



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **107423**(13) **C2**

(51) МПК

**C07D 213/64** (2006.01)  
**C07D 213/69** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/4433** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

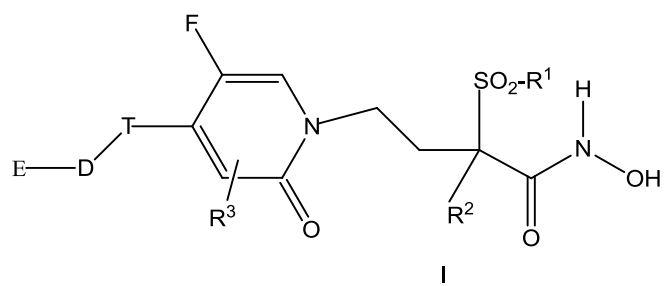
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2013 10358</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Браун Метт'ю Френк (US), Ке І (US), Мелнік Майкл Джозеф (US), Монтгомері Юстін Ян (US), Плюммер Марк Стівен (US), Прайс Лорен Майкл (US), Рейллі Юса (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>22.02.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.12.2014</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/449,825</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/069020 A2, 21.06.2007 WO 2010/017060 A1, 11.02.2010 WO 2011/073845 A1, 23.06.2011</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>07.03.2011</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.12.2014, Бюл.№ 24</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IB2012/050812, 22.02.2012</b>		

**(54) ПОХІДНІ ФТОРОПІРИДИНОНУ, ЩО МАЮТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ****(57) Реферат:**

Заявлений винахід стосується нового класу похідних гідроксамової кислоти, їх застосування як інгібіторів LpxC та, зокрема, їх застосування у лікуванні бактеріальних інфекцій.

**UA 107423 C2**

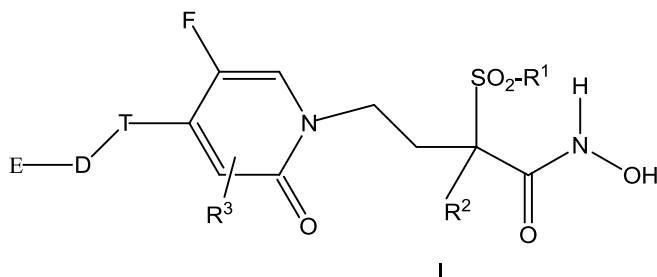


Цей винахід стосується нових похідних гідроксамової кислоти. Винахід також стосується способів застосування таких сполук у лікуванні бактеріальних інфекцій (особливо грамнегативних інфекцій) та фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями, як-то *Pseudomonas aeruginosa*, Entgerobacteriaceae, що виробляють  $\beta$ -лактамазу розширеного спектру (ESBL), Entgerobacteriaceae та *Acinetobacter baumannii* є важливою проблемою у галузі охорони здоров'я, особливо у випадку внутрішньолікарняних інфекцій. Крім того, зростає рівень стійкості до звичайної терапії антибіотиками, що сильно обмежує варіанти лікування. Наприклад, у 2002 році, 33 % інфекцій з відділень інтенсивної терапії, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* були стійкими до фторохінолонів, у той час, як стійкість до іміпенему сягала 22 % (CID 42: 657-68, 2006). На додачу до цього, у світі також зросла кількість інфекцій зі стійкістю до багатьох ліків (MDR); у випадку з *Pseudomonas aeruginosa*, кількість MDR зросла від 4 % у 1992 р. до 14 % у 2002 р. (Biochem Pharm 71: 991, 2006).

Грамнегативні бактерії є унікальними завдяки тому, що їх зовнішня мембрана містить ліпополісахарид (LPS), який є критичним для підтримання мембранної цілісності та важливим для життєздатності бактерій (розглянуто у Ann. Rev. Biochem 76: 295-329, 2007). Головним ліпідним компонентом LPS є ліпід A та інгібування біосинтезу ліпідів є летальним для бактерій. Синтез ліпиду A відбувається на цитоплазматичній поверхні бактеріальної внутрішньої мембрани та до цього процесу залучено дев'ять різних ферментів, які є високо консервативними у більшості грамнегативних бактерій. LpxC [UDP-3-O-(R-3-гідроксиміристоїл)-N-ацетилглюкозамін деацетилаза] є ферментом, що каталізує перший етап біосинтезу ліпиду A, усунення N-ацетильної групи UDP-3-O-(R-3-гідроксиміристоїл)-N-ацетилглюкозаміну. LpxC є  $\text{Zn}^{2+}$ -залежним ферментом, який не має гомологів у ссавців, що робить його гарним об'єктом для розробки нових антибіотиків. Також були знайдені окремі інгібітори LpxC з низькою наномолярною спорідненістю (Biochemistry 45: 7940-48, 2006).

Винахідники відкрили новий клас інгібіторів LpxC. Ці сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути зображені у вигляді нижченаведеної Формули I:



де:  
 $\text{R}^1$  являє собою  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкіл;  
 $\text{R}^2$  являє собою водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкіл;  
 $\text{R}^3$  являє собою водень, галоген, гідрокси, ціано,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкокси, трифторометил або трифторометилкокси;

T являє собою етиніл, вибірково заміщений ( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ) арилом або вибірково заміщений гетероарилом;

D є відсутнім або являє собою  $-(\text{CH}_2)_r-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$  або зв'язок;

r є цілим числом 1, 2 або 3;

n та p є незалежними одне від одного цілими числами 0, 1 або 2;

E є відсутнім або являє собою замісник, вибраний з групи, що охоплює:

i) ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ ) циклоалкіл, вибірково заміщений;

ii) ( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ) арил, вибірково заміщений;

iii) гетероарил, вибірково заміщений; та

iv) гетероцикл, вибірково заміщений;

за умови, що:

1) якщо E є відсутнім, то D є також відсутнім;

2) якщо E та D є разом відсутніми, то T не є незаміщеним фенолом; R3 є воднем та кожен з радикалів R1 та R2 є метилом.

Сполуки Формули I проявляють антибактеріальну активність, особливо проти грамнегативних організмів та їх можна буде застосувати для лікування бактеріальних інфекцій у ссавців, особливо людини. Також ці сполуки можуть бути застосовані у ветеринарії, як-то для лікування інфекцій домашньої худоби та свійських тварин.

Сполуки за Формулою I є корисними у лікуванні численних, особливо грамнегативних інфекцій, що охоплюють госпітальну (нозокоміальну) пневмонію, інфекції сечовивідних шляхів, системні інфекції (бактеріємію та сепсис), інфекції шкіри та м'яких тканин, хірургічні інфекції, внутрішньочеревні інфекції, легеневі інфекції (в тому числі інфекції пацієнтів з муковісцидозом), *Helicobacter pylori* (та сукупність пов'язаних з ним шлункових ускладнень, як-то виразкова хвороба чи рак шлунку тощо), ендокардит, синдром діабетичної стопи, остеомієліт та інфекції центральної нервової системи.

Для спрощення застосування, сполуки звичайно можна змішати з принаймні одним наповнювачем та приготувати у вигляді фармацевтичної лікарської форми. Приклади таких лікарських форм охоплюють таблетки, капсули, розчини / суспензії для ін'єкцій, аерозолі для інгаляцій, креми / мазі для місцевого, вушного або офтальматичного застосування та розчини / суспензії для перорального прийому.

Заголовки в цьому документі застосовані тільки для прискорення їх перегляду читачем. Вони не повинні бути витлумачені в якості будь-якого обмеження винаходу або пунктів Формули Винаходу.

Як застосовано у даній заявці, включаючи також Формулу Винаходу, наступні терміни мають зазначені нижче визначення, якщо тільки в тексті навмисно не вказано іншого. Однину та множину, крім ознак числа слід вживати взаємозамінним чином.

a. "C1-C3 алкіл" стосується розгалуженої або прямої ланцюгової алкільної групи, що містить 1-3 атоми карбону, як-то метил, етил, n-пропіл або ізопропіл тощо.

b. "C1-C3 алкокси" стосується прямої або розгалуженої ланцюгової алкокси групи, що містить 1-3 атоми карбону, як-то метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси тощо.

c. "галоген" стосується атому хлору, фтору, йоду чи броду.

d. "C1-C6 алкіл" стосується розгалуженої або прямої ланцюгової алкільної групи, що містить 1-6 атомів карбону, як-то метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, бутіл, пентил тощо.

e. "Вибірково заміщений C1-C6 алкіл" стосується розгалуженої або прямої ланцюгової алкільної групи, що містить 1-6 атомів карбону, як-то метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, пентил тощо. Така алкільна група може бути вибірково заміщеною, де до трьох атомів водню є заміщеними замісником, вибраним з групи, що охоплює галоген, ціано, сульфонамід, іміно, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, та -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, де кожен з радикалів R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> незалежним чином являють собою водень або C1-C3 алкіл.

f. "C1-C6 алкокси" стосується прямої або розгалуженої ланцюгової алкокси групи, що містить 1-6 атомів карбону, як-то метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси, пентокси тощо.

g. "Вибірково заміщений C1-C6 алкокси" стосується прямої або розгалуженої ланцюгової алкоксигрупи, що містить 1-6 атомів карбону, як-то метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси, пентокси тощо. Така алкоксигрупа може бути вибірково заміщеною, де в такому разі до трьох атомів водню буде заміщено замісником, вибраним з групи, що охоплює галоген, ціано, сульфонамід, іміно, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, та -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, де раді кали R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> незалежним чином являють собою водень або C1-C3 алкіл.

h. "(C6-C10) арил" має відношення до циклічного, ароматичного вуглеводу, що містить 6-10 атомів карбону. Приклади такої арильної групи охоплюють феніл, нафтил тощо.

i. "Вибірково заміщений (C6-C10) арил" має відношення до циклічного, ароматичного вуглеводу, як визначено вище, де арильна функціональна група може бути вибірково заміщена замісниками, що не містять водень (до 4 замісників), де кожен з них є незалежно вибраним з групи, що охоплює галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений (C1-C6) алкіл, вибірково заміщений (C1-C6) алкокси, трифторометил, трифторометокси, фосфат, -SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>5</sub>-C(O)-R<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(O)-R<sub>4</sub>, -C(O)-O-R<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> та -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, де раді кали R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> є визначеними вище та кожною буквою m тут позначено ціле число (незалежно від інших) від 0 до 4. Ці замісники можуть бути однаковими або різними та можуть бути розміщені у будь-якому хімічно прийнятному положенні кільця. "Вибірково заміщений феніл" стосується фенільного кільця, заміщеного, як описано вище.

j. "Гетероарил" має відношення до ароматичного кільця, що має один чи більше гетероатомів, вибраних з кисню, азоту та сірки. Більш докладно це стосується 5- або 6-членного кільця, що містить 1, 2, 3, або 4 атоми азоту; 1 атом кисню; 1 атом сірки; 1 атом азоту та 1 атом сірки; 1 атом азоту та 1 атом кисню; 2 атоми азоту та 1 атом кисню; або 2 атоми азоту та 1 атом сірки. 5-членне кільце має 2 подвійних зв'язки та 6-членне кільце має 3 подвійних зв'язки ("далі зазначено, як "5-6-членний гетероарил"). Термін "гетероарил" також охоплює біциклічні групи, де гетероарильне кільце є злитим з бензеновим кільцем, гетероциклічним кільцем, циклоалкіловим кільцем або іншим гетероарильним кільцем. Приклади таких гетероарильних

кільцевих систем охоплюють, але без обмеження, піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, індоліл, тiazоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, пуриніл, хинолініл, бензофуран, тетразол, ізохинолініл, оксидіазоліл, тiадіазоліл, ізотіадіазоліл, ізоксазоліл, тріазоліл, бензо[b]тієніл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 7-бензімідазоліл або бензотіазоліл.

к. "Вибірково заміщений гетероарил" стосується гетероарильної функціональної групи, як було безпосередньо визначено вище, у якій до 4 атомів карбону гетероарильної функціональної групи може бути заміщено на замісник, де кожен замісник є незалежно вибраним з групи, що охоплює галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений (C1-C6) алкіл, вибірково заміщений (C1-C6) алкокси, трифторометил, трифторометокси, фосфат, -SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-C(O)-R<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(O)-R<sub>4</sub>, -C(O)-O-R<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> та -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, де m, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> визначені вище. Ці замісники можуть бути однаковими або різними та можуть розміщуватися у будь-якому хімічно прийнятному положенні кільця.

Будь-яке посилання на " вибірково заміщений 5-6- членний гетероарил " стосується, як зазначено у визначенні, 5-6- членного гетероарильного кільця, що має заміщення, безпосередньо описані вище.

l. "(C3-C10) циклоалкіл" стосується насиченого або частково насиченого моноциклічного, біциклічного, біциклічного з містковими зв'язками або трициклічного алкільного радикалу, де кожна циклічна функціональна група має 3-10 атомів карбону. Приклади таких циклоалкільних радикалів охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклооктил тощо.

m. Вибірково заміщений "(C3-C10) циклоалкіл" стосується (C3-C10) циклоалкільної функціональної групи, як описано вище. Така циклоалкільна група може бути вибірково мати заміщення до 4 атомів водню на замісник, вибраний з групи, що охоплює галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений (C1-C6) алкіл, вибірково заміщений (C1-C6) алкокси, трифторометил, трифторометокси, фосфат, оксо, -SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>5</sub>-C(O)-R<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(O)-R<sub>4</sub>, -C(O)-O-R<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> та -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, де m, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> визначені вище... Ці замісники можуть бути однаковими або різними та можуть розміщуватися у будь-якому хімічно прийнятному положенні кільця.

n. "(C3-C6) циклоалкіл" стосується циклопропильної, циклобутильної, циклопентильної або циклогексильної функціональної групи, де будь-яка з них може бути вибірково заміщена, як описано вище, за умов хімічної прийнятності.

o. "Гетероцикл" або "гетероциклічне кільце" має відношення до будь-якого 3- або 4-членного кільця, що містить гетероатом, вибраний з кисню, азоту та сірки; або 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, або 10- членне кільце, що містить 1, 2, або 3 атоми азоту; 1 атом кисню; 1 атом сірки; 1 атом азоту та 1 атом сірки; 1 атом азоту та 1 атом кисню; 2 атоми кисню у несуміжних положеннях; 1 кисень та 1 атом сірки у несуміжних положеннях; або 2 атоми сірки у несуміжних положеннях. 5-членне кільце має 0-1 подвійних зв'язки, 6- та 7- членні кільця мають 0-2 подвійних зв'язки та 8-, 9- або 10 - членні кільця можуть мати 0, 1, 2, або 3 подвійних зв'язки. Термін "гетероциклічний" також охоплює біциклічні групи, у яких будь-які вищевказані гетероциклічні кільця злиті з бензеновим, циклогексановим або циклопентановим кільцем або з іншим гетероциклічним кільцем (наприклад, це може бути індоліл, хиноліл, ізохиноліл, тетрагідроксиноліл, бензофурил, дигідробензофурил або бензотієніл тощо). Гетероциклічні сполуки охоплюють: піперидиніл, піперазиніл, азепан, азокан, морфолініл, ізохроміл, хінолін, тетрагідротріазин, тетрагідропіразол, дигідро-оксатіол-4-іл, дигідро-1H-ізоіндол, тетрагідро-оксазоліл, тетрагідро-оксазиніл, тіоморфолініл, тетрагідропіримідиніл, діоксолініл, октагідробензофураніл, октагідробензімідазоліл та октагідробензотіазоліл.

p. "Вибірково заміщена гетероциклічна сполука" стосується гетероциклічної функціональної групи, як безпосередньо описано вище, де до 4 атомів карбону гетероциклічної функціональної групи може бути заміщено замісником, де кожен замісник є незалежно вибраним з групи, що охоплює галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений (C1-C6) алкіл, вибірково заміщений (C1-C6) алкокси, трифторометил, трифторометокси, пентафторосульфоніл, фосфат, оксо, SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-C(O)-R<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(O)-R<sub>4</sub>, -C(O)-O-R<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> та -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, де m, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> визначені вище. Ці замісники можуть бути однаковими або різними та можуть розміщуватися у будь-якому хімічно прийнятному положенні кільця. Будь-який атом азоту у такому гетероциклічному кільці вибірково може бути заміщений (C1-C6) алкілом або будь-яким іншим замісником з перелічених вище за умов хімічної прийнятності такого заміщення.

Крім того, будь-який атом сірки у кільці може бути додатково заміщений одним або двома атомами кисню також за умов хімічної прийнятності такого заміщення.

q. "терапевтично ефективна кількість" має відношення до кількості сполуки Формули I, яке при введенні пацієнту забезпечить отримання бажаного ефекту; тобто зменшення тяжкості

симптомів, пов'язаних з бактеріальною інфекцією, зниження кількості бактерій в уражених тканинах та/або запобігання зростання кількості бактерій в уражених тканинах (локалізованого або системного).

г. "пацієнт" стосується теплокровних тварин, як-то наприклад, сільськогосподарських тварин, морських свинок, мишей, щурів, піщанок, кішок, кролів, собак, мавп, шимпанзе та людини.

с. "лікування" стосується здатності сполуки усувати, полегшувати або сповільнювати прогресування бактеріальної інфекції пацієнта (або стану) або будь-якого пошкодження тканини, пов'язаного з хворобою.

т. Вираз "фармацевтично прийнятний" вказує на те, що речовина або композиція повинна бути хімічно або токсикологічно сумісною з іншими інгредієнтами препарату та/або з твариною, що підлягає лікуванню.

у. "Ізомер" має відношення до "стереоізомеру" та до "геометричного ізомеру", як визначено нижче.

v. Під "стереоізомером" маються на увазі сполуки, що мають один або більше хіральних центрів та кожен з таких центрів може існувати у R або S конфігурації. Стереоізомери охоплюють всі діастереомерні, енантіомерні та епімерні форми, а також рацемати та їх суміші.

w. Під "геометричним ізомером" маються на увазі сполуки, що можуть існувати у цис-, транс-, анти-, проти-, E- (entgegen – навпроти), Z –(zusammen – поруч) формах, а також їх суміші.

x. Сполуки за "Формулою I", "формулою I", "формулою (I)" та "сполуки винаходу" у цій заявці застосовують взаємозамінне та їх слід розглядати у якості синонімів.

y. Терміни "піридин" та "піридинон" також мають бути застосовані у цій заявці взаємозамінним чином без жодних відмінностей або винятковостей, якщо не вказано іншого. Будь-який пересічний фахівець у цій галузі зможе легко це зрозуміти.

Застосована тут фраза "фармацевтично прийнятна сіль (солі)", якщо тільки в тексті не зазначено іншого, охоплює солі кислот або основних груп, що можуть бути присутніми у сполуках заявленого винаходу. Сполуки заявленого винаходу, які є основними за природою здатні утворювати велику різноманітність солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Кислоти, що можуть бути застосовані для отримання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти таких основних сполук здатні утворювати нетоксичні солі приєднання кислоти, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, як-то солі гідрохлориду, гідробромиду, гідроїодиду, нітрату, сульфату, бісульфату, фосфату, кислого фосфату, ізонікотинату, ацетату, лактату, саліцилату, цитрату, кислого цитрату, тартрату, пантотенату, бітартрату, аскорбату, сукцинату, малеату, гентізіна, фумарату, глюконату, глюкуронату, сахарату, форміату, бензоату, глутамату, метансульфонату, етансульфонату, бензолсульфонату, р-толуолсульфонату та памоату [тобто 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоату)]. Сполуки заявленого винаходу, що містять основну функціональну групу, як-то аміногрупу, на додачу до зазначених вище кислот також можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами.

Винахід також стосується солей приєднання основи сполук винаходу. Хімічні основи, що можуть бути застосовані у якості реагентів для отримання цих фармацевтично прийнятних основних солей утворюють з такими сполуками нетоксичні основні солі. Такі нетоксичні основні солі охоплюють, але без обмеження, солі, отримані з таких фармакологічно прийнятних катіонів, як-то катіонів лужних металів (наприклад, калію та натрію) та катіонів лужноземельних металів (наприклад, кальцію та магнію), солі приєднання амонію або водорозчинного аміну, як-то N-метилглюкамін (меглумін), нижчий алканол - амоній та інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів. Прийнятні основні солі отримують з основ, що утворюють нетоксичні солі. Необмежені приклади таких солей охоплюють солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку. Також можуть утворюватися напівсолі кислот та основ, наприклад, гемісульфатних та гемікальцієвих солей. Огляд прийнятних солей див. у книзі Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи отримання фармацевтично прийнятних солей сполук винаходу відомі фахівцям у цій галузі.

Деякі сполуки за Формулою (I) можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів. Сполуки Формули (I) можуть мати один або декілька асиметричних центрів, таким чином існуючі у вигляді двох або більше стереоізомерних форм. Заявлений винахід стосується всіх окремих стереоізомерів та геометричних ізомерів сполук за Формулою (I) та їх сумішей. Окремі

енантиомери можна отримати шляхом хірального розділення або за допомогою застосування відповідного енантіомеру у синтезі.

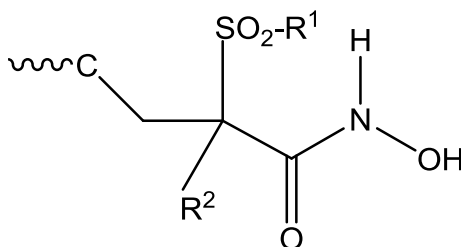
На додачу, сполуки заявленого винаходу можуть існувати у несольватованій та у сольватованій формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, як-то водою та етанолом тощо. Для цілей заявленого винаходу, сольватовані форми головним чином вважаються еквівалентними несольватованим. Також сполуки можуть існувати у одному або у декількох кристалічних станах, тобто бути поліморфічними або вони також можуть існувати у вигляді аморфної твердої речовини. Слід зазначити, що всі такі форми охоплюються Формулою Винаходу.

Винахід також стосується проліків сполуки винаходу. Отже, певні похідні сполуки винаходу, що можуть самі по собі мати невелику фармакологічну активність або зовсім її не мати, можуть при введенні у (на) тіло пацієнта бути перетворені, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення на сполуки винаходу, що мають бажану активність. Такі похідні позначають, як "проліки". Додаткову інформацію про отримання та застосування проліків можна знайти у *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Цей винахід також охоплює сполуки, що містять захисні групи. Будь-якому досвідченому фахівцю у цій галузі буде зрозуміло, що сполуки винаходу також можуть бути отримані разом з певними захисними групами, корисними для очищення або зберігання, які можуть бути вилучені перед введенням пацієнту. Про захист та зняття захисту функціональних груп описано у книгах "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Заявлений винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки, ідентичні наведеним у Формулі I, але що фактично мають один або більше атомів, замінених атомом, що має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, зазвичай існуючого у природі. Приклади ізоотопів, що можуть бути включені у сполуки винаходу охоплюють ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, як-то, але без обмеження,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  та  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно. Сполуки заявленого винаходу, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук або вказаних проліків, що містять вищезазначені ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів також охоплюються обсягом заявленого винаходу. Деякі мічені ізотопом сполуки заявленого винаходу, наприклад, мічені радіоактивними ізотопами, як-то  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ , є корисними для застосування у аналізі розподілення ліків та/або субстратної тканини. Особливо бажаними через легкість їх отримання та виявлення є ізотопи, що містять тритій, тобто  $^3\text{H}$ ; та карбон-14, тобто  $^{14}\text{C}$ . Додатковим чином, заміщення більш важкими ізотопами, як-то дейтерієм, тобто  $^2\text{H}$ , може надати певні терапевтичні переваги, обумовлені більшою метаболічною стабільністю, наприклад підвищенням періодом напіврозпаду *in vivo* або зменшеним дозуванням та, отже, за деяких обставин воно може бути бажаним. Мічені ізотопами сполуки цього винаходу та їх проліки головним чином можуть бути отримані шляхом проведення процедур, наведених у Схемах або прикладах нижче за допомогою заміщення неміченого ізотопом реагенту на мічений ізотопом реагент, який можна легко отримати.

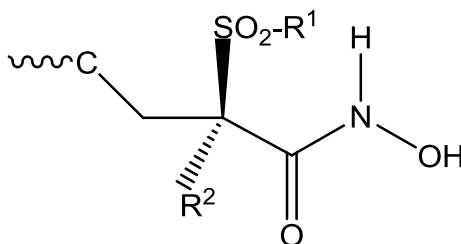
Всі сполуки Формули I містять сульфонільну функціональну групу, як показано нижче:



Ця сульфонільна функціональна група буде завжди заміщеною на функціональну групу нижчого алкілу, звичайно метилу. Суміжний з сульфонілом атом карбону теж вибірково може бути заміщено, як наведено у вигляді  $\text{R}^2$ . Звичайно, обидва раді  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  будуть метилом.

