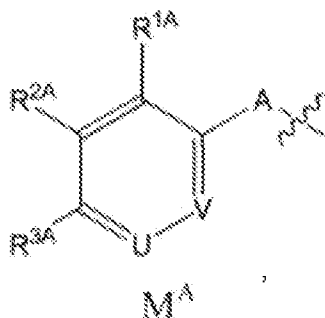


10

де

R¹ являє собою групу М;

М означає одну з груп М^А, М^В та М^С, представлених нижче,



де А являє собою зв'язок, $\text{CH}=\text{CH}$ або $\text{C}\equiv\text{C}$;

U являє собою N або CH;

V являє собою N або CH;

5 W являє собою N або CH;

R^{1A} являє собою H або галоген;

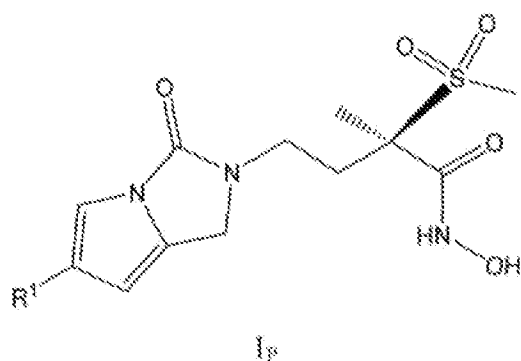
R^{2A} являє собою H, (C_1-C_3) алкокси або галоген;

R^{3A} являє собою H, галоген, (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, дигідроксі (C_3-C_4) алкокси, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) тіоалкокси, трифторметокси, трифторметил, аміно, гідроксі (C_1-C_4) алкіл, 1,2-дигідроксіетил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_4) алкіл, 2-гідроксі-1-оксоетил, $[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкокси]карбоніл, метилсульфонамідометил, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(((диметилгліцил)окси)метил)циклопропіл, 1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-ил, 1-(2-гідроксіацетил)азетидин-3-іл, (1-трет-бутилоксикарбоніл)-3-гідроксіазетидин-3-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, 4-амінопіперидин-1-іл, морфолін-4-іл (C_2-C_3) алкокси, [4-N (C_1-C_3) алкілпіперазин-1-іл] (C_1-C_3) алкіл, морфолін-4-іл (C_1-C_2) алкіл, [1,2,3]триазол-2-іл,

20 3-[гідроксі (C_2-C_3) алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл, (1s,3r)-(1-гідрокси-3-(гідроксиметил)циклобутил)метил, (4-гідроксіпіперидиніл)метил або (4-амінопіперидиніл)метил;
 R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-гідрокситіетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, гідроксі (C_1-C_3) алкіл, 1,2-дигідроксіетил, аміно (C_1-C_3) алкіл, (диметиламіно)метил, метилсульфонамідометил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(((диметилгліцил)окси)-метил)циклопроп-1-іл, 1-((фосфоноокси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)оксиметил)циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)аміно)-циклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, (1R*,2S*,3S*)-1,2-біс-(гідроксиметил)-циклопроп-3-іл, 1-(гідроксиметил)циклобут-1-ил, 3-амінооксетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, 1-(2-гідроксіацетил)-азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил, 3-гідроксиметил-біцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл, 3-гідроксіоксетан-3-ілметил, 1-циклобутил-2-гідроксіетил або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл; та

35 R^{1C} являє собою 1-аміноциклопропіл або гідроксі (C_1-C_3) алкіл;
 або сіль цієї сполуки.

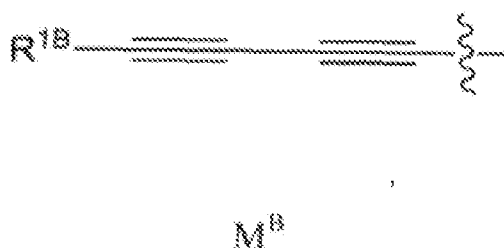
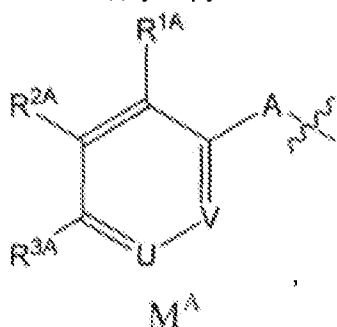
2. Сполука формули I за п. 1, яка також є сполукою формули Ip