Як буде зрозуміло фахівцям, карбон, суміжний з сульфонільною функціональною групою являє собою хіральний центр. Отже, сполуки можуть існувати у вигляді рацемату, як S-

енантиомер або як R- енантіомер. У додатковому втіленні, сполуки можуть бути отримані та застосовані у вигляді R- енантіомеру, як показано нижче:

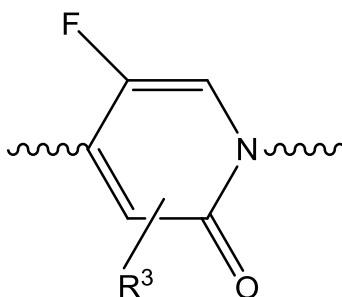


5

Як буде зрозуміло фахівцям, сполуки, подібні до синтезованої рідко будуть присутніми тільки у вигляді єдиного енантіомеру. Протилежно орієнтований енантіомер (тобто S- енантіомер) також може бути присутнім у малих кількостях (тобто продукт є "істотно чистим"). Ця мала кількість може сягати до 10 % у ваговому співвідношенні, більш звичайно не більш, ніж 5 % у ваговому співвідношенні та у додатковому втіленні не більш, ніж 1 % у ваговому співвідношенні або, більш докладно, не більш, ніж 0.5 % у ваговому співвідношенні.

10

Всі сполуки за Формулою I містять функціональну групу піридинону, як показано нижче:



15

Це піридинонове кільце буде приєднано до залишку молекули через 1- та 4- положення, як зображено вище. Положення 3 завжди буде заміщено функціональною групою фтору, як зображено вище. Функціональна група піридинону може бути вибірково заміщена, як зображено у вигляді функціональної групи R<sup>3</sup>. Радикал R<sup>3</sup> може являти собою один замісник, що не містить водню, як визначено вище. Цей замісник, що не містить водню може бути розміщений або у положенні 2 або у положенні 5 піридинонового кільця. Звичайно радикалом R<sup>3</sup> є водень.

20

Функціональна група, позначена, як Т буде завжди присутньою у молекулі. Вона буде присутньою у вигляді етинілу, арилу або гетероарилу (або кільцева система може бути заміщена, як визначено вище) Звичайно, вона буде присутньою у вигляді фенілу, який може бути вибірково заміщеним. Якщо Т є гетероарилом, то він буде пов'язаний з піридиноном через карбон - карбонівий зв'язок (тобто гетероатом(атоми) не буде зв'язаним з піридиноном). Якщо Е є присутнім та D являє собою зв'язок, то він може являти собою будь-який хімічно прийнятний зв'язок, тобто карбон-карбон, карбон-азот тощо.

25

Присутність D та Е є вибірковою. При наявності, D звичайно буде являти собою зв'язок та Е буде присутнім у вигляді або 5-6- членного гетероарилу або (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) циклоалкілу, кожен з яких може бути вибірково заміщеним, як визначено вище.

30

Більш специфічні втілення винаходу охоплюють сполуки Формули I, у яких:

a) R<sub>1</sub> є метилом;

b) R<sub>2</sub> є метилом;

35

c) R<sub>3</sub> є воднем;

d) сполука присутня у вигляді R- енантіомеру (тобто є істотно чистою);

e) Т є фенілом, що може бути вибірково заміщеним та D та Е разом відсутні; та

f) Т є фенілом, D є зв'язком та Е є або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкілом або 5-6- членним гетероарилом

та кожен з них може бути вибірково заміщеним.

40

Додаткове втілення винаходу стосується сполуки Формули I, яка є істотно чистою та у якій:

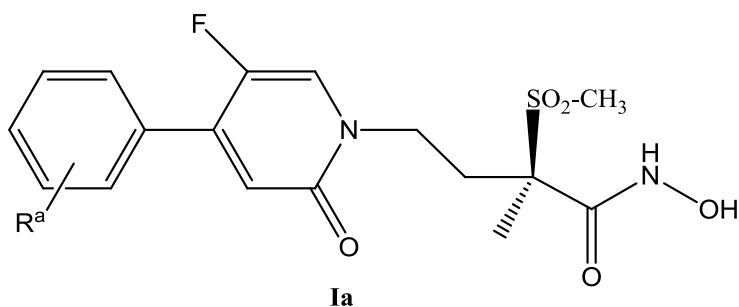
a) R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> є метилом, R<sub>3</sub> є воднем та Т, D та Е визначені вище;

b) R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> є метилом, R<sub>3</sub> є воднем, Т є вибірково заміщеним фенілом та Е та D разом відсутні;

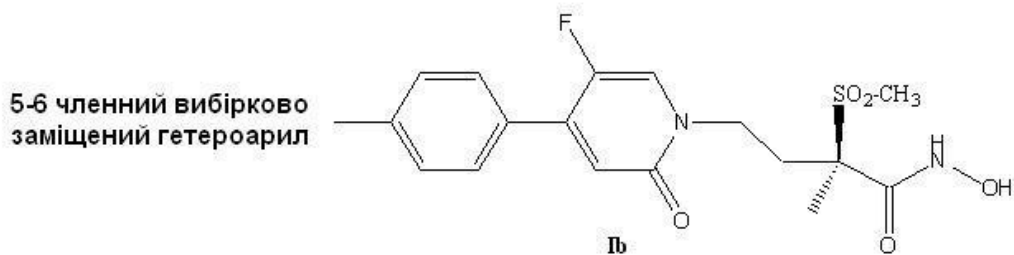
с) R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є метилом, R<sup>3</sup> є воднем, Т є вибірково заміщеним фенілом, D є зв'язком та E є 5-6- членним гетероарилом, що може бути вибірково заміщеним; та

d) R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є метилом, R<sup>3</sup> є воднем, Т є вибірково заміщеним фенілом, D є зв'язком та E є C3-C6 циклоалкілом, що може бути вибірково заміщеним.

У додатковому втіленні, винахід стосується підвиду, наведеного у вигляді Формули Ia нижче, де молекула являє собою R- енантіомер (тобто S- енантіомер також вибірково може бути присутнім у малих кількостях). Як показано нижче, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є метилом, R<sup>3</sup> є воднем, E та D разом відсутні та Т є заміщеним фенілом. Більш докладно, R<sup>a</sup> є одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що охоплює C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, фтор, хлор, гідрокси, трифторометил та трифторометилокси.

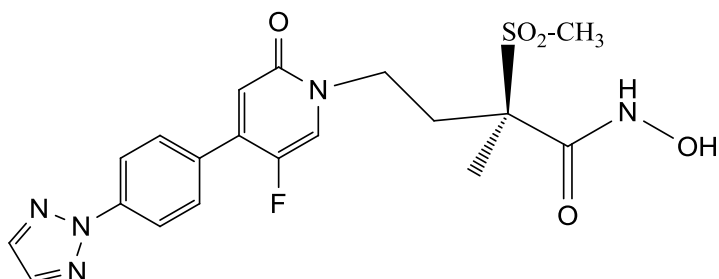


У додатковому втіленні, винахід стосується підвиду, наведеного у вигляді Формули Ib нижче, де молекула зображена у вигляді R- енантіомеру (тобто S- енантіомер може вибірково бути присутнім у мінімальній кількості). Як показано нижче, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є метилом, R<sup>3</sup> є воднем, Т є фенілом, D є зв'язком та E є 5-6- членним гетероарилом, що може бути вибірково заміщеним.



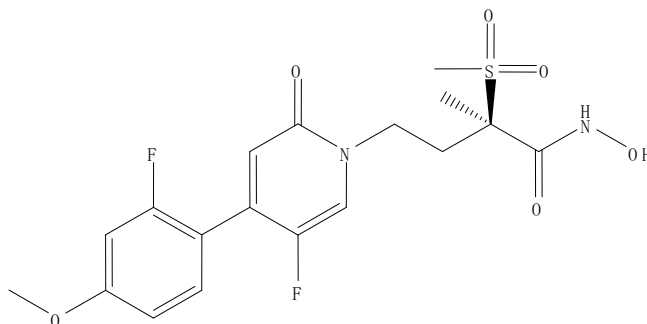
20

У більш специфічному втіленні винаходу, інгібітор LpxC є наступною сполукою або її фармацевтично прийнятною сіллю:



25

У більш специфічному втіленні винаходу, інгібітор LpxC є наступною сполукою або її фармацевтично прийнятною сіллю:

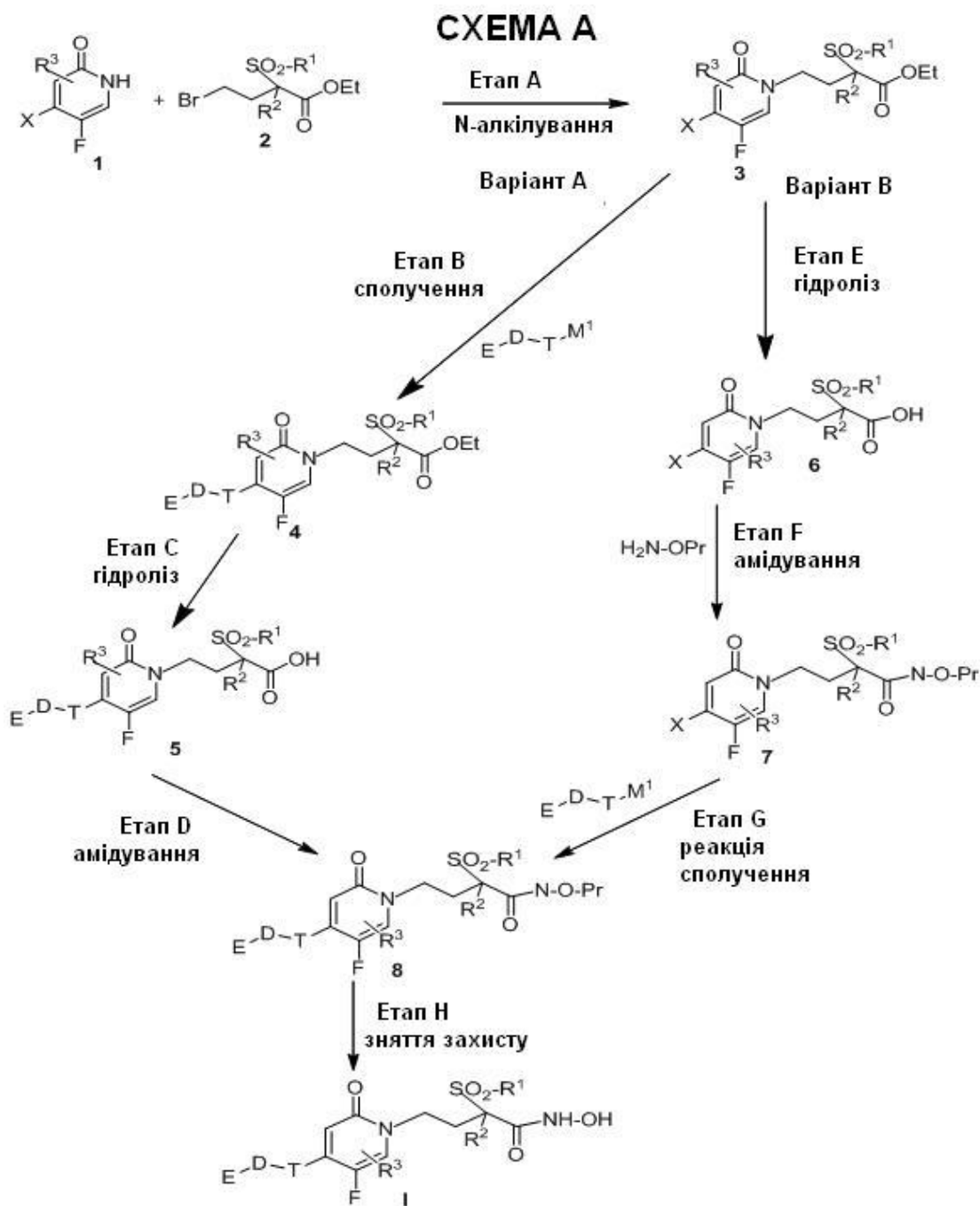


Сполуки Формули I можуть бути отримані за допомогою ряду способів, аналогічних відомим у цій галузі. Наведені нижче схеми реакції ілюструють два альтернативних способи отримання цих сполук. Інші способи, в тому числі їх модифікації, також відомі фахівцям у цій галузі.

Синтез сполук Формули I зображено нижче у Схемі A. Першим його етапом є проведення N-алкілювання, зображеного на етапі A (Step A). Піридинон структури 1 вступає в реакцію з сульфонільною похідною структури 2, створеної проміжним продуктом структури 3. Структура 3 може бути додатково дериватизована для отримання сполуки Формули I. На схемі наведені два альтернативних шляхи синтезу (Option A або Option B), але читач легко зауважить, що вони є варіаціями одного й того ж синтезу, відрізняючись лише порядком проведення його етапів.

На початку синтезу, позначеного, як Option A, галоїд, позначений, як X, у 4-му положенні піридинонової структури 3 заміщують на бажану кінцеву функціональну групу E-D-T-M<sup>1</sup>, де M<sup>1</sup> є металом, як-то похідною бору, прийнятним для проведення типової реакції крос-сполучення, як-то реакції Судзукі-Міяура. Гідроліз або усунення етилової захисної групи (або інших прийнятних захисних груп) на етапі C веде до утворення сполуки структури 5. Тоді кінцева карбонова кислота структури 5 перетворюється на захищену похідну гідроксимої кислоти, позначену, як структура 8. Зняття захисту захищеної похідної гідроксимої кислоти (структури 8), як зображено на етапі H веде до утворення кінцевого продукту Формули I. Хоча ці реакції є добре відомі фахівцям, вони більш детально розглянуті нижче.

На початку синтезу, позначеного, як Option B Схеми A, етилову захисну групу (або інші звичайні захисні групи) відокремлюють від піридинонової структури 3 з отриманням сполуки структури 6, як зображено у етапі E. На етапі F, кінцева карбонова кислота структури 6 перетворюється на захищену похідну гідроксимої кислоти структури 7 через умови амідуювання. На етапі G, функцію галоїду у 4-му положенні піридинонової функціональної групи потім безпосередньою заміщують бажаною кінцевою функціональною групою E-D-T-M<sup>1</sup> за допомогою реакції сполучення з отриманням похідних захищеної гідроксимої кислоти (структури 8). Як і раніше, зняття захисту захищеної похідної гідроксимої кислоти, як зображено на етапі H, веде до утворення сполуки Формули I.



N- алкілювання, що зображене вище на етапі А може бути проведено за допомогою добре відомих фахівцям способів. Одним з початкових матеріалів є похідна 2- піридинону структури 1. У цьому піридиноні, X являє собою галоїд та R<sup>3</sup> являє собою таку ж функціональну групу, яка є бажаною у кінцевому продукті. Багато цих піридинонових похідних відомі у цій галузі та залишок можна отримати за допомогою також відомих у цій галузі способів синтезу, опис яких читач зможе знайти у Tet. Lett. (2005) Vol 46, 7917. Отримання подібних речовин також зображено у розділі Отримання 2 нижче.

Інший реагент N - алкілювання, зображений на Етапі А є захищеним алкілсульфонатом структури 2, де раді кали R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> існують у вигляді тієї ж самої функціональної групи, яка є бажаною у кінцевому продукті. Також там зображена етильна захисна група, але будь-яка стандартна захисна група може бути заміщеною. Ці алкільні сульфонати також відомі у цей галузі та опис їх отримання можна знайти у Journal of Organic Chemistry, (1980) Vol 45, 8, 1486-1489. Отримання подібних речовин також зображено у розділі Отримання 1 нижче.

N - алкілювання може бути проведено таким саме чином, як відомо у цей галузі. Звичайно еквівалентні кількості сполук структури 1 та 2 взаємодіють у суміші апротонних та протонних

розчинників, як-то тетрагідрофуран та *t*-бутанол у присутності основи, як-то карбонату калію, карбонату цезію, карбонату натрію, гідриду натрію тощо. Також при бажанні можна застосувати агенти перенесення, як-то тетрабутил амонію бромід. Звичайно реактанти нагрівають та дають можливість реакції відбуватися до її завершення. Бажаний продукт структури 3 можна отримати також за допомогою відомих у цій галузі способів. При бажанні продукт структури 3 може бути очищено або альтернативним чином у наступному етапі реакції може бути застосовано неочищений продукт. Таке N- алкілювання зображено у розділі Отримання 2 нижче.

На схемі показано шлях включення до молекул функціональної групи гідроксамової кислоти. Спочатку від карбонової кислоти відокремлюють захисну групу з отриманням проміжної сполуки зі структурою 5 та 6, як зображено на етапі C (Option A) та етапі E (Option B) відповідно. Спосіб, яким чином це досягається буде змінюватися в залежності від фактичної захисної групи та добре відомий фахівцям у цій галузі. Обговорення потенційних захисних груп та способів їх усунення можна знайти у McOmie або Greene *supra*. Спосіб відокремлення етильної функціональної групи, зображений на Схемі А наведено у розділі Отримання 2 нижче...

На етапах F та D, функціональна група гідроксамової кислоти, як зображено, є включеною до складу молекули. Можна застосувати захищене джерело гідроксаміну з наступною реакцією зняття захисту або, альтернативним чином, гідроксамін можна включити безпосереднім чином для уникнення етапів зняття захисту. У будь-якому випадку, гідроксамову кислоту включають до складу молекули за допомогою стандартних реакцій амідування. Наприклад, сполука структури 5 (Option A) або 6 (Option B) може контактувати з надлишком оксалілхлориду у апротонному розчиннику, як-то у дихлорметані протягом періоду часу, достатнього для утворення хлориду відповідної кислоти з наступним додаванням або надлишку гідроксиламіну або захищеного гідроксиламіну. Далі реакції дозволяють проходити до її завершення та з реакційного середовища виділяють захищені проміжні сполуки структури 7 (Option B) або 8 (Option A) та проводять їх очищення за допомогою способів, відомих у цій галузі. Як зазначено вище, також за допомогою способів, відомих у цій галузі може бути проведено будь-яке зняття захисту (див. Greene або McOmie *supra*). Альтернативним чином, як відомо у цій галузі, можна отримати амід за допомогою реагенту зв'язування амідів, 1,1'-карбонілдіімідазолу (CDI), 2-хлоро-4,6-диметокси-1,3,5-тріазину (CDMT) або 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодііміду (EDCI).

У схемі також зображений спосіб введення до складу молекули кінцевої функціональної групи, E-D-T. Незважаючи на вибраний шлях (Option або Option B), в кінці процесу проводять реакцію зв'язування для прикріплення кінцевої функціональної групи, E-D-T до 4- положення піридинової проміжної сполуки. На Схемі А спів- реактант зображено, як E-D-T-M<sup>1</sup>, де E-D-T-M<sup>1</sup> є такою ж самою функціональною групою, яка є бажаною у кінцевому продукті за виключенням того, що вона буде заміщена на метал (або металоїд), як-то магній, мідь, борний ефір / кислота тощо в потрібній точці приєднання до піридинової проміжної сполуки структури 3 або 7 (тобто до іншого реактанту). Кінцеві групи, що охоплюються Формулою I, тобто E-D-T або вже є відомими у цій галузі або їх можна отримати за допомогою способів, аналогічних відомим у цій галузі.

Реакція зв'язування може бути проведена за допомогою численних технічних прийомів. Наприклад, для отримання карбон-карбонового зв'язку можна застосувати реакцію Судзукі-Міяура. У такій реакції, M<sup>1</sup> буде існувати у вигляді борної кислоти / ефіру. Еквівалентні молярні кількості реактантів будуть взаємодіяти у розчиннику, як-то тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, вода, толуол або у їх суміші у присутності переходного металу - каталізатору, як-то вільного або зв'язаного зі смолою паладію або видів нікелю, разом з основою, як-то карбонат натрію, карбонат калію, фторид цезію, карбонат цезію тощо. Реакційна суміш може бути нагріта до досягнення адекватного перетворення або мікрохвильовим шляхом або за допомогою іншого прийняттого способу. По завершенні бажаний продукт може бути виділено, відновлено з реакції та додатково очищено за допомогою відомих у цій галузі способів. Аналогічним чином для досягнення цієї мети можна застосувати методологію Кастро-Стевенса чи Соногашіра-Хагінара. Функціональна група T буде належати до прийнятих видів кінцевого ацетилену, що вступає в реакцію у присутності солей міді, як-то йодиду міді. У такій реакції M<sup>1</sup> може бути присутнім у вигляді купратних видів, отриманих *in situ*. Еквівалентні молярні кількості реактантів будуть взаємодіяти у розчиннику, як-то тетрагідрофуран, 2- метилтетрагідрофуран, диметилформамід або у їх суміші у присутності переходного металу - каталізатору, як-то вільного або зв'язаного зі смолою паладію або видів нікелю, разом з прийнятною основою, як-то з прийнятною органічною основою, наприклад з N, N-діізопропілетиламіном. Реакційна суміш може бути нагріта до досягнення адекватного перетворення або мікрохвильовим шляхом або за допомогою іншого прийняттого способу. По

завершенні бажаний продукт може бути виділено, відновлено з реакції та додатково очищено за допомогою відомих у цій галузі способів.

Зображені вище схеми реакції отримання сполук Формули I мають виключно ілюстративний характер та, як буде зрозуміло фахівцям, їх можна модифікувати у залежності від конкретної сполуки, наявності реагентів тощо.

Сполуки винаходу можна застосувати у лікуванні або у запобіганні інфекційних розладів, особливо розладів, спричинених сприйнятливими та стійкими до багатьох ліків (MDR) грамнегативними бактеріями. Приклади таких грамнегативних бактерій охоплюють *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Achromobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., *Citrobacter diversus* (koseri), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus influenzae* (які виділяють та не виділяють β-лактамазу), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (в тому числі ті, що кодуєть β-лактамази розширеного спектру дії (далі у тексті позначені, як "ESBLs"), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* (які виділяють та не виділяють β-лактамазу), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Serratia marcescens*, *Treponema* spp., *Burkholderia cepacia*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp. та *Stenotrophomonas maltophilia*. Приклади інших грамнегативних організмів охоплюють членів родини Enterobacteriaceae, здатних до експресії ESBLs; KPCs (карбапенемаз бактерії *Klebsiella pneumoniae*), CTX-M (β-лактамаз типу CTX-M), всіх α-β-лактамаз (як-то, наприклад, NDM-1) та β-лактамаз типу AmpC, наприклад, тих, що наділяють стійкістю до наявних в даний час цефалоспоринів, цефаміцинів, карбапенемів та комбінацій β-лактам / β-лактамазних інгібіторів.

У більш специфічному втіленні, грамнегативні бактерії є вибраними з групи, що охоплює *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* та членів родин Enterobacteriaceae та *Pseudomonas*, здатних до експресії ESBLs, KPCs, CTX-M, всіх α-β-лактамаз (як-то, наприклад, NDM-1) та β-лактамаз типу AmpC, наприклад, тих, що наділяють стійкістю до наявних в даний час цефалоспоринів, цефаміцинів, карбапенемів та комбінацій β-лактам / β-лактамазних інгібіторів.

Приклади інфекцій, прийнятних для лікування сполуками Формули I охоплюють нозокоміальну пневмонію, інфекції сечовивідних шляхів, системні інфекції (бактеріємію та сепсис), інфекції шкіри та м'яких тканин, хірургічні інфекції, внутрішньочеревні інфекції, інфекції легень у пацієнтів з кістозним фіброзом, лікування пацієнтів, що страждають від інфекцій легень, ендокардиту, синдрому діабетичної стопи, остеомієліту та інфекцій центральної нервової системи.

На додачу, сполуки винаходу можна застосувати у лікуванні інфекцій шлунково-кишкового тракту людини (та інших ссавців), спричинених *Helicobacter pylori*. Знищення цих бактерій веде за собою поліпшення стану здоров'я, в тому числі зменшення диспепсичних явищ, зниження появи рецидивів виразкової хвороби та рецидивів кровотечі та знижує ризик виникнення раку шлунка тощо. Більш детальне обговорення щодо знищення бактерій *H. pylori* та його впливу на шлунково - кишкові захворювання можна знайти тут: [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com), Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3).

Для проявлення такої антибактеріальної активності, сполуки повинні бути застосовані у терапевтично ефективній кількості. Вираз "терапевтично ефективна кількість" застосовують для опису кількості сполуки, достатньої для лікування інфекції з розумним співвідношенням користі до ризику та прийнятної для будь-якого медичного лікування. Проте зрозуміло, що загальну добову дозу сполуки буде визначати практикуючий лікар в рамках здорового медичного судження. Певний терапевтично ефективний рівень дози для будь-якого окремого пацієнта буде залежати від численних та добре відомих у медицині факторів, що охоплюють розлади, що підлягають лікуванню, тяжкість захворювання, активність та властивості певної застосованої сполуки; вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать та дієту пацієнта; час та шлях введення, швидкість виведення певних застосованих сполук; тривалість лікування; а також від інших ліків, застосованих у комбінації або одночасно з застосуванням певної сполуки тощо.

Проте, в якості загальної рекомендації, загальна добова доза буде звичайно знаходитися у діапазоні від близько 0.1 мг/кг/добу до 5000 мг/кг/добу у вигляді одиничних або розділених форм

дозування. Звичайно дозування для людини знаходиться у діапазоні біля 10-3000 мг на добу у вигляді одиничних або багаторазових доз.

Для лікування інфекційного захворювання звичайно застосовують будь-який шлях введення сполуки винаходу, в тому числі пероральне, парентеральне, місцеве, ректальне, трансмукозальне та інтестинальне. Парентеральні введення охоплюють ін'єкції для отримання системного ефекту або ін'єкції безпосередньо у постраждалу ділянку. Прикладами видів парентерального введення є підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньошкірні, інтратекальні, внутрішньоочні, інтраназальні, інтравентрикулярні ін'єкції або способи вливань (інфузії). Види місцевого введення охоплюють лікування легко досяжних для місцевого застосування ділянок, як-то, наприклад, очей, вух, в тому числі лікування інфекцій зовнішнього та середнього вуха, піхви, відкритих ран шкіри, включаючи поверхню шкіри та підшкірні структури або нижній частини кишечника. Трансмукозальне введення охоплює введення за допомогою інгаляцій або назальних аерозолів.

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані для введення будь-яким способом для застосування в медицині людини або ветеринарії за аналогією з іншими біологічно активними агентами, як-то антибіотиками. Такі способи відомі в даній галузі та підсумовані нижче.

Композиція може бути отримана для введення будь-яким відомим у цій галузі шляхом, як-то підшкірним, пероральним, місцевим, парентеральним або шляхом інгаляції. Композиції можуть існувати у будь-якому відомому у цій галузі вигляді, в тому числі, але без обмеження, у вигляді таблеток, капсул, порошків, гранул, пастилок, кремів або рідких препаратів, як-то пероральні або стерильні парентеральні розчини або суспензії.

Препарати для місцевого застосування за даним винаходом можуть бути представлені у вигляді, наприклад, мазей, кремів чи лосьйонів, очних мазей / крапель та вушних крапель, просочених пов'язок та аерозолів та можуть містити відповідні традиційні добавки, як-то консерванти, розчинники, що сприяють проникненню лікарського засобу, пом'якшувальні речовини тощо. Такі композиції для місцевого застосування також можуть містити звичайні носії, як-то основи кремів та мазей, а також етанол або олеїловий спирт для примочок. Такі носії можуть складати, наприклад, від біля 1 % до 98 % вмісту препарату.

Таблетки та капсули для перорального введення можуть бути надані у формі одиничної дози та можуть містити звичайні наповнювачі, як-то зв'язувальні агенти, наприклад камедь, желатин, сорбіт, трагакант, полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; змащувальні речовини для таблетування, наприклад стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь або діоксид кремнію; дезінтегруючі агенти, наприклад картопляний крохмаль або прийнятні агенти змочування, як-то лаурилсульфат натрію. Таблетки можуть бути вкриті покриттям у відповідності зі способами, добре відомими у звичайній фармацевтичній практиці.

Рідкі препарати для перорального застосування можуть існувати у вигляді, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед застосуванням. Такі рідкі препарати можуть містити загальноприйнятні домішки, як-то агенти суспендування, наприклад сорбіт, метилцелюлозу, сироп глюкози, желатин, гідроксиетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію або гідровані їстівні жири, емульгатори, наприклад лецитин, моноолеат сорбіту або гуміарабік, неводні носії (що можуть включати харчові масла), наприклад мигдальне масло, жирні складні ефіри, як-то гліцерин, пропіленгліколь або етиловий спирт; консерванти, наприклад метил- або пропіл- р-гідроксибензоат або сорбінову кислоту та, при бажанні, звичайні смакові агенти або барвники.

Для парентерального введення, рідкі стандартні лікарські форми отримують шляхом застосування сполуки та стерильного транспортного засобу, типовим з яких є вода. Сполука, в залежності від такого транспортного засобу та застосованої концентрації, може бути або суспендованою або розчиненою у ньому або у іншому прийнятному розчиннику. Для отримання розчинів, сполука може бути розчинена у воді для ін'єкцій та стерилізована шляхом фільтрації перед розподіленням у відповідні флакони або ампули та запечатуванням. Переважним чином, у прийнятному транспортному засобі можуть бути розчинені різні відповідні агенти, як-то місцеві анестетики, консерванти та буферизуючі агенти. Для посилення стійкості, після розподілення по флаконам та вилучення води у вакуумі, композицію можна заморозити. Порошок у сухому ліофілізованому стані зберігають у запечатаних флаконах в комплекті з флаконами з водою для ін'єкцій, яку можна потім додати для відновлення рідини перед застосуванням. Суспензії для парентерального застосування отримують істотно однаковим чином за виключенням випадку, коли замість розчинення та стерилізації, що не може бути здійснена шляхом фільтрації, сполуку суспендують у транспортному засобі. Сполука може бути стерилізована шляхом дії оксиданту

(етиленоксиду) перед суспендуванням у стерильному носії. Переважним чином, для забезпечення рівномірного розподілу сполуки, до складу композиції включають поверхнево-активну речовину або агент змочування. В залежності від способу введення, вміст активного матеріалу у композиції може дорівнювати, наприклад, біля 0.1 % - 100 % за вагою. Якщо композиції містять дозовані одиниці, то кожна така одиниця буде містити, наприклад, біля 0.5-1000 мг активного інгредієнту. Дозування, що застосовують для лікування дорослої людини знаходиться у діапазоні, наприклад, біля 10-3000 мг на добу в залежності від шляху та частоти введення.

При бажанні, сполуки винаходу можуть бути застосовані у комбінації з одним або декількома додатковими антибактеріальними агентами ("додаткові активні агенти"). Таке застосування сполуки винаходу у комбінації з додатковим активним агентом може бути прийнятним для одночасного, роздільного або послідовного застосування.

Наведені нижче приклади та процедури додатково ілюструють та наводять зразки сполук заявленого винаходу та способів їх отримання. Треба розуміти, що вказані приклади та процедури жодним чином не обмежують обсяг заявленого винаходу. Молекули з одиничним хіральним центром, якщо не вказано іншого, існують в наступних прикладах у вигляді рацемічної суміші. Молекули з двома або більше хіральними центрами, якщо не вказано іншого, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери / діастереомери можуть бути отримані способами, відомими фахівцям у даній галузі.

Приклади.

Головним чином, експерименти проводили у інертній атмосфері (азот або аргон), зокрема у випадках застосування реагентів або проміжних сполук, чутливих до кисню або вологості. Наявні у продажу розчинники та реагенти головним чином застосовували без додаткового очищення, в том числі, у разі необхідності, безводні розчинники (головним чином, продукти Sure-Seal™ від Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Дані мас-спектрометрії отримували або за допомогою рідкісної хромато – мас спектрометрії (PX-MC; LCMS) або хімічної іонізації під атмосферним тиском (APCI). Дані хімічних зсувів для ядерного хімічного резонансу (ЯМР; NMR) наведені у вигляді кількості частин на мільйон (ppm, δ) з посиланням на залишкові піки застосованих мічених дейтерієм розчинників. Температури плавлення наведені без урахування поправок. Мас-спектри низької роздільної здатності (LRMS) були отримані або шляхом застосування хімічної іонізації (амоній) за допомогою приладу Hewlett Packard 5989@ або за допомогою платформи для дослідження хімічної іонізації під атмосферним тиском (APCI) Fisons (або Micro Mass) з застосуванням 50/50 суміші ацетонітрилу/води з 0.1 % мурашиною кислотою у якості іонізуючого агента. Температура навколишнього середовища дорівнювала 20-25 °C.

Умови реакцій процесів синтезу (тривалість реакції та температура), на які зроблені посилання, у інших прикладах можуть відрізнятися. Головним чином, реакції супроводжувалися тонкошаровою хроматографією або мас-спектрометрією та отримані результати при необхідності піддавали додатковій обробці. Результати очищення можуть варіювати між експериментами та головним чином, розчинники та співвідношення розчинників, застосовані для елюентів / градієнтів обирали для забезпечення прийнятних значень  $R_s$  або часу утримування.

Абревіатури, застосовані у обговоренні вище та у наведених нижче Прикладах мають наступні значення. Якщо скорочення не визначено, то воно має своє загальноприйнятне розуміння.

Ac	=	ацетат
ACN	=	ацетонітрил
AC <sub>2</sub> O	=	оцтовий ангідрид
APCI	=	хімічна іонізація під атмосферним тиском
Aq.	=	водний
9-BBN	=	9-борабіцикло [3.3.1]нонан
bd	=	широкий дублет
bm	=	широкий мультиплет
bs; br. S.	=	широкий синглет
BOC	=	терт- бутоксикарбоніл
°C	=	градусів Цельсію
CBZ	=	бензилоксикарбоніл
CDI	=	1,1'-карбонілдіімідазол
CDMT	=	2-хлоро-4,6-диметокси -1,3,5-тріазин

cm	=	сантиметр
d	=	дублет
DCC	=	1,3-дициклогексилкарбодіїмід
D CM	=	дихлорметан
dd	=	дублет дублетів
ddd	=	дублет дублетів дублетів
DIAD	=	діізопропілазодикарбоксилат
DME	=	диметиловий ефір
DMF	=	диметилформамід
DMA	=	диметилацетамід
DMAP	=	4- диметиламінопіридин
DMSO	=	диметилсульфоксид
dq	=	дублет квартетів
dt	=	дублет триплетів
EDCI	=	1- етил -3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід
Ee	=	енантіомерний надлишок
eq.	=	еквівалент
EtO	=	етокси
Et <sub>2</sub> O	=	діетиловий ефір
EtOAc	=	етилацетат
g	=	грам
G CM S	=	газова хромато – мас спектрометрія
h	=	годин
<sup>1</sup> H	=	протон
HATU	=	(2-(7-аза-1H-бензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторофосфат)
HCl	=	соляна кислота
H <sub>2</sub> N-OTHP	=	O-тетрагідро-2H-піран-2-іл-гідроксиамін
HOBT	=	гідроксибензотріазол
HPLC	=	високоєфективна рідинна хроматографія
Гц	=	герц
IPA	=	ізопропанол
J	=	константа взаємодії
KOAc	=	ацетат калію
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	=	фосфат калію
L	=	літр
LCMS	=	рідкісна хромато – мас спектрометрія
LDA	=	іізопропіламід літію
LG	=	група, що заміщується
LiHMDS	=	гексаметилдисилазид літію / біс(триметилсиліл)амід літію
m	=	мультиплет
M	=	молярна концентрація
M%	=	мольний відсоток
max	=	максимум
mCPBA	=	мета-хлоропербензойна кислота
MeOH	=	метанол
meq	=	міліеквівалент
MeTHF	=	2- метилтетрагідрофуран
mg	=	міліграм
MgSO <sub>4</sub>	=	сульфат магнію
мГц	=	мегагерц
хв.	=	хвилин
mL	=	мілілітр
mM	=	міліметр
mMol	=	мілімоль
MS	=	мас-спектрометрія
MTBE	=	метил- трет- бутиловий ефір
m/z	=	співвідношення маси \ заряду
N	=	нормальність
NaHCO <sub>3</sub>	=	бікарбонат натрію

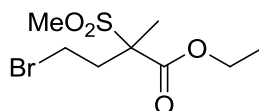
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	=	сульфат натрію
NH <sub>4</sub> Cl	=	хлорид амонію
NMM	=	N- метилморфолін
NMP	=	1- метил -2-піролідон
NMR	=	ядерний магнітний резонанс
Pd	=	паладій
Pd EnCat™	=	ацетат паладію та BINAP, мікроінкапсульований у полісечовинній матриці (0.39 мМ / г). Pd- завантаження BINAP 0.25, Pd 1.0
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	=	комплекс біс (дифенілфосфіно) фероценпаладію(II) хлориду з дихлорметаном
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	=	тетракис (трифенілфосфін)паладій(0)
ppt	=	осад
p-TLC	=	препаративна тонкошарова хроматографія
PyBop	=	бензотріазол-1-іл-окси-триспіролідинофосфон-гексафторо фосфат
q	=	квартет
R <sub>f</sub>	=	коефіцієнт утримання
rt	=	кімнатна температура
s	=	синглет
sat.	=	насичений
t або tr	=	триплет
TBAB	=	бромід тетрабутиламонію
TBS	=	трет- бутил-диметилсиліл
TFA	=	трифторооцтова кислота
THF	=	тетрагідрофуран
THP	=	тетрагідропіраніл
TLC	=	тонкошарова хроматографія
TMS	=	триметилсиліл
TPP	=	триметилфосфін
TPPO	=	триметилфосфін оксид
μL	=	мікролітр

Етап отримання початкових матеріалів.

Отримання 1.

Синтез базового зразка 1 (Template 1; T1):

5 Етил 4-бromo-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат та окремі енантіомери (R) та (S).



Етап А) Етил 2-(метилсульфоніл) пропаноат:

10 Метансульфонат натрію (103 г, 937 мМ) об'єднали з етил 2-хлоропропіонатом (109 г, 892 мМ) у етанолі (350 мл) у 500 мл круглодонній односторонній колбі. Реакцію проводили при температурі 77 °С протягом 20 год. та потім реакційну суміш залишили охолоджуватися до кімнатної температури. Тверду фазу відокремили шляхом фільтрації через целіт та матеріал фільтру промили етанолом. Об'єднані фільтрати концентрували in vacuo. Потім неочищений

15 продукт суспендували у діетиловому ефірі (250 мл) та тверду фазу відокремили шляхом фільтрації, після чого фільтрат концентрували in vacuo з отриманням зазначеної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (51 г., 73 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.32 (t, J=7.05 Гц, 3 H) 1.67 (d, J=7.47 Гц, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.83-3.92 (m, 1 H) 4.18-4.37 (m, 2 H).

Етап В) Етил 4-бromo-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутаноат:

20 Гідрид натрію (60 % дисперсія у мінеральній оліві, 2.33 г., 58.3 мМ) промили гексаном (2 × 10 мл) у 100 мл круглодонній колбі з двома горловинами у азотному середовищі з наступним суспендуванням у DMF (30 мл). До суспензії додали по краплям етил 2-(метилсульфоніл) пропаноат (10.0 г, 55.49 мМ) у DMF (10 мл), потім суміш перемішували 30 хв. при кімнатній температурі, охолодили до 0 °С та додали по краплям 1,2- дибромоетан (5.17 мл, 58.8). Суміш

25 залишили нагріватися на ніч до кімнатної температури з перемішуванням. Потім реакцію у суміші зупинили насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) та провели екстрагування з діетиловим ефіром (4 × 50 мл). Об'єднані органічні сполуки промили 50 % насиченим хлоридом натрію (4 × 50 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), та концентрували in vacuo.

Неочищений матеріал очистили за допомогою хроматографії з силікагелем (350 г., 230-400 мкм) та елюювали розчином EtOAc у гексані (10-20 %) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (7.9 г, 50 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.33 (t, J=7.05 Гц, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 2.49-2.59 (m, 1 H) 2.78 (ddd, J=13.89, 10.16, 6.64 Гц, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.33-3.41 (m, 1 H) 3.46-3.54 (m, 1 H) 4.22-4.37 (m, 2 H).

Етап С) Хіральне розділення етил 4-бромо-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату.

Неочищений етил 4-бромо-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат (1.82 кг) очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці LP-600 з толуолом у якості елюенту з отриманням чистого етил 4-бромо-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (1.63 кг). Очищений матеріал розчинили у етанолі (75 г/л) та розділили шляхом хіральної колоночної хроматографії на мікрокапілярній колонці MCC-2 (умови перелічені у Таблиці 1) з отриманням енантіомеру #1 (738.4 г., час утримування = 4.719 хв.,  $[\alpha]_{589}^{20} = +14.1^\circ$ ) з енантіомерним надлишком у 99 % та енантіомеру #2 (763.8 г, час утримування  $t_r=4.040$  хв.) з енантіомерним надлишком у 95 %. Чистоту енантіомерів визначали за допомогою хіральної ВЕРХ-хроматографії, 4.6  $\times$  250 мм колонка Chiralpak AD, 10 мкм, довжина хвилі 215 нм, мобільна фаза: етанол, ізократичне елювання зі швидкістю 1 мл/хв. при температурі навколишнього середовища.

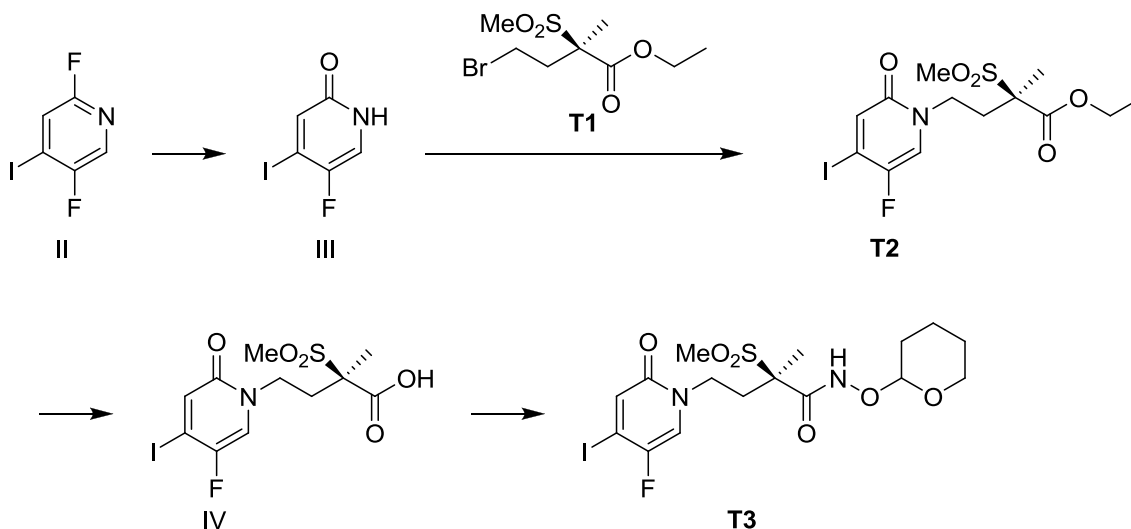
Таблиця 1

Нерухома фаза	Chiralpak AD AD, 20 $\mu$
розмір колонки / температура	5 $\times$ 10 см /30 $^\circ\text{C}$
рухома фаза	100 % етанол
концентрація завантаження	75 г/л у рухом фаз
швидкість завантаження	4.0 мл / хв.
швидкість елюенту	90.5 мл / хв.
швидкість очищеного продукту	35.6 мл / хв.
швидкість екстрагування	58.9 мл / хв.
швидкість переробки	262 мл / хв.
період часу	1.0 хв.

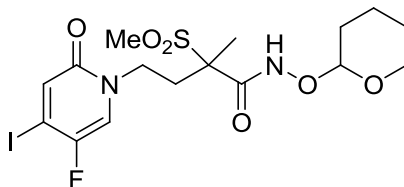
Було визначено, що енантіомер #1 являє собою базовий зразок 1 (T1), тобто етил (2R)-4-бромо-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Отримання 2.

На Схемі В зображено отримання етил(2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (T2) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (T3) та відповідних рацемічних та діастереомерних сумішей етил 4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (T4) та 4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (T5).



Синтез базового зразка 3 (Т3): (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2- метил -2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.



5

Етап А) Сполука III: 5-фторо-4-йодопіридин-2(1H)-один.

Концентровану HCl (50 мл) додали до суміші 2,5-дифторо-4-йодопіридину (2.0 г., 8.3 мМ) у 1,4-діоксані (350 мл) та воді (100 мл). Суміш нагріли до конденсації та інкубували з цією температурою та струшуванням протягом ночі. Потім реакційну суміш піддали концентрації до сухого стану та залишок розтерли у воді (20 мл). Тверду фракцію зібрали за допомогою фільтрації та промили водою (2 × 30 мл) та гексаном (3 × 30 мл), після чого її висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1.0 г., 50 %). MS (LCMS) m/z 240.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.02 (d, J=5.07 Гц, 1 H) 7.68 (d, J=2.34 Гц, 1 H) 11.50 (br. s., 1 H).

Етап В) Базовий зразок 2 (Т2): Етил(2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Карбонат цезію (1.77 г., 5.44 мМ) додали до суспензії 5-фторо-4-йодопіридин-2(1H)-один (1.00 г., 4.2 мМ) та етил (2R)-4-бromo-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (1.56 г., 5.44 мМ) у безводному THF (45 мл). Реакційну суміш нагріли до 70 °C та інкубували її з перемішуванням протягом ночі з цією температурою. Реакцію згасили водою (100 мл) та екстрагували з EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні сполуки промили розсолон (100 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці Varian SF15-24g та елюювали EtOAc у n-гептані (30-80 %) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтого залишку (691 мг, 37 %). MS (LCMS) m/z 446.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ -d) δ ppm 1.36 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 2.37-2.57 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.83-4.02 (m, 1 H) 4.16-4.37 (m, 3 H) 7.15 (d, 1 H) 7.20 (d, J=3.32 Гц, 1 H).

Етап С) Сполука IV: (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

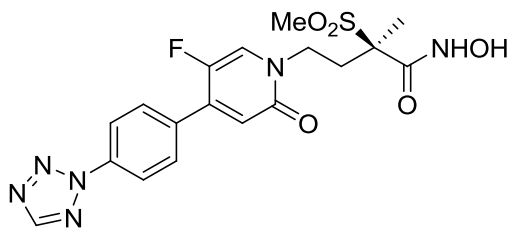
Гідроксид калію (669 мг, 7.7 мМ) додали до розчину етил (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (691 мг, 1.55 мМ) у 2-метилтетрагідрофурані з водою (2:1 22.5 мл) та розчин перемішували протягом 2 год. при 70 °C. Реакційну суміш розвели 1 N водним розчином NaOH (50 мл). Органічні сполуки відокремили, водний шар промили EtOAc (2 × 50 мл) та підкислили pH до 3 за допомогою 3 M водного розчину HCl. Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 60 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовто-білої твердої речовини (290 мг, 44.8 %). MS (LCMS) m/z 418.0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.53 (s, 3 H) 2.08-2.20 (m, 1 H) 2.36-2.48 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.79-4.02 (m, 2 H) 7.03 (d, J=6.05 Гц, 1 H) 7.96 (d, J=4.29 Гц, 1 H) 13.82 (br. s., 1 H).

Етап D) Базовий зразок 3 (Т3): (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил -2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

N- метилморфолін (120 мкл, 1.1 мМ) додали до розчину CDMT (178 мг, 1.01 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанової кислоти (280 мг, 0.762 мМ) у 2-метилтетрагідрофурані (7.60 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Далі до реакційної суміші додали THP- гідроксиламін (117 мг, 1.00 мМ) та реакційну суміш знов перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію згасили водою (50 мл) та водний шар екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні сполуки промили розсолон (50 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (399.8 мг) MS (LCMS) 515.0 (M-1).

Приклад 1

(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.



Етап А) 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл) феніл] -2Н-тетразол.

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (70.2 мг, 0.10 mM) додали до суспензії 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксобо́ролану (291 мг, 1.15 mM), 2-(4-бромфеніл)-2Н-тетразолу (215 мг, 0.96 mM) та ацетату калію (191 мг, 1.91 mM) у 1,4-діоксані (4.78 мл). Отриману суспензію нагріли до 80 °С та інкубували з перемішуванням протягом ночі з цією ж температурою. Далі реакційну суміш охолодили, відфільтрували через целіт та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з 40г силікагелю на колонці Rediser та елюювали його за допомогою EtOAc у n-гептані (0-50 %) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (258 мг, 99 %). MS (LCMS) m/z 273.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.36 (s, 12 H) 7.66-7.73 (m, 2 H) 7.96-8.02 (m, 2 H) 9.01 (s, 1 H).

Етап В) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2Н-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2Н)-іл}-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанамід.