де

R^1 являє собою групу М;

М означає одну з груп M^A та M^B , представлених нижче,



5

де А являє собою зв'язок, $CH=CH$ або $C\equiv C$;

U являє собою N або CH;

V являє собою N або CH;

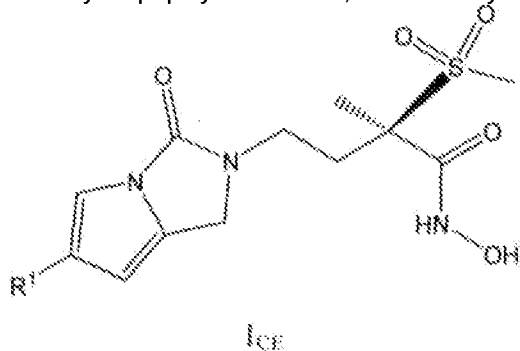
R^{1A} являє собою H або галоген;

10 R^{2A} являє собою H, (C_1-C_3) алкокси або галоген;

R^{3A} являє собою H, (C_1-C_3) алкокси, гідроксі (C_2-C_4) алкокси, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) тіоалкокси, трифторметокси, аміно, гідроксі (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_4) алкіл, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1,2-дигідроксіетил, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-гідрокситетан-3-іл, морфолін-4-іл (C_2-C_3) алкокси, [4-N- (C_1-C_3) алкілпіперазин-1-іл] (C_1-C_3) алкіл, морфолін-4-іл (C_1-C_2) алкіл, [1,2,3]триазол-2-іл або 3-[гідроксі (C_2-C_3) алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл; та

20 R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-гідрокситетан-3-іл, 3-(гідроксі (C_1-C_3) алкіл)оксетан-3-іл, гідроксі (C_1-C_3) алкіл, 1,2-дигідроксіетил, аміно (C_1-C_3) алкіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-ил або 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл; або сіль цієї сполуки.

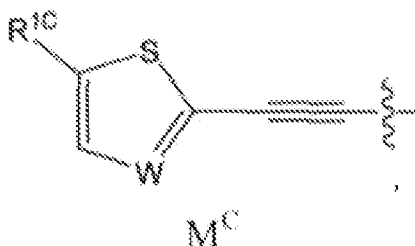
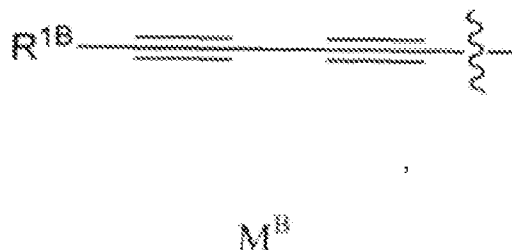
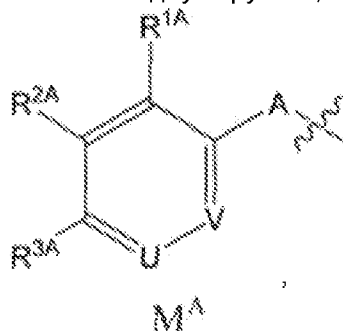
25 3. Сполука формули I за п. 1, яка є сполукою формули I_{ce}



де

R¹ являє собою групу М;

М означає одну з груп М^А, М^В та М^С, представлених нижче,



де А являє собою зв'язок, CH=CH або C≡C;

5 U являє собою CH або N;

V являє собою CH або N;

W являє собою CH або N;

R^{1A} являє собою H або галоген;

R^{2A} являє собою H, (C₁-C₃)алкокси або галоген;

10 R^{3A} являє собою H, галоген, (C₁-C₃)алкокси, гідроксі(C₂-C₄)алкокси, дигідроксі(C₃-C₄)алкокси, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкокси, трифторметил, гідроксі(C₁-C₄)алкіл, 1,2-дигідроксіетил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₄)алкіл, 2-гідроксі-1-оксоетил, [(C₁-C₄)алкокси]карбоніл, метилсульфонамідометил, 3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл, 2-гідроксіяцетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-
15 (((диметилгліцил)окси)метил)-циклопропіл, 1-амінометилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(морфолін-4-іл)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-іл, 1-(2-гідроксіяцетил)азетидин-3-іл, (1-трет-бутилоксикарбоніл)-