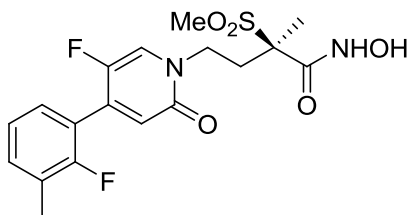
Pd EnCat™ (317 мг, 0.10 mM) додали до суміші карбонату калію (393 мг, 2.84 mM), 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл) феніл] -2Н-тетразолу (258.4 мг, 0.95 mM), та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанаміду (490 мг, 0.95 mM), ТЗ, у розчині 1,4-діоксану з водою (4:1, 10 мл). Реакційну суміш нагріли до 80 °С та інкубували з перемішуванням протягом ночі з цією температурою. Потім реакційну суміш відфільтрували через целіт, та матеріал фільтру промили метанолом (250 мл). Об'єднані фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску та отриманий неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням у якості елюенту EtOAc у n-гептані (20-100 %) та метанолу у EtOAc (0-10 %) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (500 мг, 98 %). MS (LCMS) m/z 534.4 (M-1). 0

Етап С) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2Н-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2Н)-іл}-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Соляну кислоту (4.0 M у 1,4-діоксані, 1.7 мл, 6.63 mM) додали до розчину (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2Н-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2Н)-іл}-2-метил-2-метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанаміду (500 мг, 0.94 mM) у суміші дихлорметан: метанол (5:1, 6 мл) при кімнатній температурі. Далі реакційну суміш перемішували протягом 1 год., після чого концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням осаду, який потім розтирали протягом ночі у суміші діетилового ефіру з пентаном (1:1). Тверду фракцію зібрали за допомогою фільтрації та висушили в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної сполуки у вигляді твердої речовини (340 мг, 76 %). MS (LCMS) m/z 451.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.56 (s, 3 H) 2.09-2.21 (m, 1 H) 2.42-2.45 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.78 (m, J=11.80, 11.80, 5.20 Гц, 1 H) 3.97-4.10 (m, 1 H) 6.63 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.84 (dd, J=8.68, 1.66 Гц, 2 H) 8.00-8.15 (m, 3 H) 10.16 (s, 1 H) 11.08 (br. s., 1 H).

Приклад 2

(2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (470 мг, 48.7 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2-фторо-3-метилфеніл)борної кислоти (388 мг, 2.52 mM) за допомогою процедури, аналогічної тій, що

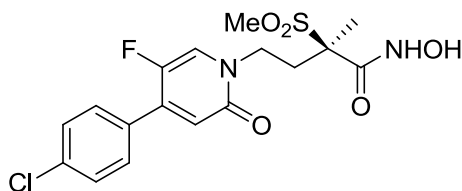
описана для (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 499 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.49-1.57 (m, 3 H) 1.59 (d, J=3.71 Гц, 3 H) 1.64-1.74 (m, 3 H) 2.16-2.26 (m, 1 H) 2.27-2.31 (m, 3 H) 3.10 (d, J=5.66 Гц, 3 H) 3.31 (s, 1 H) 3.47-3.55 (m, 1 H) 3.72-3.88 (m, 1 H) 3.90 (s, 1 H) 3.99-4.15 (m, 2 H) 4.94-4.99 (m, 1 H) 6.47 (d, J=7.22 Гц, 1 H) 7.20-7.26 (m, 1 H) 7.26-7.32 (m, 1 H) 7.40-7.47 (m, 1 H) 8.01 (dd, J=11.90, 5.85 Гц, 1H) 11.52 (d, J=3.51 Гц, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (185 мг, 46.6 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (477 мг, 0.957 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 1, Етап С. MS (LCMS) m/z 415 (M+1) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.13 (ddd, J=13.03, 11.07, 4.78 Гц, 1 H) 2.40-2.45 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.76 (td, J=11.81, 5.07 Гц, 1 H) 4.02 (td, J=11.85, 5.17 Гц, 1 H) 6.53 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.45-7.64 (m, 4 H) 8.02 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.11 - 9.26 (m, 1 H) 11.00 – 11.13 (m, 1 H).

Приклад 3

(2R)-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід

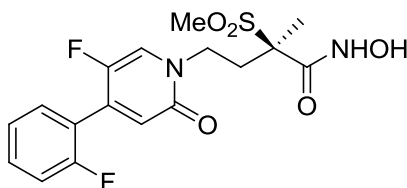
Зазначену сполуку (870 мг, 59.8 %) отримали у вигляді твердої речовини з (4-хлорфеніл)борної кислоти (610 мг, 4.36 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, етап В. MS (LCMS) m/z 502 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17-1.28 (m, 2 H) 1.45-1.53 (m, 3 H) 1.56 (d, J=3.71 Гц, 3 H) 1.60-1.72 (m, 3 H) 2.08-2.23 (m, 1 H) 3.07 (d, J=6.44 Гц, 3 H) 3.48 (d, J=11.12 Гц, 1 H) 3.67-3.85 (m, 1 H) 3.96-4.12 (m, 2 H) 4.88-4.97 (m, 1 H) 6.53 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.50-7.62 (m, 3 H) 8.00 (dd, J=13.07, 6.63 Гц, 1 H) 11.50 (s, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (340 мг, 47.0 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамідом (870 мг, 1.74 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 1, Етап С. MS (LCMS) m/z 417 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.13 (ddd, J=13.12, 11.27, 5.07 Гц, 1 H) 2.37-2.45 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.76 (td, J=11.90, 5.07 Гц, 1 H) 3.93-4.12 (m, 1 H) 6.53 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.49-7.66 (m, 4 H) 8.02 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 10.95-11.17 (m, 1 H).

Приклад 4.

(2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

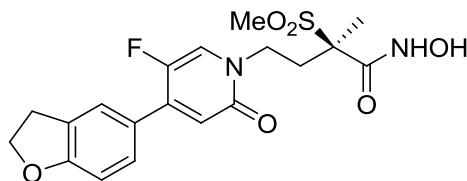
Зазначену сполуку (230 мг, 81.7 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2-фторофеніл)борної кислоти (122 мг, 0.871 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 485 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.21-1.28 (m, 2 H) 1.48-1.56 (m, 3 H) 1.58 (d, J=3.71 Гц, 3 H) 1.63-1.74 (m, 3 H) 2.15-2.26 (m, 1 H) 3.10 (d, J=5.66 Гц, 3 H) 3.34 (br. s., 1 H) 3.51 (d, J=10.73 Гц, 1 H) 3.71-3.88 (m, 1 H) 3.99-4.15 (m, 2 H) 4.94-4.99 (m, 1 H) 6.50 (d, J=7.02 Гц, 1 H) 7.31-7.40 (m, 2 H) 7.46-7.53 (m, 1 H) 7.56 (m, J=7.76, 7.76, 5.56, 1.76 Гц, 1 H) 8.01 (dd, J=11.90, 5.85 Гц, 1 H) 11.51 (d, J=3.32 Гц, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (68 мг, 36.0 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (230 мг, 0.475 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 1, Етап С. MS (LCMS) m/z 401 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.18 (td, J=12.15, 4.98 Гц, 1 H) 2.47 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.79 (td, J=11.85, 5.17 Гц, 1 H) 4.07 (td, J=11.81, 4.68 Гц, 1 H) 6.50 (d, J=7.02 Гц, 1 H) 7.30-7.44 (m, 2 H) 7.46-7.64 (m, 2 H) 8.04 (d, J=6.05 Гц, 1 H) 9.20-9.32 (m, 1 H) 10.99-11.17 (m, 1 H).

Приклад 5.

(2R)-4-[4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

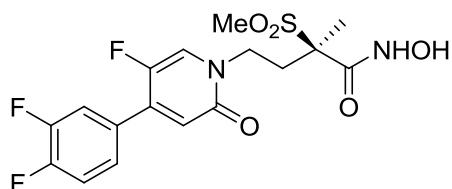
Зазначену сполуку (198 мг, 61.0 %) отримали у вигляді твердої речовини з 2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл борної кислоти (153 мг, 0.871 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 509 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46-1.56 (m, 2 H) 1.58 (d, J=4.10 Гц, 3 H) 1.63-1.76 (m, 3 H) 2.12-2.27 (m, 1 H) 2.40-2.48 (m, 1 H) 3.10 (d, J=6.05 Гц, 3 H) 3.23 (t, J=8.78 Гц, 2 H) 3.35 (br. s., 1 H) 3.51 (d, J=12.10 Гц, 1 H) 3.67-3.88 (m, 1 H) 3.98-4.15 (m, 2 H) 4.59 (t, J=8.78 Гц, 2 H) 4.96 (d, J=2.73 Гц, 1 H) 6.46 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 6.81-6.92 (m, 1 H) 7.28-7.39 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.96 (dd, J=12.78, 6.73 Гц, 1 H) 11.55 (s, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (165 мг, 53.0 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (198 мг, 0.389 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 1, Етап С. MS (LCMS) m/z 425 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.16 (dd, J=5.56, 1.07 Гц, 1 H) 2.36-2.49 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.23 (t, J=8.59 Гц, 2 H) 3.66-3.86 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=6.15, 0.88 Гц, 1 H) 4.59 (t, J=8.78 Гц, 2 H) 6.45 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 6.87 (d, J=8.39 Гц, 1 H) 7.34 (dd, J=8.20, 1.95 Гц, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.98 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 9.15-9.31 (m, 1 H) 11.01-11.19 (m, 1 H).

Приклад 6.

(2R)-4-[4-(3,4-дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



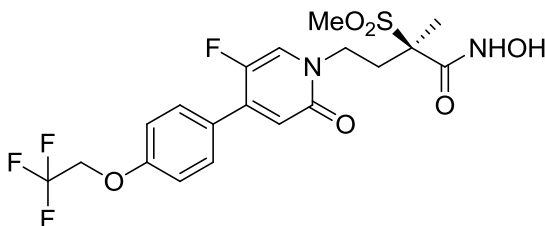
Етап А) (2R)-4-[4-(3,4-дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (760 мг, 52.1 %) отримали у вигляді твердої речовини з (3,4-дифторфеніл)борної кислоти (596 мг, 3.78 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 503 (M+1).

Етап В) (2R)-4-[4-(3,4-дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (350 мг, 55.0 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[4-(3,4-дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (760 мг, 1.51 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 1, етап С. MS (LCMS) m/z 419 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.06 – 2.25 (m, 1 H) 2.38 – 2.48 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.68 – 3.87 (m, 1 H) 3.96 – 4.18 (m, 1 H) 6.60 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.37 – 7.52 (m, 1 H) 7.52 – 7.65 (m, 1 H) 7.65 – 7.84 (m, 1 H) 8.06 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.13 – 9.39 (m, 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Приклад 7.  
(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2,2,2-трифтороетокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



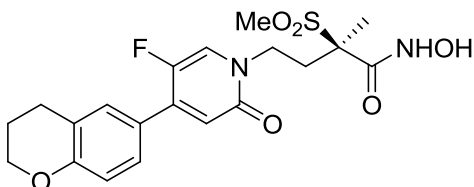
Етап А) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2,2,2-трифтороетокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (860 мг, 78.6 %) отримали у вигляді твердої речовини з [4-(2,2,2-трифтороетокси)феніл]борної кислоти (554 мг, 2.52 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 565 (M+1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2,2,2-трифтороетокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (310 мг, 42.3 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2,2,2-трифтороетокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (860 мг, 1.52 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 1, Етап С. MS (LCMS) m/z 419 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.06-2.22 (m, 1 H) 2.37-2.45 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.74 (td, J=11.76, 4.98 Гц, 1 H) 3.93-4.10 (m, 1 H) 4.81 (q, J=8.98 Гц, 2 H) 6.49 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.16 (d, J=8.98 Гц, 2 H) 7.49-7.62 (m, 2 H) 7.98 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.21 (br. s., 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Приклад 8.  
(2R)-4-[4-(3,4-дигідро-2H-хромен-6-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[4-(3,4-дигідро-2H-хромен-6-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

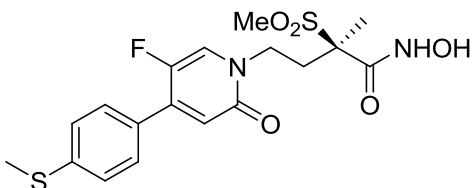
Зазначену сполуку (500 мг, 82.3 %) отримали у вигляді твердої речовини з 3,4-дигідро-2H-хромен-6-іл борної кислоти (228 мг, 1.28 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 523 (M+1).

Етап В) (2R)-4-[4-(3,4-дигідро-2H-хромен-6-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (240 мг, 57.1 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[4-(3,4-дигідро-2H-хромен-6-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (500 мг, 0.957 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 1, Етап С. MS (LCMS) m/z 439 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.52 (s, 3 H) 1.83-1.97 (m, 2 H) 2.12 (ddd, J=13.03, 11.27, 5.17 Гц, 1 H) 2.34-2.44 (m, 1 H) 2.75 (t, J=6.34 Гц, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.71 (td, J=11.76, 5.17 Гц, 1 H) 3.92-4.07 (m, 1 H) 4.08-4.20 (m, 2 H) 6.42 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 6.79 (d, J=8.39 Гц, 1 H) 7.20-7.32 (m, 2 H) 7.94 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 9.20 (br. s., 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Приклад 9.

(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) Етил(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

1,4-діоксан (10 мл) та 3 М водний розчин K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.12 мл, 3.3 мМ) додали до колби з [4-(метилтіо)феніл]борною кислотою (0.283 г., 1.68 мМ), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82 мг, 0.112 мМ) та етил(2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноатом, Т2, (500 мг, 1.12 мМ) попередньо продути азотом. Реакційну суміш нагріли до 60 °С та перемішували при цій температурі протягом 1 год. Далі реакційну суміш розвели EtOAc та промили водою. Органічну фракцію висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (40 г) з застосуванням EtOAc у n-гептані (0-100 %) у якості елюенту та отриманням зазначеної сполуки у вигляді смоли (492 мг, 99 %). MS (LCMS) m/z 442.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.17-1.27 (m, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 2.38-2.61 (m, 5 H) 3.09 (s, 3 H) 3.88-4.02 (m, 1 H) 4.17-4.32 (m, 3 H) 6.57 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.21-7.34 (m, 3 H) 7.37-7.48 (m, 2 H).

Етап В) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Моногідрат гідроксиду літію (165 мг, 6.68 мМ) додали до розчину етил (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (0.492 г., 1.12 мМ) у суміші THF: вода (1:1, 14 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., після чого її підкислили шляхом додавання 4 М водного розчину HCl з отриманням осаду. Тверду фракцію зібрали за допомогою фільтрації та висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді твердої речовини (339 мг, 73 %). MS (LCMS) m/z 414.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.17 (ddd, J=13.42, 10.00, 5.07 Гц, 1 H) 2.41-2.45 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H) 3.78-4.15 (m, 2 H) 6.46 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.28-7.39 (m, 2 H) 7.43-7.55 (m, 2 H) 8.01 (d, J=6.83 Гц, 1 H).

Етап С) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо) феніл] -2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил -2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

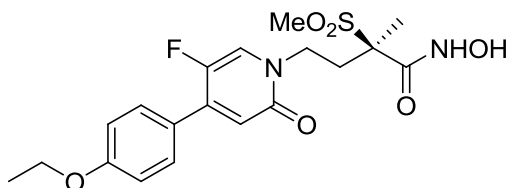
N, N-діізопропілетиламін (450 мкл, 2.45 мМ), O-(тетрагідро-2H-піран-2-іл) гідроксиламін (192 мг, 1.64 мМ) та HATU (447 мг, 1.23 мМ) додали до розчину (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (339 мг, 0.82 мМ) у DMF (10 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., після чого її розвели EtOAc та промили розсолем. Органічну фракцію висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений залишок очистили шляхом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (40 г) з застосуванням EtOAc у n-гептані (0-100 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки (420 мг, 100 %). MS (LCMS) m/z 511.4 (M-1).

Етап D) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Водний розчин HCl (4 M, 3 мл) додали до розчину 2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід(437 мг, 0.852 мМ) у THF (10 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого піддали концентруванню та кілька раз довели до азеотропного стану з EtOAc та n-гептаном до отримання зазначеної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (233 мг, 64 %). MS (LCMS) m/z 429.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.69 (s, 3 H) 2.37 (ddd, J=13.51, 10.59, 5.17 Гц, 1 H) 2.51 (s, 3 H) 2.57-2.74 (m, 1 H) 2.82 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 3.97 (ddd, J=13.12, 10.59, 5.56 Гц, 1 H) 4.27 (ddd, J=13.03, 10.49, 5.17 Гц, 1 H) 6.68 (d, J=7.22 Гц, 1 H) 7.25-7.40 (m, 2 H) 7.47-7.59 (m, 2 H) 7.90 (d, J=6.05 Гц, 1 H).

Приклад 10.

(2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) Етил (2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Зазначену сполуку (320 мг, 64 %) отримали у вигляді смоли з (4-етоксифеніл)борної кислоти (280 мг, 1.68 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для етил(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, Приклад 9, Етап А. MS (LCMS) m/z 440.3 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.12 Гц, 3 H) 1.40 (t, J=7.02 Гц, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 2.36-2.61 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.85-3.98 (m, 1 H) 4.07 (dd, J=14.93, 7.12 Гц, 2 H) 4.25 (m, 3 H) 6.51-6.58 (m, 1 H) 6.93 (d, J=8.98 Гц, 3 H) 7.22-7.31 (m, 1 H) 7.44 (d, J=7.02 Гц, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Гідроксид літію (108 мг, 4.37 мМ) додали до розчину етил (2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (320 мг, 0.728 мМ) у суміші тетрагідрофурану з водою (1:1, 20 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до повного розчинення. Реакційну суміш підкислили 4 M водним розчином HCl та екстрагували з EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню з отриманням зазначеної сполуки у вигляді твердої речовини (220 мг, 73 %). MS (LCMS) m/z 412.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.26-1.40 (m, 3 H) 1.54 (s, 3 H) 2.07-2.26 (m, 1 H) 2.43 (d, J=6.24 Гц, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 3.83-4.15 (m, 4 H) 6.42 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 6.93-7.07 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=8.68, 1.85 Гц, 2 H) 7.97 (d, J=6.83 Гц, 1 H).

Етап С) (2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

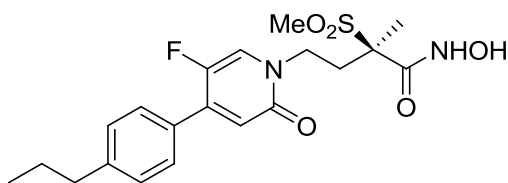
Зазначену сполуку (273 мг, 100 %) отримали з (2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (220 мг, 0.535 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 9, Етап С. MS (LCMS) m/z 509.4 (M+1).

Етап D) (2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (205 мг, 83 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N- (тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (297 мг, 0.582 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 9, Етап D. MS (LCMS) m/z 427.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.40 (t, J=6.93 Гц, 3 H) 1.69 (s, 3 H) 2.28-2.42 (m, 1 H) 2.54-2.69 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.86-3.99 (m, 1 H) 4.09 (q, J=7.02 Гц, 2 H) 4.18-4.32 (m, 1 H) 6.60 (d, J=7.42 Гц, 1 H) 7.01 (d, J=8.98 Гц, 2 H) 7.54 (dd, J=8.78, 1.56 Гц, 2 H) 7.82 (d, J=6.24 Гц, 1 H).

Приклад 11

(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-пропілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап A) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-пропілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

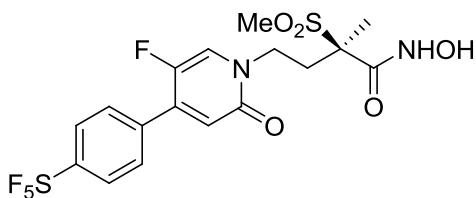
Зазначену сполуку (75.5 мг, 21 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (360 мг, 0.697 мМ) та (4-пропілфеніл)борної кислоти (171 мг, 1.04 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для етил(2R)-4-[5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, Приклад 9, Етап A. MS (LCMS) m/z 507.4(M-1).

Етап B) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-пропілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (58 мг, 94 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-пропілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (75 мг, 0.15 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 9, Етап D. MS (LCMS) m/z 425.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, МЕТАНОЛ -d<sub>4</sub>) δ ppm 0.89-1.00 (m, 3 H) 1.57-1.76 (m, 5 H) 2.29-2.45 (m, 1 H) 2.55-2.69 (m, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 3.86-4.04 (m, 1 H) 4.17-4.34 (m, 1 H) 6.63 (d, J=7.02 Гц, 1 H) 7.31 (d, J=8.00 Гц, 2 H) 7.44-7.55 (m, 2 H) 7.85 (d, J=5.85 Гц, 1 H).

Приклад 12.

(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(пентафторо-6л-сульфаніл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап A) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(пентафторо-6л-сульфаніл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

1,4-діоксан додали до 1-бромо-4-(пентафторо-6л-сульфаніл)бензену (500 мг, 1.77 мМ), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксобо́ролану (628 мг, 2.47 мМ), ацетату калію (347 мг, 3.53 мМ) та Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130 мг, 0.177 мМ). Суміш нагріли до 80 °C та перемішували при цій температурі протягом 3 год., після чого до неї додали (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід, ТЗ, (456 мг, 0.883 мМ) та водний розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 N, 1.77 мл, 3.53 мМ) та реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш розвели EtOAc та промили розсоллом. Органічну фракцію висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений залишок очистили

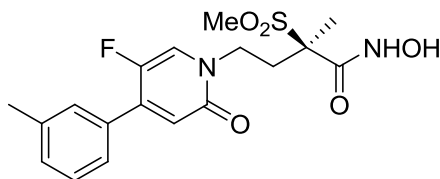
за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (40г) з застосуванням EtOAc у н-гептані (0-100 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки (205 мг, 39.2 %). MS(LCMS) m/z 591.4 (M-1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(пентафторо-6λ-сульфаніл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Водний розчин HCl (1.0 M) додали до розчину (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(пентафторо-6λ-сульфаніл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (81мг, 0.14мМ) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі з наступним концентруванням in vacuo з отриманням зазначеної сполуки у вигляді твердої речовини (70мг, 100 %). MS(LCMS) m/z 509.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.06-2.26 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.70-3.89 (m, 1 H) 3.97-4.14 (m, 1 H) 6.64 (d, J=7.41 Гц, 1 H) 7.81 (d, 2 H) 8.04 (d, J=8.78 Гц, 2 H) 8.11 (d, J=6.44 Гц, 1 H).

Приклад 13

(2R)-4-[5-фторо-4-(3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

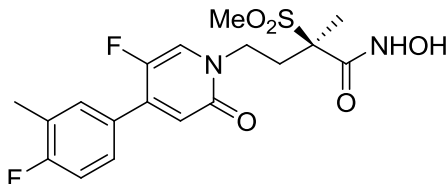
Зазначену сполуку (510 мг, 55 %) отримали у вигляді смоли з (3-метилфеніл)борної кислоти (384 мг, 2.82 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 479.4 (M-1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (255 мг, 61 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (510 мг, 1.06 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 9, Етап D. MS (LCMS) m/z 397.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.70 (s, 3 H) 2.28-2.44 (m, 4 H) 2.62 (dd, J=10.44, 5.37 Гц, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.96 (ddd, J=12.98, 10.63, 5.46 Гц, 1 H) 4.19-4.35 (m, 1 H) 6.64 (d, J=7.22 Гц, 1 H) 7.27-7.45 (m, 4 H) 7.88 (d, J=5.85 Гц, 1 H).

Приклад 14

(2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



40

Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (360 мг, 38 %) отримали у вигляді смоли з (4-фторо-3-метилфеніл)борної кислоти (434 мг, 2.82 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 1, Етап В. MS (LCMS) m/z 497.0 (M-1).

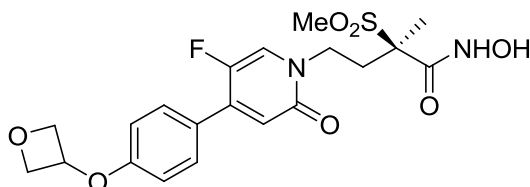
Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (271 мг, 91 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-

(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (360мг, 0.722 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 9, Етап D. MS (LCMS) m/z 415.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.13 (ddd, J=13.12, 11.17, 4.98 Гц, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.40-2.45 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.75 (td, J=11.85, 5.17 Гц, 1 H) 4.02 (td, J=11.85, 4.98 Гц, 1 H) 6.49 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.20-7.28 (m, 1 H) 7.38-7.45 (m, 1 H) 7.50 (d, J=7.41 Гц, 1 H) 8.01 (d, J=6.63 Гц, 1 H).

Приклад 15

5-фторо-1-[(3R)-3-(гідроксиаміно)-3-(метилсульфоніл)бутил]-4-[4-(окситан-3-ілокси)феніл]піридин-2(1H)-один.



Етап А) 3-(4-бромфенокси)окситан.

4-бромфенол (2.5г., 14.5 мМ) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.45г., 39.4 мМ) додали до розчину окситан-3-іл 4-метилбензенсульфонату (3.00г., 13.1 мМ) у DMF (10 мл) у запечатаній пробірці. Реакційну суміш нагріли до 100 °С та перемішували при цій температурі протягом 24 год., після чого її розвели EtOAc та промили водою. Органічний шар висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню з отриманням зазначеної сполуки. MS (G CM S) m/z 228. Цей матеріал застосували у наступних етапах без додаткового очищення.

Етап В) 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(окситан-3-ілокси) феніл] -1,3,2-діоксобо́ролан.

Зазначену сполуку (3.11г., 86 %) отримали з 3-(4-бромфенокси)окситану (3.00г., 13.1 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил -1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл) феніл]-2H-тетразолу, Приклад 1, Етап А. MS (G CM S) m/z 276. <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.31 (s, 12 H) 4.70-4.79 (m, 2 H) 4.91-5.00 (m, 2 H) 5.18-5.27 (m, 1 H) 6.67 (d, J=8.78 Гц, 2 H) 7.73 (d, J=8.78 Гц, 2 H).

Етап С) 5-фторо-1-[(3R)-3-(метилсульфоніл)-3-[(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)аміно] бутил]-4-[4-(окситан-3-ілокси) феніл]піридин-2(1H)-один.

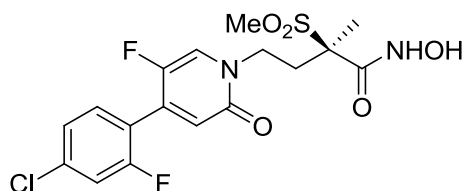
1,4-діоксан (20 мл) та воду (5 мл) додали до попередньо продутої азотом колби, що містила (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід, ТЗ (287 мг, 0.56 мМ), 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(окситан-3-ілокси) феніл]-1,3,2-діоксобо́ролан (301 мг, 1.09 мМ), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (65 мг, 0.06 мМ) та карбонат калію (230мг, 1.67 мМ). Потім реакційну суміш нагріли до 80 °С та перемішували при цій температурі протягом ночі, після чого її піддали концентруванню та очистили шляхом флеш-хроматографії за допомогою двох колонок з 12 г силікагелю. Першу колонку елюювали метанолом у дихлорметані (0-20 %), а другу колонку елюювали EtOAc у n-гептані (0-100 %) з наступним елюванням метанолом у дихлорметані (0-20 %) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді твердої речовини (164 мг, 54 %). MS (LCMS) m/z 537.4 (M-1).

Етап D) 5-фторо-1-[(3R)-3-(гідроксиаміно)-3-(метилсульфоніл)бутил]-4-[4-(окситан-3-ілокси) феніл] піридин-2(1H)-один.

Трифторооцтову кислоту (1 мл) додали до розчину 5-фторо-1-[(3R)-3-(метилсульфоніл)-3-[(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)аміно]бутил]-4-[4-(окситан-3-ілокси)феніл] піридин-2(1H)-один (164 мг, 0.304 мМ) у DCM (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та потім піддали концентруванню у вакуумі. Залишок повторно розчинили у дихлорметані та n-гептані та знов піддали концентруванню з отриманням зазначеної сполуки у вигляді твердої речовини. (113 мг, 82 %). MS (LCMS) m/z 455.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.69 (s, 3 H) 2.35 (ddd, J=13.66, 10.63, 5.17 Гц, 1 H) 2.53-2.67 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.91 (ddd, J=12.98, 10.63, 5.27 Гц, 1 H) 4.16-4.30 (m, 1 H) 4.69 (dd, J=7.51, 4.78 Гц, 2 H) 5.02 (t, J=6.73 Гц, 2 H) 5.33 (t, J=5.46 Гц, 1 H) 6.58 (d, J=7.42 Гц, 1 H) 6.85-6.91 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=8.68, 1.85 Гц, 2 H) 7.80 (d, J=6.24 Гц, 1 H).

Приклад 16

(2R)-4-[4-(4-хлоро-2-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[4-(4-хлоро-2-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

5 У колбу (3 л) з механічною мішалкою додали етил(2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат, T2 (100г., 225 мМ), (4-хлоро-2-фторфеніл)борну кислоту (25.5 г., 146 мМ) та Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.93 г., 6.74 мМ). Колбу продули N<sub>2</sub>, потім дегазували 2-метилтетрагідрофураном (1 л) та додали 3 М водним розчином K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (225 мл, 674 мМ). Реакційну суміш нагріли до 75 °С та перемішували при цій температурі протягом 30 хв., після чого додали (4-хлоро-2-фторфеніл)борної кислоти (25.5 г., 146 мМ) та залишили нагріватися ще 10 протягом 1.5 год., після чого її охолодили до кімнатної температури та відокремили водний шар. Органічний шар пропустили крізь шар целіту та вернули назад до реакційної посудини, до якої додали гідроксид літію (28 г., 667 мМ) у воді (700 мл), Суміш потім нагріли до 50 °С та перемішували при цій температурі протягом 1 год., після чого її охолодили та знов відокремили 15 водний шар. До відокремленого водного шару додали целіт та суміш відфільтрували через целітову пробку. Далі фільтрат помістили у колбу з верхньоприводною мішалкою, уважно підкислили 4 М водним розчином HCl та нагріли до 50 °С з перемішуванням до отримання осаду. Тверду фракцію зібрали за допомогою фільтрації та висушили у вакуумі з отриманням 20 зазначеної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (68.7 г., 74 %). MS (LCMS) m/z 420.6 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.18 (ddd, J=13.17, 10.24, 5.07 Гц, 1 H) 2.41-2.45 (m, 1 H) 3.10-3.19 (s, 3 H) 3.87-4.08 (m, 2 H) 6.47 (d, J=7.02 Гц, 1 H) 7.42 (dd, J=8.39, 1.95 Гц, 1 H) 7.48-7.56 (m, 1 H) 7.60 (dd, J=9.95, 1.95 Гц, 1 H) 8.06 (d, J=6.05 Гц, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[4-(4-хлоро-2-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил -2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

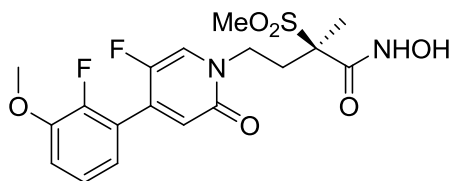
25 N- метилморфолін (54 мл, 491 мМ) та 2-хлоро-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (43.1 г., 245 мМ) додали до розчину (2R)-4-[4-(4-хлоро-2-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (68.7г., 164мМ) у 2-метилтетрагідро фурані (1л) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додали О-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)гідроксиамін (28.8 г., 245 мМ) та реакційну суміш перемішували при 30 кімнатній температурі протягом 1 год. Далі суміш відфільтрували та фільтрат піддали концентруванню. Неочищений залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії з силікагелем та елюювали 40 % EtOAc у n-гептані (4 л) та EtOAc (6 л). Необхідні фракції об'єднали та піддали концентруванню з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої клейкої 35 твердої речовини (74.82г., 88 %). MS (LCMS) m/z 517.9 (M-1).

Етап С) (2R)-4-[4-(4-хлоро-2-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Воду (312 мл) та 1 N водний розчин HCl (23.9 мл, 23.9 мМ) додали до розчину (2R)-4-[4-(4-хлоро-2-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (74.7 г., 144.1 мМ) у етанолі (126 мл). Реакційну суміш 40 нагріли до 70 °С та інкубували її з перемішуванням протягом ночі з цією температурою. Потім реакційну суміш охолодили, тверду фракцію зібрали шляхом фільтрації та промили водою до досягнення значення рН фільтрату ~5. Далі тверду фракцію висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (46.48 г., 74 %). MS (LCMS) m/z 435.6 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.56 (s, 3 H) 2.09-2.21 (m, 1 H) 2.44 (d, J=5.27 Гц, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.77 (td, J=11.90, 5.07 Гц, 1 H) 4.04 (td, J=11.95, 4.98 Гц, 1 H) 6.51 (d, J=7.02 Гц, 1 H) 7.44 (dd, J=8.29, 2.05 Гц, 1 H) 7.50-7.56 (m, 1 H) 7.62 (dd, J=9.95, 1.95 Гц, 1 H) 8.04 (d, J=5.85 Гц, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 11.05 (s, 1 H).

Приклад 17.

50 (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен-паладій(II)дихлорид дихлорметану (5.90 г., 7.22 мМ) додали до суміші етил (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, T2 (29.63 г., 66.55 мМ), (2-фторо-3-метоксифеніл)борної кислоти (18.50 г., 108.9 мМ) та триосновного фосфату калію (54.5 г., 205 мМ) у 2-метилтетрагідрофурані (450 мл) та деіонізованій воді (225 мл). Суміш нагріли до 60 °С та інкубували її з перемішуванням протягом ночі з цією температурою, після чого реакцію охолодили до кімнатної температури. Від фракції органічних сполук відокремили водний шар, промили її водою (200 мл) та розсоллом (200 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>) та відфільтрували. Потім до фільтрату додали порошок активованого вугілля Darco® G-60 (меш 100) та суміш перемішували протягом 1 год. Тверду фракцію відокремили шляхом фільтрації через целіт та фільтрувальний матеріал промили EtOAc (~300 мл). Об'єднані фільтрати піддали концентруванню з отриманням червоної маслянистої речовини (30.62 г), яку розчинили у 2-метилтетрагідрофурані (450 мл) та деіонізованій воді (225 мл). Далі до суміші додали гідроксид калію (26.1 г., 465 мМ), суміш нагріли до 50 °С та інкубували її з перемішуванням протягом ночі з цією температурою. Потім реакцію охолодили до кімнатної температури, водний шар відокремили та промили діетиловим ефіром (2 × 200 мл). Далі водний шар повільно підкислили концентрованою соляною кислотою до рН ~ 1, перемішуючи суспензію протягом 1 год. Суспензію відфільтрували та тверду фракцію промили водою (3 × 100 мл) та гексаном (3 × 300 мл). Фракцію твердих частин висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (26.49 г., 94.54 %). MS (LCMS) m/z 416.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.14-2.28 (m, 0 H) 2.42-2.54 (m, 1 H) 3.18 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 3.90-4.09 (m, 2 H) 6.44 (d, J=7.03 Гц, 1 H) 6.92-7.04 (m, 1 H) 7.20-7.36 (m, 2 H) 8.06 (d, J=5.95 Гц, 1 H) 13.90 (br. s., 1 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил -2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

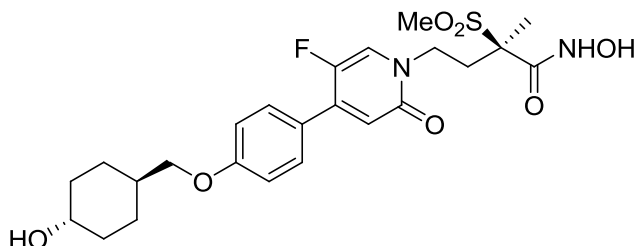
N- метилморфолін (11 мл, 96.2 мМ) додали до розчину CDMT (13.5 г., 116 мМ) та (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (26.49 г., 63.77 мМ) у 2-метилтетрагідрофурані (640 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 год., після чого до неї додали THP- гідроксил амін (13.5 г., 116 мМ) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію згашували насиченим водним розчином бікарбонату калію (500 мл). Органічний шар відокремили, промили водою (300 мл) та розсоллом (300 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>) та відфільтрували. Потім до фільтрату додали порошок активованого вугілля Darco® G-60 (меш 100) та суміш перемішували протягом 1 год. Вугілля відокремили шляхом фільтрації через целіт та фільтрувальний матеріал промили EtOAc (1 л). Фільтрат піддали концентруванню з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтувато-білої твердої речовини (30.49, 92.93 %). MS (LCMS) m/z 513.9 (M-1).

Етап С) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

p-толуолсульфонат піридину (190 мг, 0.76 мМ) додали до розчину (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (777 мг, 1.51 мМ) у етанолі (15 мл). Реакційну суміш нагріли до 50 °С та інкубували її з перемішуванням протягом ночі з цією температурою, після чого до розчину додали ще певну кількість p-толуолсульфонату піридину (118 мг, 0.47 мМ) та реакційну суміш інкубували з температурою 60 °С протягом 3 год., після чого її охолодили до кімнатної температури та осад зібрали шляхом фільтрації. Тверду фракцію промили етанолом (15 мл) та гексаном (15 мл) та висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (413 мг, 63.5 %). MS (LCMS) m/z 431.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 1 H) 2.08-2.25 (m, 0 H) 2.41-2.56 (m, 1 H) 3.02-3.19 (m, 3 H) 3.71-3.85 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.98-4.13 (m, 1 H) 6.47 (d, J=7.02 Гц, 1 H) 6.93-7.08 (m, 1 H) 7.19-7.36 (m, 2 H) 8.04 (d, J=5.66 Гц, 1 H) 9.24 (d, J=1.56 Гц, 1 H) 11.07 (d, J=1.56 Гц, 1 H).

Приклад 18.

(2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



5

Етап А) Етил 4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) циклогексанкарбоксилат.

Піридин-4-толуолсульфонат (2.57 г., 10.2 мМ) додали до розчину етил 4-гідроксициклогексанкарбоксилату (8.8 г., 51.10 мМ) та 3,4-дигідро-2H-пірану (8.60 г., 102 мМ) у DCM (200 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакцію згасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , шари відокремили та органічний шар промили водою, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та піддали концентруванню. Зазначену сполуку у вигляді прозорої маслянистої речовини (11.1 г., 85 %) отримали шляхом очищення за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (200 г) з застосуванням EtOAc у гексані (5-10 %) у якості елюенту.

10

Етап В) [цис-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метанол та (+/-)-[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метанол.

15

Боргідрид натрію (3.69 г., 97.5 мМ) додали до розчину етил 4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексанкарбоксилату (2.50 г., 9.75 мМ) у етанолі (100 мл) при 0 °C. Після закінчення крижаної бані, реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через два дні реакційну суміш знов охолодили до 0 °C та реакцію згасили шляхом додавання 1 N водного розчину HCl до припинення появи бульбашок газу, pH 5-6. Далі реакційну суміш піддали концентруванню та отриманий залишок розподілили між EtOAc та водою. Шари відокремили та водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували та піддали концентруванню. Після очищення на колонці з силікагелем (100г) з застосуванням EtOAc у гексані (10-40 %) у якості елюенту було отримано два набори енантіомерів у вигляді прозорих маслянистих речовин.

25

(+/-)-[цис-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) циклогексил] метанол (387 мг, 18 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.30-1.65 (m, 12 H) 1.64-1.76 (m, 1 H) 1.76-1.94 (m, 3 H) 3.33-3.64 (m, 3 H) 3.80-4.01 (m, 2 H) 4.59-4.75 (m, 1 H).

30

(+/-)-[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) циклогексил] метанол (824, 39.4 %)

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 0.86-1.11 (m, 2 H) 1.16-1.31 (m, 1 H) 1.31-1.64 (m, 7 H) 1.64-1.77 (m, 1 H) 1.78-1.93 (m, 3 H) 1.99-2.14 (m, 2 H) 3.35-3.67 (m, 4 H) 3.80-4.04 (m, 1 H) 4.63-4.79 (m, 1 H).

35

Етап С) 2-[(транс-4-{4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фенокси]метил}циклогексил)окси]тетрагідро-2H-піран.

Діізопропілу азодикарбоксилат (2.1 мл, 10.5 мМ) додали до розчину [транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метано́лу (2.05 г., 9.57 мМ), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фено́лу (2.3 г., 10.7 мМ), трифенілфосфіну (2.76 г., 10.5 мМ), та триетиламіну (1.5 мл, 10.5 мМ) у THF (150 мл) при температурі у 0 °C. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі, після чого додали воду (200 мл) та реакційну суміш екстрагували EtOAc (600 мл). Фракцію органічних речовин промили 1 M водним розчином NaOH (4 × 100 мл), розсоллом, потім висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та піддали концентруванню в умовах зниженого тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням 20 % EtOAc у гексані у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1.9 г., 48 %). MS (APCI) m/z 417.3 (M+1).

45

Етап D) Етил (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-{4-[(транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил)метокси]феніл}піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутаноат.

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (350 мг, 0.431 мМ) додали до розчину етил(2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (1.6 г., 3.6 мМ), 2-[(транс-4-{4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фенокси]метил}циклогексил)окси]тетрагідро-2H-пірану (1.9 г., 4.49 мМ) та триосновного фосфату калію (2.9 г., 10.8 мМ) у суміші 2-метилтетрагідрофуран / вода (5:1, 240 мл). Реакційну суміш нагріли до 80 °C, перемішували при

50

цій температурі протягом 16 год., а потім охолодили до кімнатної температури та додали воду (50 мл). Далі реакційну суміш екстрагували EtOAc (3 × 150 мл), об'єднані органічні фази висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. (1.4 г., 64 %). MS (LCMS) m/z 608.2 (M+1).

Етап Е) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метокси}-феніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанова кислота.

Водний розчин гідроксиду літію (2.0 M, 5.8 мл, 2.3 mM) додали до розчину етил(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метокси}- феніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутаноату (1.4 г., 2.3 mM) у етанолі (40 мл). Реакційну суміш нагріли до 50 °C протягом 3 год., після чого її охолодили до температури навколишнього середовища та потім підкислили за допомогою 1.0 N водного розчину. HCl до pH ~3. Далі суміш екстрагували EtOAc (3 × 150 мл), об'єднані органічні фази висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1.28 г., 98 %). MS (LCMS) m/z 580.3 (M+1).

Етап F) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метокси}-феніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

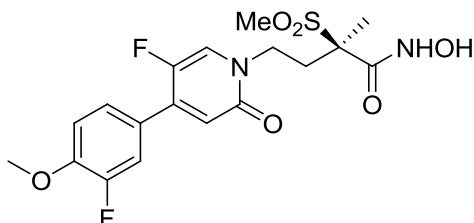
N- метилморфолін (340 мкл, 3.09 mM) додали до суспензії (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метокси}- феніл)піридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (1.28 г., 2.21 mM), 2-хлоро-4,6-диметокси-1,3,5-триазину (510 мг, 2.87 mM) у 2-метилтетрагідрофурані (30 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, після чого додали O-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)гідроксиамін (61 мг, 0.52 mM), реакційну суміш продовжили перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі, потім додали воду (50 мл) та суміш екстрагували EtOAc (3 × 150 мл). Об'єднані органічні фази висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню в умовах зниженого тиску. Неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням EtOAc у n-гептані (75-100 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-коричневого залишку (700 мг, 46 %). MS (LCMS) m/z 677.4 (M+1).

Етап G) (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід

Соляну кислоту (4.0 M у 1,4-діоксані, 1.7 мл, 6.63 mM) додали до розчину (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метокси}феніл)-піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) бутанаміду (450 мг, 0.66 mM) у суміші 1,4-діоксан: DCM: вода (2:2:1, 5 мл) при кімнатній температурі. Через одну год. реакцію піддали концентруванню в умовах зниженого тиску. Неочищений залишок розтерли у етанолі (10 мл) протягом ночі. Тверду фракцію зібрали шляхом фільтрації, промили етанолом (5 мл) та висушили в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (110 мг, 33 %). MS (LCMS) m/z 511.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.97-1.19 (m, 4 H) 1.54 (s, 3 H) 1.58-1.72 (m, 1 H) 1.72-1.89 (m, 4 H) 2.04-2.23 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.18-3.40 (m, 1 H) 3.65-3.84 (m, 3 H) 4.01 (td, J=11.61, 4.88 Гц, 1 H) 4.49 (br. s., 1 H) 6.45 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 6.94-7.06 (m, 2 H) 7.36-7.54 (m, 2 H) 7.96 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H) 11.12 (s, 1 H).

Приклад 19

(2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Pd Encat™ (580 мг, 0.17 mM) додали до суміші карбонату калію (723 мг, 5.2 mM), (3-фторо-4-метоксифеніл)борної кислоти (318 мг, 2.1 mM) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, T3, (900 мг, 1.7 mM)

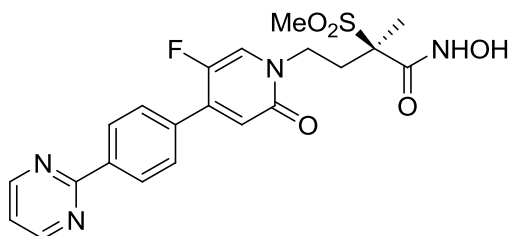
у розчині 1,4-діоксану з водою (5:1, 24 мл). Реакційну суміш нагріли до 80 °C та перемішували при цій температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш відфільтрували крізь шар целіту, який промили метанолом (250 мл). Фільтрат піддали концентруванню в умовах зниженого тиску та отриманий неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням EtOAc у гептані (20-100 %) у якості елюенту, а потім 10 % метанолу у EtOAc з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-коричневого залишку (800 мг, 99 %). MS (LCMS) m/z 495.1 (M-1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (400 мг, 58 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамідом (800 мг, 1.65 mM) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, див. Приклад 18, Етап G. MS (LCMS) m/z 413.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.06-2.18 (m, 1 H) 2.38-2.47 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.74 (td, J=12.00, 4.88 Гц, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.02 (td, J=11.85, 4.98 Гц, 1 H) 6.52 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.21-7.31 (m, 1 H) 7.34-7.51 (m, 2 H) 7.99 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 11.06 (br. s, 1 H).

Приклад 20.

(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл) феніл] піримідин.

Дегазований розчин 2-бромопіримідину (1.5 г., 9.4 mM), 2,2'-(1,4-фенілен)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан) (5.1 г., 16.0 mM), 1.0 M водний розчин K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (28.3 мл, 28.3 mM) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (330 мг, 0.31 mM) у DMF (140 мл) нагріли до 80 °C та перемішували при цій температурі протягом 16 год. Потім до реакційної суміші додали воду (100 мл) та екстрагували її з EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні фази висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню в умовах зниженого тиску. Неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням 17 % EtOAc у n-гептані у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (0.7 г., 28 %). MS (LCMS) m/z 283.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.36 (s, 12 H) 7.19 (t, J=4.68 Гц, 1 H) 7.93 (d, J=8.00 Гц, 2 H) 8.43 (d, J=7.81 Гц, 2 H) 8.81 (d, J=4.68 Гц, 2 H).

Етап В) Етил (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Зазначену сполуку (278 мг, 87 %) отримали у вигляді світло-коричневої твердої речовини з 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]піримідину (270 мг, 0.94 mM) та етил(2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутаноату, T2, (300 мг, 0.67 mM) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання етил(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метокси}феніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату. Приклад 18, Етап D. MS (LCMS) m/z 474.2 (M+1).

Етап С) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Зазначену сполуку (250 мг, 98 %) отримали у вигляді світло-коричневої смоли з етил (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (270 мг, 0.57 mM) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)циклогексил]метокси}-феніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти, Приклад 18, етап E. MS (LCMS) m/z 446.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол -d<sub>4</sub>) δ ppm 1.73 (s, 3 H) 2.39-2.51 (m, 1 H) 2.62-2.75 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 4.20-4.46 (m, 2 H) 6.86 (d, J=7.02 Гц,

1 H) 7.65 (t, J=5.07 Гц, 1 H) 7.83 (d, J=7.02 Гц, 2 H) 8.09 (d, J=5.85 Гц, 1 H) 8.53 (d, J=8.39 Гц, 2 H) 9.06 (d, J=4.88 Гц, 2 H).

Етап D) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

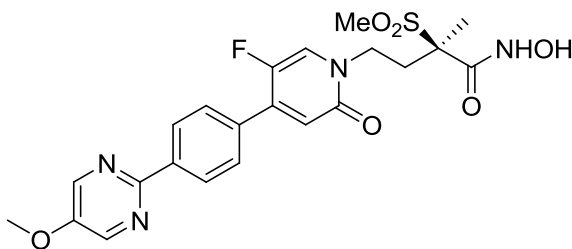
Зазначену сполуку (290 мг, 94 %) отримали у вигляді світло-коричневої смоли з (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (250 мг, 0.56 мМ) та О-(тетрагідро-2H-піран-2-іл) гідроксиламіну (87 мг, 0.74 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-[[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) циклогексил]метокси]-феніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 18, Етап F. MS (LCMS) m/z 543.0 (M+1).