20 3-гідроксіязетидин-3-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, 3-(гідроксі(C₁-C₃)алкіл)оксетан-3-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 4-амінопіперидин-1-іл, [4-N-(C₁-C₃)алкілпіперазин-1-іл](C₁-C₃)алкіл, морфолін-4-іл-(C₁-C₂)алкіл, 3-[гідроксі(C₂-C₃)алкіл]-2-оксоімідазолідин-1-іл, (1s,3r)-(1-гідрокси-3-(гідроксиметил)циклобутил)метил, (4-гідроксипіперидиніл)метил або (4-амінопіперидиніл)метил; та

25 R^{1B} являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл, гідроксі(C₁-C₃)алкіл, 1,2-дигідроксіетил, аміно(C₁-C₃)алкіл, (диметиламіно)метил, метилсульфонамідометил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, 1-(((диметилгліцил)окси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-((фосфоноокси)метил)-циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)оксиметил)-циклопроп-1-іл, 1-(((фосфоноокси)метокси)карбоніл)аміно)-циклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, (1R*,2S*,3S*)-1,2-біс-(гідроксиметил)-циклопроп-3-іл, 1-(гідроксиметил)циклобут-1-іл, 3-амінооксетан-3-іл, 3-(гідроксі(C₁-C₃)алкіл)оксетан-3-іл, 1-(2-гідроксіяцетил)азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл, 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл, 3-гідроксіоксетан-3-ілметил, 1-циклобутил-2-гідроксіетил або 1-
30 (оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл;

35 R^{1C} являє собою 1-аміноциклопропіл або гідроксі(C₁-C₃)алкіл; або сіль цієї сполуки.

40 4. Сполука формули 1 за будь-яким з пп. 1-3, у якій R¹ являє собою групу М^А; або сіль цієї сполуки.

5. Сполука формули I за п. 4, у якій А являє собою зв'язок; або сіль цієї сполуки.

6. Сполука формули I за п. 4, у якій А являє собою $C\equiv C$;
або сіль цієї сполуки.

7. Сполука формули I за п. 6, у якій U являє собою CH , V являє собою CH , R^{1A} являє собою H або фтор, R^{2A} являє собою H або фтор та R^{3A} являє собою гідроксі(C_2-C_4)алкокси, гідроксі(C_1-C_4)алкіл, 1,2-дигідроксіетил, 1-гідрокси-2,2-дифторетил, метилсульфонамідометил, 2-гідроксіацетамідо, (карбамоїлокси)метил, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(карбамоїлокси)метилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-(гідроксиметил)-циклобут-1-іл, 3-гідроксіоксетан-3-іл, морфолін-4-ілметил або (4-гідроксипіперидиніл)метил;
або сіль цієї сполуки.

8. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-3, у якій R^1 являє собою групу M^B ;
або сіль цієї сполуки.

9. Сполука формули I за п. 8, у якій R^{1B} являє собою аміно(C_1-C_3)алкіл, 1-аміноциклопропіл, 1-гідроксиметилциклопроп-1-іл, транс-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-фтор-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 1-метил-2-гідроксиметилциклопроп-1-іл, 2-гідроксиметил-2-метилциклопроп-1-іл, 1-(2-гідроксіацетил)-азетидин-3-іл, транс-(цис-3,4-дигідрокси)-циклопент-1-іл, 3-гідроксиметилбіцикло[1,1,1]пентан-1-іл, 5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл або 1-(оксетан-3-іл)-азетидин-3-іл;
або сіль цієї сполуки.

10. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-3, у якій R^1 являє собою групу M^C ;
або сіль цієї сполуки.

11. Сполука формули I за п. 1, яка вибрана з наступних:

- (R)-4-(6-(2-фтор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(гідроксиметил)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((3-гідроксіоксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((1R,2R)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((1S,2S)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-4-(6-((4-(1-(амінометил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-4-(6-((S)-5,6-дигідроксигекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((5-((1S,2S)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((R)-1-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((S)-1-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-4-(6-((4-((R)-1,2-дигідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-4-(6-((4-((S)-1,2-дигідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-4-(6-((2-фтор-4-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-(2-гідроксіетил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((3-фтор-4-(2-гідроксіацетамідо)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 5 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіетокси)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((6-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піридин-3-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((5-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піридин-2-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 10 - (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((4-(морфолінометил)-феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((4-(1-(морфолінометил)-циклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід;
- 15 - (R)-(N)-гідрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(2-фтор-3-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-(E)-N-гідрокси-4-(6-(4-(гідроксиметил)стирил)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 20 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-(гідроксиметил)біцикло[1,1,1]пентан-1-іл)-циклобута-1,3-дієн-1-іл)-3-оксо-1H-піроло [1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(5-аміно-5-метилгекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 25 - (R)-4-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)бензилкарбамат;
- (R)-4-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-дигідроксициклопентил)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-(1-(4-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)циклопропіл)-метилкарбамат;
- 30 - (R)-(1-(2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метилкарбамат;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2R)-2-(гідроксиметил)-1-метилциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 35 - (R)-(1-(4-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)циклопропіл)метил диметилгліцинат;
- (R)-4-(6-((1-аміноциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-((3-амінооксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 40 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(1-(гідроксиметил)циклобутил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(2-фтор-4-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 45 - (R)-4-(6-(((2R,3S)-2,3-біс(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(4-((R)-2,3-дигідроксипропокси)-2-фторфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 50 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіацетил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(5-(диметиламіно)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 55 - метил (R)-3-фтор-4-(2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бензоат;
- (R)-4-(6-(4-хлор-2-фторфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(2-хлор-4-етоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 60 - (R)-4-(6-(2-хлор-4-етоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;

- (R)-(1-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метил диметилгліцинат;
- (R)-(1-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метил дигідрофосфат;
- 5 - (R)-4-(6-(2-хлор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(3-оксо-6-(2,3,4-трифторфеніл)-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід;
- 10 - (R)-4-(6-(2,3-дифтор-4-метоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(гідроксиметил)циклобутил)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 15 - ((R)-N-гідрокси-4-(6-((3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-(5-(метилсульфонамідо)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- трет-бутил (R)-3-гідрокси-3-(4-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)етиніл)феніл)азетидин-1-карбоксилат;
- 20 - (2R)-4-(6-(5-циклобутил-6-гідроксигекса-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(((1R,2S)-2-(гідроксиметил)-2-метилциклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 25 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((1-(2-гідроксіацетил)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-(3-гідроксіоксетан-3-іл)пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 30 - (R)-4-(6-(((2S,5R)-5-амінотетрагідро-2H-піран-2-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 35 - (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((5-(1-аміноциклопропіл)тіофен-2-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-(3-амінооксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 40 - (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(3-(гідроксиметил)оксетан-3-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-(2-гідроксіацетамідо)феніл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 45 - (R)-4-(6-((4-(1-аміноциклопропіл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-((1S,3R)-1-гідрокси-3-(гідроксиметил)циклобутил)-пента-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (фосфоноокси)метил (R)-(1-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)карбамат;
- 50 - (R)-(1-((2-(4-(гідроксіаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-6-іл)бута-1,3-діін-1-іл)циклопропіл)-метил ((фосфоноокси)метил)карбонат;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-((2-(2-гідроксипропан-2-іл)тіазол-5-іл)етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 55 - (R)-4-(6-((4-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 60 - (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-фтор-2-(гідроксиметил)циклопропіл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;

- (R)-N-гідрокси-4-(6-((4-((4-гідроксипіперидин-1-іл)метил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-((4-(4-амінопіперидин-1-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 5 - (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-((4-(метилсульфонамідометил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-4-(6-((1-(оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)бута-1,3-діін-1-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 10 - (R)-4-(6-((4-(2-етоксипропан-2-іл)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- (R)-4-(6-((2-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)-бутанамід;
- 15 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(5-гідрокси-5-метилгекса-1,3-діін-)]-іл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-2-метил-4-(6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 20 - (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-гідроксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-N-гідрокси-4-(6-(4-(2-метоксіетокси)феніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- 25 - (R)-4-(6-(2-фтор-4-метилфеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- (R)-4-(6-(3-фтор-4-ізопропоксифеніл)-3-оксо-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід;
- або сіль цієї сполуки.
- 30 12. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль як лікарський засіб.
- 13. Фармацевтична композиція, що містить, як активний компонент, сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
- 35 14. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для попередження або лікування бактеріальної інфекції.
- 15. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 14, яка призначена для попередження або лікування грамнегативної бактеріальної інфекції.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601