Етап E) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (80 мг, 30 %) отримали у вигляді коричневої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (312 мг, 0.57 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 18, Етап G. MS (LCMS) m/z 461.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400мГц, метанол -d<sub>4</sub>) δ ppm 1.70 (s, 3 H) 2.31-2.45 (m, 1 H) 2.56-2.71 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.87-4.01 (m, 1 H) 4.19-4.33 (m, 1 H) 6.70 (d, J=7.42 Гц, 1 H) 7.38 (t, J=4.88 Гц, 1 H) 7.73 (dd, J=8.59, 1.76 Гц, 2 H) 7.87 (d, J=6.05 Гц, 1 H) 8.53 (d, J=8.59 Гц, 2 H) 8.87 (d, J=4.88 Гц, 2 H).

Приклад 21

(2R)-4-[5-фторо-4-[4-(5-метоксипіримідин-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап A) 5-метокси-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]піримідин.

Зазначену сполуку (700 мг, 17 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з 2-хлоро-5-метоксипіримідином (1.85г., 12.8мМ) та 2,2'-(1,4-фенілен)біс (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́роланом) (6.9 г., 21.0 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]піримідину, Приклад 20, Етап A. MS (LCMS) m/z 313.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.33 (s, 12 H) 3.93 (s, 3 H) 7.83-7.90 (m, 2 H) 8.28-8.34 (m, 2 H) 8.45 (s, 2 H).

Етап B) (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(5-метоксипіримідин-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (900 мг, 95 %) отримали у вигляді коричневої твердої речовини з 5-метокси-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл] піримідину (719 мг, 2.3 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (850 мг, 1.65 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап A. MS (LCMS) m/z 573.2 (M+1).

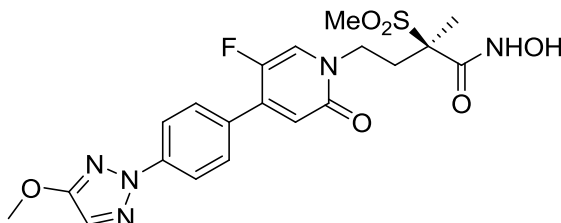
Етап C) (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(5-метоксипіримідин-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (50 мг, 6 %) отримали у вигляді світло-коричневої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(5-метоксипіримідин-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (900 мг, 1.57 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 18, Етап G. MS (LCMS) m/z 491.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.53 (s, 3 H) 2.08-2.19 (m, 1 H) 2.39-2.48 (m, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 3.69-3.78 (m,

1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96-4.08 (m, 1 H) 6.56 (d, J=7.71 Гц, 1 H) 7.67 (m, J=8.70, 2.00 Гц, 2 H) 8.01 (d, J=6.54 Гц, 1 H) 8.34-8.38 (m, 2 H) 8.64 (s, 2 H) 9.19 (br. d, J=1.80 Гц, 1 H) 11.04 (br. d, J=1.90 Гц, 1 H).

Приклад 22.

- 5 (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метокси-2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



- 10 Етап А) 2-(4-бромфеніл)-4-метокси-2H-1,2,3-триазол.

Карбонат цезію (4.5 г., 13.7 мМ) додали до розчину 2-(4-бромфеніл)-2H-1,2,3-триазол-4-олу (1.1 г., 4.6 мМ) та йодистого метилу (0.36 мл, 5.7 мМ) у THF (50 мл). Реакційну суміш нагріли до 60 °С та перемішували при цій температурі протягом 16 год. Потім до реакційної суміші додали 20 мл води та отриману суміш екстрагували EtOAc (2 × 150 мл). Об'єднані органічні фази висушили над карбонатом калію, відфільтрували та піддали концентруванню в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (1.1 г., 95 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.98 (s, 3 H) 7.39 (s, 1 H) 7.55-7.62 (m, 2 H) 7.79-7.86 (m, 2 H).

- 20 Етап В) 4-метокси-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазол.

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.71 г., 0.87 мМ) додали до суміші 2-(4-бромфеніл)-4-метокси-2H-1,2,3-триазолу (1.1 г., 2.6 мМ), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-bi-1,3,2-діоксобо́ролану (1.3 г., 5.2 мМ) та ацетату калію (1.3 г., 13.0 мМ) у суміші 2-метилтетрагідрофуран: вода (5:1, 60 мл). Реакційну суміш нагріли до 80 °С, перемішували при цій температурі протягом 16 год., потім охолодили до кімнатної температури та додали 50 мл води. Потім реакційну суміш відфільтрували через целіт, який промили EtOAc (150 мл). Фільтрат піддали концентруванню в умовах зниженого тиску та отриманий неочищений матеріал очистили шляхом флеш-хроматографії з застосуванням EtOAc у n-гептані у якості елюенту (10-60 %) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1.2 г., 92 %). MS (LCMS) m/z 302.3 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол -d<sub>4</sub>) δ ppm 1.33 (s, 12 H) 4.01 (s, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.78-7.84 (m, 2 H) 7.88-7.95 (m, 2 H).

- Етап С) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метокси-2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

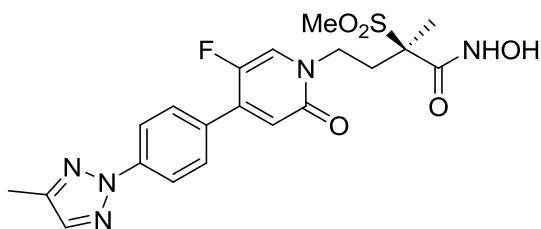
Зазначену сполуку (1.15 мг, 88 %) отримали у вигляді коричневої твердої речовини з 4-етокси-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл) феніл]-2H-1,2,3-триазолу (0.98 г., 1.4 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфо-ніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (1.2 г., 2.3 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксибеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 562.0 (M+1).

- 40 Етап D) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метокси-2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (700 мг, 70 %) отримали у вигляді світло-коричневої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метокси-2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (1.15 г., 2.04 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 18, Етап G. MS (LCMS) m/z 480.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.53 (s, 3 H) 2.07-2.18 (m, 1 H) 2.39-2.48 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 3.69-3.77 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.97-4.08 (m, 1 H) 6.54 (d, J=7.62 Гц, 1 H) 7.65-7.73 (m, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.90-7.98 (m, 2 H) 8.03 (d, J=6.64 Гц, 1 H) 11.06 (br. s., 1 H).

Приклад 23

(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 4-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл)-2Н-1,2,3-триазол.

5 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (592 мг, 0.718 мМ) додали до розчину ацетату калію (705 мг, 7.18 мМ), 2-(4-бромфеніл)-4-метил-2Н-1,2,3-триазолу (600 мг, 2.52 мМ) та 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил -2,2'-бі-1,3,2-діоксобо́ролану (729 мг, 2.87 мМ) у 1,4-діоксані (20 мл). Реакційну суміш нагріли до 80 °С та перемішували при цій температурі протягом 16 год., після чого її відфільтрували через целіт та матеріал фільтру промили EtOAc (150 мл). Об'єднані фільтрати піддали концентруванню в умовах зниженого тиску та неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії з застосуванням EtOAc у n-гептані (10-60 %) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (720 мг, 98 %). MS (LCMS) m/z 286.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, метанол -d<sub>4</sub>) δ ppm 1.32 (s, 12 H) 2.36 (s, 3 H) 7.66 (s, 1 H) 7.77-7.84 (m, 2 H) 7.92-8.00 (m, 2 H).

Етап В) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанамід.

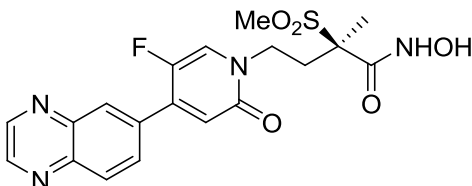
10 Зазначену сполуку (0.99 г., 98 %) отримали у вигляді коричневої смоли з 4-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл)-2Н-1,2,3-триазолу (0.70 г., 2.4 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (0.90 г., 2.0 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метокси- феніл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 546.5 (M+1).

Етап С) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

25 Зазначену сполуку (450 мг, 53 %) отримали у вигляді коричневої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанаміду (0.99 г., 1.81 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 18, Етап G. MS (LCMS) m/z 464.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.53 (s, 3 H) 2.06-2.20 (m, 1 H) 2.33 (br. s, 3 H) 2.38-2.49 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 3.68-3.80 (m, 1 H) 3.90-4.11 (m, 1 H) 6.55 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.65-7.76 (m, 2 H) 7.90 (br. s, 1 H) 7.96-8.10 (m, 2 H) 11.05 (br. s., 1 H).

Приклад 24.

35 (2R)-4-(5-фторо-2-оксо-4-хіноксалін-6-ілпіридин-1(2Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



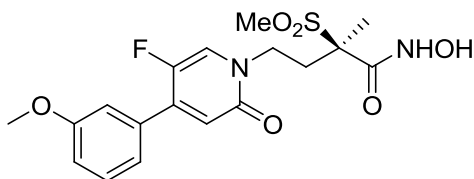
40 Етап А) (2R)-4-(5-фторо-2-оксо-4-хіноксалін-6-ілпіридин-1(2Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (480 мг, 95 %) отримали у вигляді світло-коричневої смоли з 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)хіноксаліну (347 мг, 1.36 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (500 мг, 0.97 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19 Етап А. MS (LCMS) m/z 517.1 (M+1).

Етап В) (2R)-4-(5-фторо-2-оксо-4-хіноксалін-6-ілпіридин-1(2Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (110 мг, 28 %) отримали у вигляді світло-коричневої твердої речовини з (2R)-4-(5-фторо-2-оксо-4-хіноксалін-6-ілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (0.48 г., 0.93 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 18, Етап G. MS (LCMS) m/z 433.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.09-2.19 (m, 1 H) 2.44-2.52 (m, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 3.73-3.84 (m, 1 H) 4.04 (m, 1 H) 6.71 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.99 (dt, J=8.76, 1.96 Гц, 1 H) 8.06-8.10 (m, 1 H) 8.17 (d, J=8.78 Гц, 1 H) 8.26 (t, J=1.71 Гц, 1 H) 8.89-9.05 (m, 2 H) 9.20 (br. s., 1 H) 11.03 (br. s., 1 H).

Приклад 25  
(2R)-4-[5-фторо-4-(3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



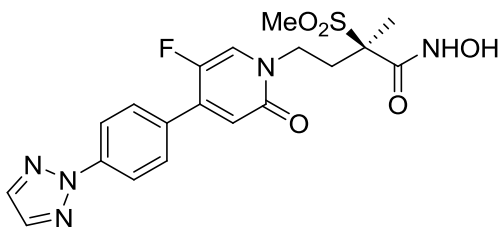
Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (800 мг, 99 %) отримали у вигляді світло-коричневої смоли з (3-метоксифеніл)борної кислоти (318 мг, 2.09 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (900 мг, 1.74 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 495.1 (M+1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (400 мг, 58 %) отримали у вигляді коричневої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (0.82 г., 1.65 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 18, Етап G. MS (LCMS) m/z 413.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.52 (s, 3 H) 2.05-2.18 (m, 1 H) 2.36-2.50 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 3.66-3.78 (m, 4 H) 3.95-4.08 (m, 1 H) 6.50 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 6.98-7.11 (m, 3 H) 7.32-7.40 (m, 1 H) 7.98 (d, J=6.54 Гц, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H) 11.04 (s, 1 H).

Приклад 26.  
(2R)-4-(5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксборолан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазол.

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (280 мг, 0.343 мМ) додали до суміші 2-(4-бромфеніл)-2H-1,2,3-триазол (255 мг, 1.14 мМ), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксборолану (350 мг, 1.38 мМ), та ацетату калію (340 мг, 3.46 мМ) у 1,4-діоксані (10 мл). Реакційну суміш нагріли до 80 °C та інкубували з перемішуванням протягом ночі з цією температурою, після чого її охолодили до кімнатної температури, розвели EtOAc (30 мл) та розсолон (30 мл), відфільтрували через целіт та відокремили з фільтрату органічний шар. Потім водний шар екстрагували EtOAc (2 × 30 мл) та фракції органічних сполук об'єднали, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці

Analox SF15 (12 г) з застосуванням EtOAc у n-гептані (0-10 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді помаранчової твердої речовини (240.6 мг, 78.0 %). MS (LCMS) m/z 272.4 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.37 (s, 12 H) 7.83 (s, 2 H) 7.94 (d, 2 H) 8.10 (d, J=8.59 Гц, 2 H).

5      Етап В) Етил(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (484 мг, 0.59 мМ) додали до суміші етил(2R)-4-{5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, Т2, (2.20 г., 4.94 мМ), 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-ролан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазолу (2.01 г., 7.41 мМ) та фосфату калію (3.95 г., 14.8 мМ) у 2-метилтетрагідрофурані (200 мл) з деіонізованою водою (40 мл). Реакційну суміш нагріли до 60 °С та енергійно перемішували при цій температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розвели EtOAc (100 мл) та водою (100 мл) та відфільтрували крізь шар целіту (~1 дюймовий). Матеріал фільтру промили EtOAc (100 мл) та фільтрати об'єднали. Водний шар відокремили та екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні сполуки промили розсолем (100 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений матеріал очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці Varian SF25 (40 г) з застосуванням EtOAc у гексані (30-100 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1.54 г., 67.4 %). MS (LCMS) m/z 463.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.23 (t, 3 H) 1.62 (s, 3 H) 2.18-2.32 (m, 1 H) 2.52-2.66 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 3.92-4.07 (m, 2 H) 4.08-4.24 (m, 2 H) 6.59 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.72-7.84 (m, 2 H) 8.10 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 8.12-8.17 (m, 2 H) 8.18 (s, 2 H).

Етап С) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Гідроксид калію (1.30 г., 23.2 мМ) додали до розчину етил (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (1.54 г., 3.33 мМ) у суміші 2-метилтетрагідрофурану з водою (2:1 42.5 мл) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додали метанол (5 мл) та реакційну суміш нагріли до 60 °С та перемішували при цій температурі протягом 2 год. Потім реакційну суміш піддали концентруванню та розтерли у 3 М водному розчині HCl. Тверду фракцію зібрали шляхом фільтрації та промили водою (20 мл) та гексаном (20 мл), після чого її висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1.39 г., 96.1 %). MS (LCMS) m/z 435.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.13-2.30 (m, 0 H) 2.41-2.61 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.89-4.13 (m, 2 H) 6.59 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 6.56-6.63 (m, 1 H) 7.79 (dd, J=8.78, 1.76 Гц, 3 H) 8.09 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 8.12-8.17 (m, 2 H) 8.19 (s, 2 H).

35      Етап D) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

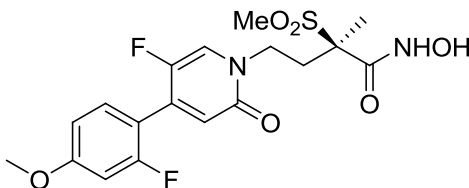
N-метилморфолін (540 мкл, 4.9 мМ) додали до розчину CDMT (750 мг, 4.27 мМ) та (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (1.39 г., 3.20 мМ) у 2-метилтетрагідро-фурані (30 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, після чого до неї додали O-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)гідроксиамін (670 мг, 5.72 мМ) та реакційну суміш продовжили перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію згасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) та водний шар екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні сполуки промили розсолем (100 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці Varian SF25 (40 г) з застосуванням EtOAc у гексані (30-100 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1.53 г., 89.6 %). MS (LCMS) m/z 532.2 (M-1).

Етап Е) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

р-толуолсульфонат піридину (360 мг, 0.50 мМ) додали до розчину (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (1.53 г., 2.87 мМ) у етанолі (60 мл). Розчин нагріли до 70 °С та перемішували при цій температурі протягом 3 год., після чого реакційну суміш охолодили та перемішували при кімнатній температурі ще протягом трьох днів. Тверду фракцію зібрали шляхом фільтрації, промили етанолом (20 мл) та гексаном (20 мл), після чого її висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1.05 г., 81.5 %). MS (LCMS) m/z 450.0 (M+1), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.08-2.27 (m, 0 H) 2.38-2.59 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.72-3.90 (m, 1 H) 4.00-4.17 (m, 1 H) 6.62 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.70-7.88 (m, 2 H) 8.08 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 8.12-8.18 (m, 2 H) 8.19 (s, 2 H) 9.25 (d, J=1.95 Гц, 1 H) 11.09 (d, J=1.76 Гц, 1 H).

## Приклад 27.

(2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



5

Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

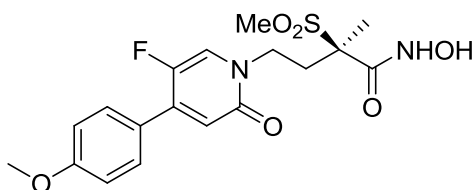
Зазначену сполуку (1.5 г., 94 %) отримали з (2-фторо-4-метоксифеніл)борної кислоти (737 мг, 4.34 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (1.6 г., 3.1 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 513.3 (M+1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

4 М розчин HCl у 1,4-діоксані (4.4 мл, 17.5 мМ) додали до розчину (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (1.5 г., 2.9 мМ) у 1,4-діоксані (20 мл), DCM (20 мл) та воді (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при кімнатній температурі, після чого її піддали концентруванню в умовах зниженого тиску, до залишку додали 10 мл ізопропілового спирту та суміш знов піддали концентруванню. Потім до залишку додали 30 мл ізопропілового спирту та розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі з отриманням осаду, який зібрали шляхом фільтрації, промили ізопропіловим спиртом та висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (725 мг, 58 %) MS (LCMS) m/z 431.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.07-2.25 (m, 1 H) 2.42-2.48 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.71-3.81 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.00-4.11 (m, 1 H) 6.44 (d, J=7.02 Гц, 1 H) 6.92 (dd, J=8.59, 2.54 Гц, 1 H) 7.00 (dd, J=12.39, 2.44 Гц, 1 H) 7.42 (t, J=8.49 Гц, 1 H) 8.03 (d, J=5.85 Гц, 1 H) 9.25 (br. s., 1 H) 11.10 (s, 1 H).

## Приклад 28.

(2R)-4-[5-фторо-4-(4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



35

Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (1.90 г., 98.8 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з (4-метоксифеніл)борної кислоти (902 мг, 5.94 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (2.0 г., 3.87 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 495.4 (M-1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

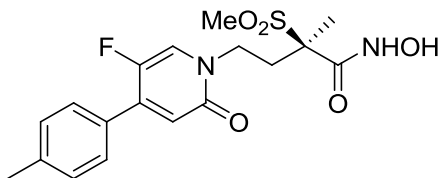
Зазначену сполуку (651 мг, 41.3 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (1.90 г., 3.83 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z

50

413.0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3 H) 2.08-2.23 (m, 1 H) 2.41-2.48 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.72-3.80 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.97-4.13 (m, 1 H) 6.49 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 6.95-7.15 (m, 2 H) 7.46-7.67 (m, 2 H) 7.99 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H).

Приклад 29.

- 5 (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



- 10 Етап А) Етил (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

- Зазначену сполуку (484 мг) отримали у вигляді коричневої смоли з (4-метилфеніл)борної кислоти (229 мг, 1.68 мМ) та етил (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, Т2, (500 мг, 1.12 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання етил(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, Приклад 27, Етап В. MS (LCMS) m/z 410.1 (M+1).

- Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

- 20 Зазначену сполуку (294 мг, 65.2 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з етил (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (484 мг, 1.18 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти, Приклад 26, Етап С. MS (LCMS) m/z 382.0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3 H) 2.14-2.25 (m, 0 H) 2.36 (s, 3 H) 2.43-2.54 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.89-4.07 (m, 2 H) 6.46 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.31 (d, J=8.00 Гц, 2 H) 7.42-7.52 (m, 2 H) 8.03 (d, J=6.83 Гц, 1 H).

- Етап С) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

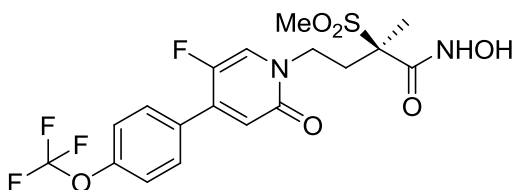
- 30 Зазначену сполуку (331 мг, 89.3 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (294 мг, 0.77 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 26, Етап D. MS (LCMS) m/z 479.3 (M-1).

- 35 Етап D) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

- 40 Зазначену сполуку (96 мг, 34 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (331 мг, 0.69 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап E. MS (LCMS) m/z 397.0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.58 (s, 3 H) 2.10-2.25 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.42-2.49 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.71-3.84 (m, 1 H) 4.00-4.12 (m, 1 H) 6.51 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.32 (d, J=7.81 Гц, 2 H) 7.48 (dd, J=8.20, 1.76 Гц, 2 H) 8.02 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 9.24 (d, J=1.76 Гц, 1 H) 11.11 (d, J=1.95 Гц, 1 H).

Приклад 30.

(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(трифторометилокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



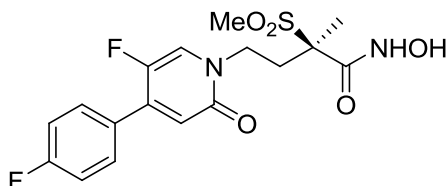
Етап А) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(трифторометилокси)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (69.7 мг, 49.1 %) отримали у вигляді жовто-білої твердої речовини з [4-(трифторометилокси)феніл]борної кислоти (82.3 мг, 0.47 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (133 мг, 0.26 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 20, Етап А. MS (LCMS) m/z 551.1 (M-1).

Етап В) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(трифторометилокси)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (12.2 мг, 20.9 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(трифторометилокси)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (68.9 мг, 0.13 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 467.0(M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.07 – 2.25 (m, 0 H) 2.39 – 2.55 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.72 – 3.86 (m, 1 H) 3.97 – 4.13 (m, 1 H) 6.58 (d, 1 H) 7.50 (d, J=8.00 Гц, 2 H) 7.65 – 7.77 (m, 2 H) 8.06 (d, J=6.44 Гц, 1 H) 9.23 (d, J=1.17 Гц, 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Приклад 31.  
(2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



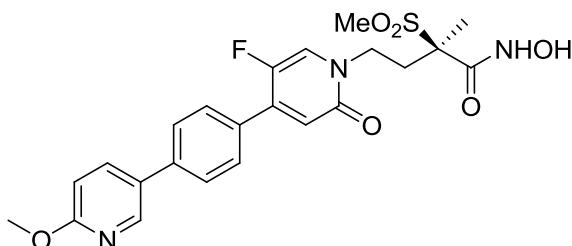
Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (67 мг, 54 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (4-фторфеніл)борної кислоти (66.2 мг, 0.47 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (133 мг, 0.26 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 483.1 (M-1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (7.9 мг, 14 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (67 мг, 0.14 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 401.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.10 – 2.24 (m, 1 H) 2.42 – 2.50 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.71 – 3.88 (m, 1 H) 3.99 – 4.14 (m, 1 H) 6.55 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.25 – 7.45 (m, 2 H) 7.58 – 7.72 (m, 2 H) 8.05 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H).

Приклад 32.  
(2R)-4-[5-фторо-4-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 2-метокси-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл] піридин.

Зазначену сполуку (1.40 г) отримали у вигляді білої твердої речовини з 5-(4-бромфеніл) -2-метоксипіридину (1.0 г., 3.8 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]-2Н-1,2,3-триазолу, Приклад 26, Етап А. MS (LCMS) m/z 312.1 (M+1).

Етап В) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

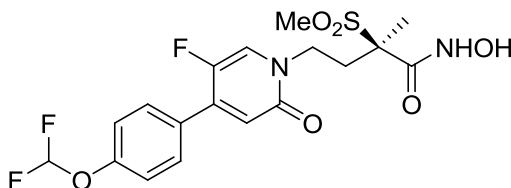
Зазначену сполуку (273 мг, 61.4 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з 2-метокси-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]піридину (362 мг, 1.16 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (400 мг, 0.78 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4- метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N- (тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 574.0 (M+1).

Етап С) (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (156 мг, 67 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-4-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (273 мг, 0.48 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 490.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.09 – 2.27 (m, 0 H) 2.43 – 2.57 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.73 – 3.86 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.00 – 4.14 (m, 1 H) 6.59 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 6.94 (d, J=8.59 Гц, 1 H) 7.60 – 7.73 (m, 2 H) 7.75 – 7.86 (m, 2 H) 7.98 – 8.19 (m, 2 H) 8.57 (d, J=2.54 Гц, 1 H) 9.25 (br. S., 1 H) 11.10 (s, 1 H).

Приклад 33.

(2R)-4-{4-[4-(дифторометокси)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-{4-[4-(дифторометокси)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2- метил -2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

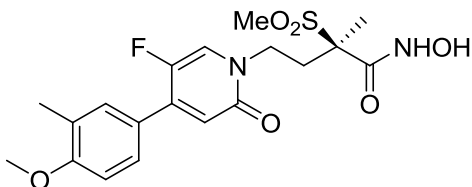
Зазначену сполуку (69.7 мг, 49.1 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з 2-[4-(дифторометокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил -1,3,2-діоксобо́ролану (82.3 мг, 0.47 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (133 мг, 0.26 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 531.2 (M-1).

Етап В) (2R)-4-{4-[4-(дифторометокси)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N- гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (9.0 мг, 18 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-{4-[4-(дифторометокси)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (58.0 мг, 0.11 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 449.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.09 – 2.26 (m, 1 H) 2.40 – 2.48 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.71 – 3.86 (m, 1 H) 3.98 – 4.14 (m, 1 H) 6.55 (d, 1 H) 7.13 – 7.57 (m, 3 H) 7.61 – 7.80 (m, 2 H) 8.05 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.24 (d, J=1.76 Гц, 1 H) 11.10 (d, J=1.56 Гц, 1 H).

Приклад 34.

(2R)-4-[5-фторо-4-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-  
 5 (метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

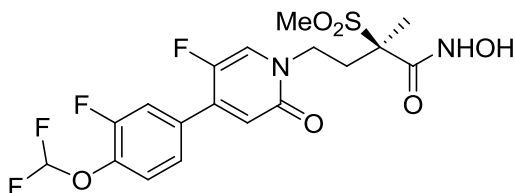
Зазначену сполуку (332.1 мг, 65.2 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з (4-метокси-3-метилфеніл)борної кислоти (280 мг, 1.69 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (500 мг, 0.97 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 511.0 (M+1).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (46 мг, 17 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (322 мг, 0.63 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 427.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.08 – 2.25 (m, 4 H) 2.38 – 2.49 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.70 – 3.81 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.97 – 4.11 (m, 1 H) 6.48 (d, 1 H) 7.05 (d, J=8.39 Гц, 1 H) 7.28 – 7.50 (m, 2 H) 7.98 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.24 (br. S., 1 H) 11.11 (s, 1 H).

Приклад 35.

(2R)-4-[4-[4-(дифторометокси)-3-фторфеніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[4-[4-(дифторометокси)-3-фторфеніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

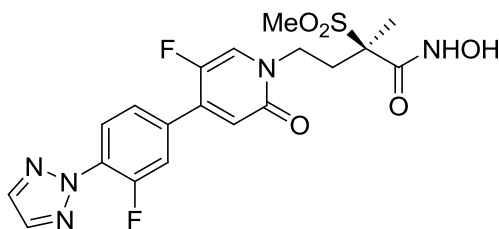
Зазначену сполуку (227 мг, 42.6 %) отримали у вигляді жовто-білої твердої речовини з 2-[4-(дифторометокси)-3-фторфеніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2- діоксборолану (630 мг, 2.19 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (500 мг, 0.97 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4- метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 549.3 (M-1).

Етап В) (2R)-4-[4-[4-(дифторометокси)-3-фторфеніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (92 мг, 62 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[4-[4-(дифторометокси)-3-фторфеніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (227 мг, 0.41 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 467.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.08 – 2.22 (m, 1 H) 2.40 – 2.48 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.70 – 3.86 (m, 1 H) 3.97 – 4.14 (m, 1 H) 6.61 (d, 1 H) 7.09 – 7.38 (m, 1 H) 7.42 – 7.57 (m, 2 H) 7.69 (d, J=11.12 Гц, 1 H) 8.07 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.24 (br. S., 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Приклад 36.

(2R)-4-{5-фторо-4-[3-фторо-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



5

Етап А) (1Е, 2Е)-етандіаль біс[(4-бромо-2-фторфеніл)гідразон].

(4-бромо-3-фторфеніл)гідразин-гідрохлорид (5.0 г., 24.3 мМ) додали до суміші EtOAc (60 мл) та 3 N водного розчину NaOH (60 мл) та суміш перемішували, доки вся фракція твердих частин не перейшла у розчин. Потім органічний шар відокремили та водний шар екстрагували EtOAc (2 × 60 мл). Об'єднані органічні сполуки промили розсолем (60 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню з отриманням помаранчової твердої речовини (3.27 г., 15.9 мМ). Тверду фракцію суспендували у толуолі (25 мл), потім до розчину по краплям додали гліоксаль (40 % водний розчин, 912 мкл, 7.92 мМ) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад зібрали шляхом фільтрації та промили з толуолом (25 мл) та гексаном (50 мл). Фракцію твердих частин висушили у вакуумі з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (2.61 г., 78.1 %). MS (LCMS) m/z 431.1 (M-1).

Етап В) 2-(4-бромо-2-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазол.

Трифторометансульфонат міді (II) (218 мг, 0.60 мМ) додали до суспензії, що містила (1Е, 2Е)-етандіаль біс [(4-бромо-2-фторфеніл)гідразон] (2.61 г., 6.04 мМ) у толуолі (25 мл). Реакційну суміш нагріли до конденсації та інкубували з перемішуванням протягом ночі з цією температурою, після чого її охолодили та відфільтрували через целіт. Матеріал фільтру промили EtOAc (100 мл), об'єднані фільтрати промили 1 N водним розчином HCl (3 × 100 мл), водою (100 мл) та розсолем (100 мл), після чого висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці Varian SF25 (40 г) з застосуванням EtOAc у гексані (0-50 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1.08 г., 73.9 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 7.44 (ddd, 1 H) 7.47 – 7.54 (m, 1 H) 7.76 (t, 1 H) 7.90 (s, 2 H).

Етап С) 2-[2-фторо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазол.

Зазначену сполуку (1.54 г) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з 2-(4-бромо-2-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазолу (1.08 г., 4.82 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазолу, Приклад 26, Етап А. MS (LCMS) m/z 290.1 (M+1).

Етап D) (2R)-4-{5-фторо-4-[3-фторо-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

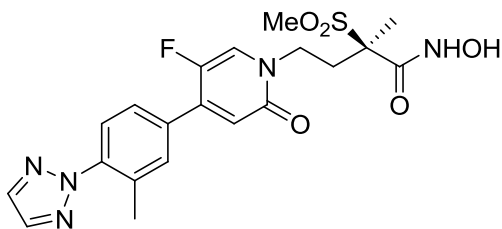
Зазначену сполуку (275 мг, 51.5 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з 2-[2-фторо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазолу (420 мг, 1.45 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (500 мг, 0.97 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 550.3 (M-1).

Етап Е) (2R)-4-{5-фторо-4-[3-фторо-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (133 мг, 57 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-4-[3-фторо-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (275 мг, 0.50 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 468.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.10 – 2.25 (m, 0 H) 2.43 – 2.56 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.74 – 3.89 (m, 1 H) 4.00 – 4.15 (m, 1 H) 6.70 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.60 – 7.66 (m, 1 H) 7.75 – 7.86 (m, 1 H) 8.00 (t, J=8.20 Гц, 1 H) 8.10 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 9.24 (br. S., 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Приклад 37.

(2R)-4-{5-фторо-4-[3-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



5

Етап А) (1Е, 2Е)-етандіаль біс[(4-бромо-2-метилфеніл)гідразон].

Зазначену сполуку (1.45 г., 87.9 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з (4-бромо-2-метилфеніл) гідразин-гідрохлориду (2.00 г., 8.42 мМ) та гліоксалу (40 % водний розчин, 450 мкл, 3.9 мМ) шляхом процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (1Е, 2Е)-етандіаль біс[(4-бромо-2-фторфеніл)гідразону], Приклад 36, Етап А. MS (LCMS) m/z 425.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.20 (s, 6 H) 7.09 – 7.33 (m, 6 H) 7.95 (s, 2 H) 9.73 (s, 2 H).

Етап В) 2-(4-бромо-2-метилфеніл)-2H-1,2,3-триазол.

Зазначену сполуку (608 г., 59.0 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з (1Е, 2Е)-етандіаль біс[(4-бромо-2-метилфеніл)гідразону] (1.45 г., 3.42 мМ) шляхом процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2-(4-бромо-2-фторфеніл)-2H-1,2,3-триазолу, Приклад 36, Етап В. <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 7.44 – 7.48 (m, 2 H) 7.50 – 7.53 (m, 1 H) 7.85 (s, 2 H).

Етап С) 2-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-лан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазол.

Зазначену сполуку (688 мг, 82.3 %) отримали у вигляді помаранчової твердої речовини з 2-(4-бромо-2-метилфеніл)-2H-1,2,3-триазолу (698 мг, 2.93 мМ) шляхом процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-лан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазолу, Приклад 26, Етап А. <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.36 – 1.41 (m, 12 H) 2.42 (s, 3 H) 7.61 (d, J=8.00 Гц, 1 H) 7.76 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (s, 2 H).

Етап D) (2R)-4-{5-фторо-4-[3-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

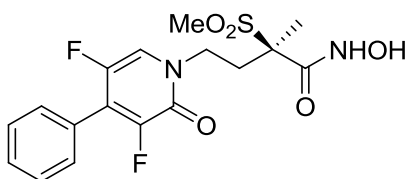
Зазначену сполуку (630 мг, 71.5 %) отримали у вигляді жовтої твердої речовини з 2-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-лан-2-іл)феніл]-2H-1,2,3-триазолу (688 мг, 2.41 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (830 мг, 1.61 мМ) шляхом процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 546.2(M-1).

Етап Е) (2R)-4-{5-фторо-4-[3-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (253 мг, 47.5 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-4-[3-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (630 мг, 1.15 мМ) шляхом процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап Е. MS (LCMS) m/z 464.1(M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.11-2.26 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 3.11 (s, 3 H) 3.74-3.87 (m, 1 H) 3.99-4.16 (m, 1 H) 6.64 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.60 (d, J=8.00 Гц, 1 H) 7.63-7.77 (m, 2 H) 8.08 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.09 (s, 1 H).

Приклад 38.

(2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 3,5-дифторо-4-йодопіридин-2(1H)-один.

2,3,5-Трифторо-4-йодопіридин (6.03 г., 23.3 мМ) суспендували у 6 М водному розчині HCl (250 мл). Суміш нагріли до конденсації та перемішували при цій температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш піддали концентруванню до сухого стану з отриманням зазначеної

5 сполуки у вигляді помаранчової твердої речовини (4.14 г., 69.2 %). MS (LCMS) m/z 257.9 (M+1).

Етап В) Етил(2R)-4-(3,5-дифторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Карбонат цезію (1.90 г., 5.84 мМ) додали до розчину 3,5-дифторо-4-йодопіридин-2(1H)-один (1.0 г., 3.9 мМ) та етил (2R)-4-бромо-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутаноату, Т1, (1.45 г., 5.06 мМ) у суміші тетрагідрофурану з t- бутанолом (1:1, 50 мл). Отриману суспензію нагріли до конденсації та перемішували при цій температурі протягом 72 год. Потім реакційну суміш відфільтрували через целіт та матеріал фільтру промили EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані фільтрати піддали концентруванню та неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці Analogix SF15 (24 г) з застосуванням EtOAc у гексані (0-50 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (575.6 мг, 32 %).

15 MS (LCMS) m/z 463.9(M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 2.20 (dt, J=13.90, 7.00 Гц, 1 H) 2.52 – 2.62 (m, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 4.00 (t, J=7.61 Гц, 2 H) 4.05 – 4.22 (m, 2 H) 7.94 (dd, J=4.20, 2.05 Гц, 1 H).

Етап С) Етил(2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Зазначену сполуку (110 мг, 63 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з фенілборної кислоти (98.8 мг, 0.81 мМ) та етил(2R)-4-(3,5-дифторо-4-йодо-2-оксо піридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (250 мг, 0.54 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання етил(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, Приклад 26, Етап В. MS (LCMS) m/z 414.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.33 – 1.46 (m, 3 H) 1.78 (s, 3 H) 2.44 – 2.65 (m, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.98 – 4.16 (m, 1 H) 4.25 – 4.43 (m, 3 H) 7.23 (dd, J=5.07, 2.15 Гц, 1 H) 7.40 – 7.61 (m, 5 H).

Етап D) (2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Зазначену сполуку (91 мг, 79.2 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з етил (2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутаноату (110 мг, 0.27 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл] піридин-1(2H)-іл}-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти, Приклад 26, Етап С. MS (LCMS) m/z 386.0 (M+1).

Етап Е) (2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

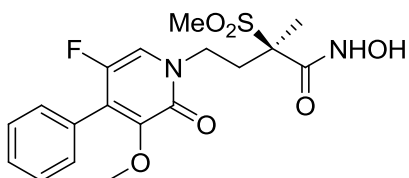
Зазначену сполуку (75.9 мг, 66 %) отримали у вигляді білуватої твердої речовини з (2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4- феніл піридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (91 мг, 0.36 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 26, Етап D. MS (LCMS) m/z 483.2 (M+1).

Етап F) (2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (13.9 мг, 22 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (75 мг, 0.16 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап E. MS (LCMS) m/z 401.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.59 (s, 3 H) 2.11 – 2.22 (m, 1 H) 2.52 – 2.62 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.79 – 3.99 (m, 1 H) 4.03 – 4.20 (m, 1 H) 7.40 – 7.64 (m, 5 H) 7.98 (dd, J=5.85, 1.95 Гц, 1 H) 9.24 (br. S., 1 H) 11.01 (s, 1 H).

Приклад 39.

(2R)-4-(5-фторо-3-метокси-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-(5-фторо-3- метокси-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Гідроксид калію (100 мг, 1.78 мМ) додали до розчину етил (2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату (77 мг, 0.19 мМ) у суміші тетрагідрофурану, метанолу та води (2:2:1 10 мл). Розчин нагріли до 50 °C та перемішували при цій температурі протягом 4 год. Реакційну суміш піддали концентруванню та залишок розчинили у 1 N водному розчині NaOH (50 мл). Водний шар промили EtOAc (3 × 50 мл) та підкислили рН до 3 за допомогою концентрованої HCl. Тверду фракцію зібрали шляхом фільтрації та промили водою (30 мл) та гексаном (30 мл) з отриманням зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (70 мг, 95 %). MS (LCMS) m/z 398.0(M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.69-1.79 (m, 3 H) 2.30-2.46 (m, 1 H) 2.55-2.72 (m, 1 H) 3.18 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 4.08-4.22 (m, 1 H) 4.23-4.38 (m, 1 H) 7.39-7.51 (m, 5 H) 7.60 (d, 1 H).

Етап В) (2R)-4-(5-фторо-3- метокси -2-оксо-4- фенілпіридин-1(2H)-іл)-2- метил -2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

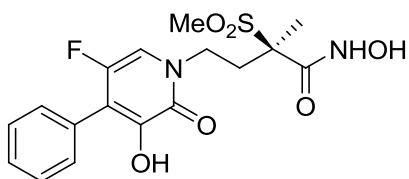
Зазначену сполуку (52 мг, 83 %) отримали у вигляді білуватої твердої речовини з (2R)-4-(5-фторо-3-метокси-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанової кислоти (50 мг, 0.13 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1 (2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 26, Етап D. MS (LCMS) m/z 497.0 (M+1).

Етап С) (2R)-4-(5-фторо-3-метокси-2-оксо-4- феніл піридин-1(2H)-іл)-N- гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (20.2 мг, 48 %) отримали у вигляді білуватої твердої речовини з (2R)-4-(5-фторо-3-метокси-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (75 мг, 0.16 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап E. MS (LCMS) m/z 413.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, метанол -d<sub>4</sub>) δ ppm 1.72 (s, 3 H) 2.30-2.50 (m, 1 H) 2.55-2.78 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.95-4.06 (m, 1 H) 4.21-4.37 (m, 1 H) 7.37-7.55 (m, 5 H) 7.61 (d, 1 H).

Приклад 40.

(2R)-4-(5-фторо-3-гідрокси-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

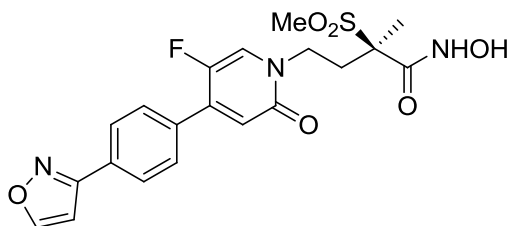


Етап А) (2R)-4-(5-фторо-3-гідрокси-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Трибромід бору (760 мкл, 0.76 мМ, 1.0 М розчин у дихлорметані) додали до розчину (2R)-4-(5-фторо-3-метокси-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду (156 мг, 0.378 мМ) у DCM (16.0 мл) при 0 °C. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім реакційну суміш піддали концентруванню з отриманням коричневої твердої речовини. Неочищений продукт очистили за допомогою попередньої ВЕРХ-хроматографії з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (25.4 мг, 16.9 %). MS (LCMS) m/z 399.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.59 (s, 3 H) 2.11-2.25 (m, 1 H) 3.07 (s, 1 H) 3.13 (s, 2 H) 3.70-3.88 (m, 1 H) 4.02-4.26 (m, 1 H) 7.11 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.37-7.65 (m, 5 H).

Приклад 41.

(2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізоксазол-3-ілфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фені́л)ізокса́зол.

Зазначену сполуку (730 мг, 67.0 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з 3-(4-бромфені́л)ізокса́золу (900 мг, 4.02 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фені́л]-2Н-1,2,3-триа́золу, Приклад 26, Етап А. MS (APCI)  $m/z$  272.1 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.36 – 1.41 (m, 12 H) 2.42 (s, 3 H) 7.61 (d, J=8.00 Гц, 1 H) 7.76 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (s, 2 H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.35 (s, 12 H) 6.66-6.70 (m, 1 H) 7.83 (s, 2 H) 7.88 (s, 2 H) 8.42-8.48 (m, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізокса́зол-3-іл)фені́л]-2-оксопіри́дин-1(2H)-і́л]-2-метил -2-(метилсульфо́ніл)-N-(тетрагі́дро-2Н-пі́ран-2-іло́кси)бу́тана́мід.

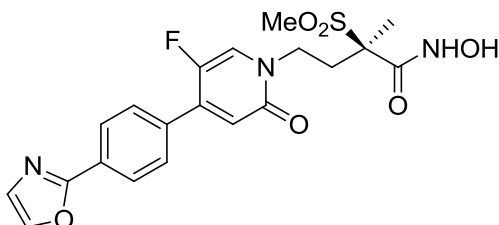
Зазначену сполуку (655 мг, 63.4 %) отримали у вигляді безбарвної маслянистої речовини з 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фені́л)ізокса́золу (525 мг, 1.94 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіри́дин-1(2H)-і́л)-2-метил-2-(метилсульфо́ніл)-N-(тетрагі́дро-2Н-пі́ран-2-іло́кси)бу́тана́мід, ТЗ, (1.00 г., 1.94 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифені́л)-2-оксопіри́дин-1(2H)-і́л]-2-метил-2-(метилсульфо́ніл)-N-(тетрагі́дро-2Н-пі́ран-2-іло́кси)бу́тана́мід, Приклад 19, Етап А. MS (APCI)  $m/z$  532.3 (M-1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.53-1.97 (m, 9 H) 2.31-2.47 (m, 1 H) 2.47-2.60 (m, 1 H) 3.19 (d, J=2.54 Гц, 3 H) 3.53-3.74 (m, 1 H) 4.00 (br. s., 1 H) 4.12 (s, 1 H) 4.27-4.40 (m, 1 H) 5.15 (d, J=14.24 Гц, 1 H) 6.63-6.75 (m, 2 H) 7.42 (d, J=5.46 Гц, 1 H) 7.62 (d, J=8.00 Гц, 2 H) 7.92 (d, J=8.59 Гц, 2 H) 8.49 (d, J=1.56 Гц, 1 H) 11.85 (d, J=17.76 Гц, 1 H).

Етап С) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізокса́зол-3-іл)фені́л]-2-оксопіри́дин-1(2H)-і́л]-N-гі́дрокси-2-метил-2-(метилсульфо́ніл)бу́тана́мід.

1.0 М водний розчин HCl (15 мл) повільно додали при кімнатній температурі до розчину (2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізокса́зол-3-іл)фені́л]-2-оксопіри́дин-1(2H)-і́л]-2-метил-2-(метилсульфо́ніл)-N-(тетрагі́дро-2Н-пі́ран-2-іло́кси)бу́тана́мід (655 мг, 1.23 мМ) у 1,4-діоксані (30 мл). Реакційну суміш спочатку перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім піддали концентруванню з отриманням неочищеного продукту, до якого додали воду (30 мл) та суміш піддали нагріванню протягом 5 хвилин. Потім суміш охолодили до кімнатної температури та отриману тверду речовину зібрали шляхом фільтрації та висушили в умовах високого вакууму з отриманням зазначеної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (314 мг, 56.9 %). MS (APCI)  $m/z$  450.1 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.55 (s, 3 H) 2.10-2.21 (m, 1 H) 2.42-2.49 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.66-3.85 (m, 1 H) 3.96-4.09 (m, 1 H) 6.59 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.21 (d, J=1.56 Гц, 1 H) 7.71 (dd, J=8.39, 1.76 Гц, 2 H) 8.00 (d, J=8.39 Гц, 2 H) 8.04 (d, J=6.44 Гц, 1 H) 9.03 (d, J=1.56 Гц, 1 H) 9.16-9.28 (m, 1 H) 11.06 (s, 1 H).

Приклад 42.

(2R)-4-[5-фторо-4-[4-(1,3-окса́зол-2-і́л)фені́л]-2-оксопіри́дин-1(2H)-і́л]-N-гі́дрокси-2-метил -2-(метилсульфо́ніл)бу́тана́мід.



Етап А) 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл) фені́л] -1,3-окса́зол.

Зазначену сполуку (240 мг, 34.3 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з 2-(4-йодофені́л)-1,3-окса́золу (700 мг, 2.58 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фені́л]-2Н-1,2,3-триа́золу,

Приклад 26, Етап А. MS (APCI)  $m/z$  272.2 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.35 (s, 12 H) 7.23-7.24 (m, 1 H) 7.69-7.73 (m, 1 H) 7.86-7.91 (m, 2 H) 7.98-8.05 (m, 2 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

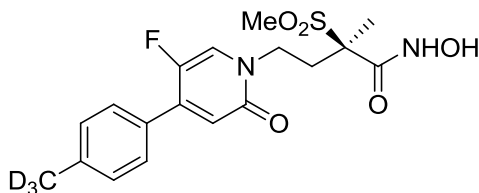
Зазначену сполуку (145 мг, 30.7 %) отримали у вигляді безбарвної маслянистої речовини з 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил -1,3,2-діоксборолан-2-іл) феніл]-1,3-оксазолу (240 мг, 0.89 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (435 мг, 0.84 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4- метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (APCI)  $m/z$  532.5 (M-1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.52-1.98 (m, 9 H) 2.35-2.47 (m, 1 H) 2.48-2.60 (m, 1 H) 3.20 (d, J=2.93 Гц, 3 H) 3.56-3.71 (m, 1 H) 3.96-4.07 (m, 1 H) 4.12-4.22 (m, 1 H) 4.32-4.46 (m, 1 H) 5.12-5.23 (m, 1 H) 6.69-6.75 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.37-7.45 (m, 1 H) 7.63 (dd, J=8.39, 1.56 Гц, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 8.14 (d, J=8.39 Гц, 2 H) 11.79-11.95 (m, 1 H).

Етап С) (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (31 мг, 25 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-[4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (145 мг, 0.27 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізоксазол-3-іл феніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанаміду, Приклад 41, Етап С. MS (APCI)  $m/z$  450.2 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.55 (s, 3 H) 2.11-2.23 (m, 1 H) 2.39-2.47 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.61-3.84 (m, 1 H) 3.91-4.12 (m, 1 H) 6.58 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.72 (d, J=7.02 Гц, 2 H) 7.91-8.12 (m, 3 H) 8.25 (s, 1 H) 9.12-9.29 (m, 1 H) 10.87-11.17 (m, 1 H).

Приклад 43.

(2R)-4-[5-фторо-4-(4-тридейтерометилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-тридейтерометилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

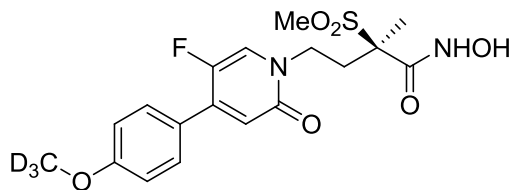
Зазначену сполуку (216 мг, 76.9 %) отримали у вигляді світло-помаранчової маслянистої речовини з (4-тридейтерометилфеніл)борної кислоти (85 мг, 0.61 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (300 мг, 0.58 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (APCI)  $m/z$  482.4 (M-1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.50-1.97 (m, 9 H) 2.32-2.44 (m, 1 H) 2.44-2.59 (m, 1 H) 3.17 (d, J=2.34 Гц, 3 H) 3.53-3.69 (m, 1 H) 4.00 (br. s., 1 H) 4.10-4.20 (m, 1 H) 4.31 (br. s., 1 H) 5.14 (d, J=14.44 Гц, 1 H) 6.65 (dd, J=7.22, 1.56 Гц, 1 H) 7.21-7.28 (m, 2 H) 7.36 (d, J=5.27 Гц, 1 H) 7.38-7.44 (m, 2 H) 11.89-12.06 (m, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-тридейтерометилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (62 мг, 35 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-тридейтерометилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (145 мг, 0.27 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізоксазол-3-іл феніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанаміду, Приклад 41, Етап С. MS (APCI)  $m/z$  400.0 (M+1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.54 (s, 3 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.47 (br. s., 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.75 (br. s., 1 H) 4.02 (br. s., 1 H) 6.47 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.28 (d, J=8.00 Гц, 2 H) 7.44 (d, J=7.02 Гц, 2 H) 7.98 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Приклад 44.

(2R)-4-[5-фторо-4-(4-тридейтерометоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-тридейтерометоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-  
 5 (метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

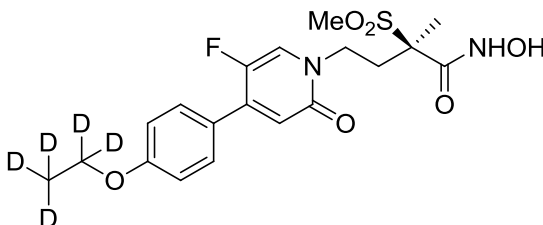
Зазначену сполуку (216 мг, 76.9 %) отримали у вигляді безбарвної маслянистої речовини з  
 (4-тридейтерометоксифеніл)борної кислоти (120 мг, 0.78 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-  
 оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду,  
 ТЗ, (400 мг, 0.78 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-  
 10 4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-  
 (тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. (122 мг, 31.5 %). MS (APCI) m/z  
 498.3 (M-1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.49-1.98 (m, 9 H) 2.38 (dd, J=7.12, 3.80 Гц, 1  
 H) 2.44-2.61 (m, 1 H) 3.18 (d, J=2.54 Гц, 3 H) 3.65 (d, J=11.51 Гц, 1 H) 3.89-4.04 (m, 1 H) 4.11-4.22  
 (m, 1 H) 4.24-4.38 (m, 1 H) 5.15 (d, J=14.63 Гц, 1 H) 6.64 (dd, J=7.41, 1.37 Гц, 1 H) 6.96 (d, J=8.78  
 15 Гц, 2 H) 7.35 (d, J=5.66 Гц, 1 H) 7.43-7.51 (m, 2 H) 12.02 (d, J=15.02 Гц, 1 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-4-(4-тридейтерометоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-  
 метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (55 мг, 55 %) отримали у вигляді твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-4-(4-  
 тридейтерометоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-  
 20 2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (120 мг, 0.24 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що  
 описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізоксазол-3-іл феніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-  
 гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 41, Етап С. MS (APCI) m/z 416.1  
 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.47 (br. s., 1 H) 3.08 (s, 3  
 H) 3.74 (br. s., 1 H) 4.02 (br. s., 1 H) 6.46 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.02 (d, J=8.39 Гц, 2 H) 7.51 (d, J=7.41  
 25 Гц, 2 H) 7.96 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Приклад 45.

(2R)-4-[4-(4-пентадейтероетоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-  
 2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[4-(4-пентадейтероетоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-  
 (метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (184 мг, 46.0 %) отримали у вигляді безбарвної маслянистої речовини з  
 35 (4-пентадейтероетоксифеніл)борної кислоти (132 мг, 0.78 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-  
 оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду,  
 ТЗ, (400 мг, 0.78 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-  
 4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-  
 (тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (APCI) m/z 514.4 (M-1). <sup>1</sup>H  
 40 ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.53-1.97 (m, 9 H) 2.39 (dt, J=7.27, 3.68 Гц, 1 H) 2.45-2.60 (m,  
 1 H) 3.19 (d, J=2.73 Гц, 3 H) 3.65 (d, J=11.51 Гц, 1 H) 3.90-4.04 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=11.22, 2.44 Гц,  
 1 H) 4.24-4.38 (m, 1 H) 5.16 (d, J=14.83 Гц, 1 H) 6.64 (dd, J=7.42, 1.17 Гц, 1 H) 6.95 (d, J=8.59 Гц, 2  
 H) 7.34 (d, J=5.66 Гц, 1 H) 7.40-7.52 (m, 2 H) 12.03 (br. s., 1 H).

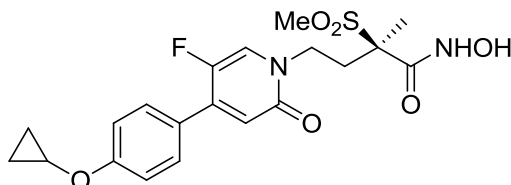
Етап В) (2R)-4-[4-(4-пентадейтероетоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-  
 45 2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (152 мг, 98.7 %) отримали у вигляді білуватої твердої речовини з (2R)-4-  
 [4-(4-пентадейтероетоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-  
 N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (120 мг, 0.24 мМ) за допомогою процедури,  
 аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізоксазол-3-ілфеніл)-2-

оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанаміду, Приклад 41, Етап С. MS (APCI) m/z 432.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 1.89-2.22 (m, 1 H) 2.32-2.47 (m, 1 H) 2.92-3.15 (m, 3 H) 3.57-3.80 (m, 1 H) 4.01 (br. s., 1 H) 6.45 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.01 (d, J=8.78 Гц, 2 H) 7.50 (d, J=7.22 Гц, 2 H) 7.96 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 9.21 (br. s., 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Приклад 46.

(2R)-4-{4-[4-(циклопропілокси)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 2-[4-(циклопропілокси) феніл]-4,4,5,5-тетраметил -1,3,2-діоксобо́ролан. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (770 мг, 0.94 мМ) додали до дегазованої суспензії 1-бромо-4-(циклопропілокси)бензену (2.0 г., 9.39 мМ), ацетату калію (2.76 г., 28.12 мМ) та 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил -2,2'-бі-1,3,2-діоксобо́ролану (2.62 г., 10.32 мМ) у безводному DMSO (20 мл). Реакційну суміш нагріли до 80 °C та перемішували при цій температурі протягом 5 год., після чого охолодили до кімнатної температури та розвели водою та діетиловим ефіром. Органічну фазу відокремили та водну фазу екстрагували з діетиловим ефіром. Органічні фракції об'єднали, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню у вакуумі, після чого до залишку додали гексан та отриманий жовтий розчин відокремили від коричневого осаду та піддали концентруванню.

Залишок очистили шляхом колоночної хроматографії з застосуванням 2 % ацетату у гексані у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини (878 мг, 36 %). MS (LCMS) m/z 261.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.74-0.83 (m, 4 H) 1.34 (s, 12 H) 3.73-3.82 (m, 1 H) 7.05 (d, 2 H) 7.75 (d, 2 H).

Етап В) (2R)-4-{4-[4-(циклопропілокси)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

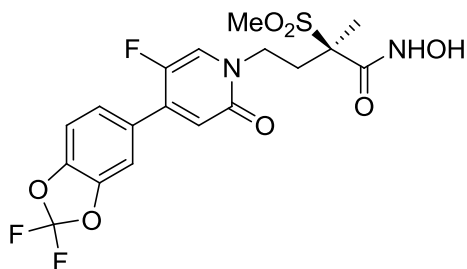
Зазначену сполуку (560 мг, 55.3 %) отримали у вигляді безбарвної маслянистої речовини з 2-[4-(циклопропілокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролану (554 мг, 2.13 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл) -N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (1.0 г., 1.94 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл) -2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (APCI) m/z 521.4 (M-1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.57-0.82 (m, 4 H) 1.42-1.91 (m, 9 H) 2.27-2.41 (m, 1 H) 2.41-2.58 (m, 1 H) 3.13 (s, 4 H) 3.45-3.64 (m, 1 H) 3.72 (dd, J=5.46, 2.93 Гц, 1 H) 3.80-3.98 (m, 1 H) 4.12 (d, J=10.93 Гц, 1 H) 4.17-4.31 (m, 1 H) 5.11 (d, J=13.85 Гц, 1 H) 6.59 (d, J=7.41 Гц, 1 H) 6.97-7.13 (m, 2 H) 7.36 (d, J=5.46 Гц, 1 H) 7.43 (d, J=8.59 Гц, 2 H) 11.82-12.08 (m, 1 H).

Етап В) (R)-4-(4-(4-циклопропоксибеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-N- гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (280 мг, 59.6 %) отримали у вигляді білуватої твердої речовини з (2R)-4-(4-(4-циклопропоксибеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2- (метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (560 мг, 1.07 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (R)-4-(5-фторо-4-(4-(ізоксазол-3-іл)феніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанаміду, Приклад 41, Етап С. MS (APCI) m/z 439.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) □ ppm 0.55-0.69 (m, 2 H) 0.74-0.85 (m, 2 H) 1.54 (s, 3 H) 2.03-2.26 (m, 1 H) 2.33-2.46 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.64-3.80 (m, 1 H) 3.88 (dt, J=6.05, 3.02 Гц, 1 H) 3.94-4.10 (m, 1 H) 6.46 (d, J=7.81 Гц, 1 H) 7.02-7.23 (m, 2 H) 7.52 (dd, J=8.78, 1.95 Гц, 2 H) 7.97 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Приклад 47.

(2R)-4-[4-(2,2-дифторо-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) (2R)-4-[4-(2,2-дифторо-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

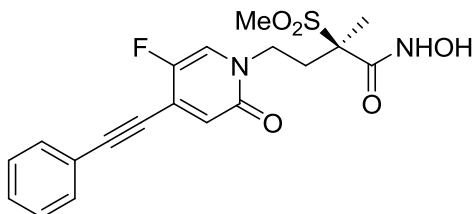
Зазначену сполуку (560 мг, 55.3 %) отримали у вигляді безбарвної маслянистої речовини з (2,2- дифторо-1,3-бензодіоксол-5-іл)борної кислоти (129 мг, 0.639 мМ) та (2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, ТЗ, (300 г., 0.581 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 19, Етап А. MS (LCMS) m/z 545.3 (M-1).

Етап В) (2R)-4-[4-(2,2-дифторо-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Водний розчин HCl (1.42 мл, 1.42 мМ) додали до розчину (2R)-4-[4-(2,2- дифторо-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (259 мг, 0.474 мМ) у етанолі (5 мл) та воді (2 мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверду фракцію зібрали шляхом фільтрації, промили водою (5 × 3 мл) та висушили в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної сполуки (143 мг, 65.3 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 2.07-2.24 (m, 1 H) 2.36-2.49 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.68-3.86 (m, 1 H) 3.98-4.13 (m, 1 H) 6.58 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.36-7.49 (m, 1 H) 7.55 (d, J=8.39 Гц, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.06 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Приклад 48.

(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) Етил (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-2- метил -2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Розчин етил(2R)-4-(5-фторо-4-йодо-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-2-метил-2- (метилсульфоніл) бутаноату (500 мг, 1.12 мМ) та діізопропілетиламіну (6.0 мл, 30 мМ) у тетрагідрофурані (15 мл) дегазували азотом. Потім до розчину додали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (65.4 мг, 0.056) та йодид міді (21.8 мг, 0.112 мМ), після чого додали фенілацетилен (150 мкл, 1.4 мМ). Реакційну суміш перемішували до розділення за допомогою TLC. Потім реакційну суміш розвели EtOAc (100 мл), промили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) та розсолем (100 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці Varian SF15 (24 г.) з застосуванням EtOAc у гексані (30-80 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (389 мг, 82.6 %). MS (LCMS) m/z 420.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, хлороформ-d) δ ppm 1.35 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 2.42-2.61 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.91-4.00 (m, 1 H) 4.19-4.27 (m, 1 H) 4.30 (q, J=7.02 Гц, 2 H) 6.72 (d, J=6.63 Гц, 1 H) 7.27 (t, J=2.34 Гц, 2 H) 7.35-7.44 (m, 2 H) 7.55-7.60 (m, 2 H).

Етап В) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Зазначену сполуку (195.1 мг, 72.1 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з етил (2R) - 4 - [5 - фторо - 2 - оксо - 4 - (фенілетиніл) піридин - 1 (2H) - іл] - 2 -метил-2-

(метилсульфоніл)бутаноату (290 мг, 0.52 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання етил(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноату, Приклад 26, Етап С. MS (LCMS) m/z 392.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.55 (s, 3 H) 2.10-2.24 (m, 0 H) 2.40-2.56 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 3.87-4.06 (m, 2 H) 6.65 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 7.43-7.55 (m, 3 H) 7.57-7.65 (m, 2 H) 8.07 (d, J=5.46 Гц, 1 H).

Етап С) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

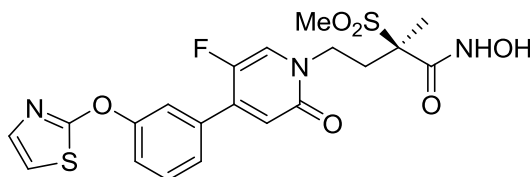
Зазначену сполуку (232 мг, 95.0 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанової кислоти (195.1 мг, 0.50 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду, Приклад 26, Етап D.

Етап D) (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (124.4 мг, 64.7 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (232 мг, 0.47 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для отримання (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап E. MS (LCMS) m/z 407.0 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.56 (s, 3 H) 2.04 – 2.21 (m, 1 H) 2.37 – 2.49 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.69 – 3.85 (m, 1 H) 3.92 – 4.12 (m, 1 H) 6.69 (d, 1 H) 7.39 – 7.57 (m, 3 H) 7.57 – 7.68 (m, 2 H) 8.05 (d, J=5.46 Гц, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 11.04 (s, 1 H).

Приклад 49.

(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.



Етап А) 2-(3-йодофенокси)-1,3-тіазол.

Карбонат цезію (4.52 г., 13.87 мМ) додали до 2-бromo-1,3-тіазолу (1.90 г., 11.6 мМ) та 3-йодофенолу (2.54 г., 11.5 мМ) у безводному DMF (30 мл). Реакційну суміш нагріли до 135 °C та інкубували її з перемішуванням протягом ночі з цією температурою. Потім реакційну суміш охолодили, налили її у воду (100 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні сполуки промили розсолон (100 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та піддали концентруванню. Неочищений продукт очистили шляхом флеш-хроматографії на колонці Varian SF15 (24 г) з застосуванням EtOAc у гексані (0-10 %) у якості елюенту з отриманням зазначеної сполуки у вигляді жовтої маслянистої речовини (2.52 г., 71.8 %). MS (LCMS) m/z 304.1 (M+1).

Етап В) 2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-ролан-2-іл)фенокси]-1,3-тіазол.

Зазначену сполуку (1.33 г) отримали у вигляді необробленої коричневої твердої речовини з 2-(3-йодофенокси)-1,3-тіазолу (500 мг, 1.65 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-ролан-2-іл) феніл] -2H-тетразолу, Приклад 1, Етап А. MS (LCMS) m/z 304.0 (M+1).

Етап С) Етил(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутаноат.

Зазначену сполуку (534 мг) отримали у вигляді необробленої коричневої маслянистої речовини з 2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо-ролан-2-іл)фенокси]-1,3-тіазолу (1.33 г., 4.39 мМ) та T2 (400 мг, 0.90 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для етил(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-{[транс-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)цикло гексил] метокси} феніл) піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутаноату, Приклад 18, Етап D. MS (LCMS) m/z 495.2 (M+1).

Етап D) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2- метил-2-(метилсульфоніл)бутанова кислота.

Зазначену сполуку (144 мг, 28.4 %) отримали у вигляді білуватої твердої речовини з етил (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл]-2-метил-2-

(метилсульфоніл)бутаноату (538 мг, 1.09 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти, Приклад 26, Етап С. MS (LCMS) m/z 467.1 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.12-2.27 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.85-4.11 (m, 2 H) 6.55 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.24-7.35 (m, 2 H) 7.44-7.66 (m, 4 H) 8.07 (d, J=6.44 Гц, 1 H).

Етап Е) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанамід.

Зазначену сполуку (115 мг, 65.8 %) отримали у вигляді білуватої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанової кислоти (144 мг, 0.31 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси) бутанаміду, Приклад 26, Етап D. MS (LCMS) m/z 566.2 (M-1).

Етап F) (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід.

Зазначену сполуку (66.8 мг, 68.4 %) отримали у вигляді білої твердої речовини з (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл]піридин-1(2H)-іл}-2-метил-2-(метилсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутанаміду (115 мг, 0.20 мМ) за допомогою процедури, аналогічної тій, що описана для (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанаміду, Приклад 26, Етап E. MS (LCMS) m/z 482.2 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.09-2.23 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.70-3.87 (m, 1 H) 3.97-4.14 (m, 1 H) 6.58 (d, J=7.61 Гц, 1 H) 7.25-7.35 (m, 2 H) 7.45-7.67 (m, 4 H) 8.06 (d, J=6.44 Гц, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 11.08 (s, 1 H).

Біологічні приклади.

Для оцінки біологічної активності вибраних сполук, їх дослідили шляхом вибраних аналізів *in vitro*. За допомогою одного з таких аналізів була виміряна здатність сполук до руйнування синтезу ліпополісахариду (LPS), який є компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Руйнування цього синтезу для бактерій є летальним. Аналіз також полягав у визначенні здатності сполук інгібувати LpxC, перший фермент шляху біосинтезу LPS (що була виміряна у вигляді IC<sub>50</sub>). На додачу, для окремих бактерій були визначені значення MIC (мінімальних інгібіторних концентрацій). Специфічні умови аналізів наведені нижче:

А) Аналіз IC<sub>50</sub> ферменту LpxC бактерій *P. aeruginosa* (позначено, як IC<sub>50</sub> ферменту PA LpxC): Аналіз визначення IC<sub>50</sub> ферменту LpxC проводили таким саме чином, як описано у Malikzay et al in 2006 Poster, Screening LpxC (UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetylase) using BioTrove RapidFire HTS Mass Spectrometry (aNew Lead Discovery and Inflammation and Infectious Disease, cStructural Chemistry, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ 0703, (BioTrove, Inc. 12 Gill St., Suite 4000, Woburn, MA 01801). Стисло кажучи, фермент LpxC *Pseudomonas aeruginosa* (0.1нМ), виділений з бактерій *E. coli* з надлишковим рівнем інкубували при 25 °C у кінцевому обсязі 50 мкл, що містив 0.5 мкМ UDP-3-O-(R-3-гідроксидеканойл)-N-ацетилглюкозаміну, 1мг/мл BSA та 50 мМ натрій - фосфатного буферу, pH 8.0 у присутності та у відсутності інгібіторної сполуки. Наприкінці годинного інкубування, до реакційної суміші додали 5 мкл 1 N HCl для зупинення ферментної реакції, зразки піддали центрифугуванню та аналізували за допомогою системи BioTrove Rapidfire HTMS Mass Spectrometry System. Для вирахування значень IC<sub>50</sub> від відсоткових значень перетворення застосували контроль, що не містив ферменту.

В) Визначення MIC: Антибактеріальну активність *in vitro* сполук, описаних у Прикладах оцінювали шляхом перевірки мінімальної інгібіторної концентрації (MIC) відповідно до вимог Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI), див. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M7-A8 [ISBN 1-56238-689-1]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006; а також Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20 [ISBN1-56238-716-2]. Clinical and Laboratory Standards Institute.

Визначення MIC є стандартним лабораторним способом оцінки антибактеріальної активності сполуки. MIC являє собою найменшу концентрацію ліків, що пригнічує візуально наявне зростання бактерій після їх інкубування протягом ночі. Для визначення значення MIC, зазначені ліки у певному діапазоні концентрацій (наприклад, 0.06-64 мкг / мл) інкубують з визначеним штамом бактерій. Звичайно, діапазон концентрацій ліків розбивають на дози з дворазовим збільшенням (наприклад, 0.06 мкг / мл, 0.12 мкг / мл, 0.25 мкг / мл, 0.50 мкг / мл, 1.0

мкг / мл тощо) та різні концентрації ліків окремо інкубують з приблизно однаковою кількістю бактерій протягом ночі, після чого визначають MIC шляхом візуальної перевірки лікарського ефекту кожної концентрації ліків та визначення найнижчої концентрації ліків, при якій виникає інгібування бактеріального зростання порівняно з вільним від ліків контролем. Звичайно, бактерії продовжують зростати при концентраціях ліків, нижчих, ніж MIC та зупиняють зростання при концентраціях, що приблизно дорівнюють або вище, ніж MIC.

Значення MIC, наведені у Таблицях 2 та 3 нижче отримані в результаті аналізів подвійної оцінки кожної тестової сполуки. У випадках, коли подвійні значення відрізнялися між собою у 0 – 2 рази, для таблиць обирали найнижче значення. Загально кажучи, якщо подвійні значення відрізнялися між собою більш, ніж в 2 рази, то аналіз вважався неприйнятним та його повторювали знову, доки відхилення між результатами подвійної оцінки не ставало дворазовим або менше. Відповідно до вищезазначених нормативів CLSI, застосування контрольних організмів та референсних сполук у кожному аналізі MIC було здійснено з забезпеченням належного контролю якості. Для того, щоб вважатися прийнятними та бути включеними у даний документ, отримані в результаті досліджень цих контрольних організмів та референсних сполук значення MIC повинні були знаходитися в межах певного діапазону аналізу. Фахівцям також буде зрозуміло, що значення MIC можуть змінюватися від експерименту до експерименту. Взагалі кажучи, слід визнати, що значення MIC часто змінюються від експерименту до експерименту у +/- два рази. Хоча для кожної сполуки та кожного мікроорганізму тут наведені одиничні значення MIC, читачеві не слід робити висновок, що кожну сполуку перевіряли лише один раз. Деякі сполуки пройшли декілька перевірок та дані, наведені у Таблицях 2 та 3 відображають відносну активність сполук та у цих випадках відповідно до зазначених вище нормативів можуть бути отримані різні значення MIC.

У цих дослідженнях по визначенню MIC були застосовані наступні бактеріальні штами:

- 1) *Pseudomonas aeruginosa* UI-18: дикого типу, позначений, як PA-7 у Таблицях 2 та 3;
- 2) *Acinetobacter baumannii* / *haemolyticus*, отриманий у клінічних умовах, що має стійкість до ряду ліків, позначений, як AB-3167 у Таблицях 2 та 3;
- 3) *Escherichia coli* EC-1: VOGEL, мишачий вірулентний штам, позначений, як EC-1 у Таблицях 2 та 3;
- 4) *Klebsiella pneumoniae*: стійкий до ципрофлоксацину ізолят, здатний до експресії бета-лактамаз розширеного спектру дії (ESBL), отриманий у клінічних умовах, позначений, як KP-3700 у Таблицях 2 та 3.

У наведеній нижче Таблиці 2 надані результати, отримані з кінцевих продуктів, описаних у Прикладах 1-47. Якщо певний елемент таблиці залишається порожнім, то це свідчить про те, що ці дані на даний час є недоступними.

Колонка 1 відповідає номеру прикладу, у колонці 2 наведена назва по IUPAC, у колонці 3 наведені результати вищеописаного аналізу ферменту LpxC та у колонках 4-7 наведені дані MIC, як описано вище.

Таблиця 2

№ прикладу	Назва (IUPAC)	PA: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	EC-1 (мкг/мл)	KP-3700 (мкг/мл)	PA-7 (мкг/мл)
1	(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-тетразол-2-іл) феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00149	>64.0	>64.0	>64.0	32
2	(2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000595	>64.0	0.25	1	0.25
3	(2R)-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000325	64	0.25	1	0.25

Таблиця 2

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	КР-3700 (мкг/мл)	РА-7 (мкг/мл)
4	(2R)-4-[5-фторо-4-(2- фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000717	>64.0	2	4	0.5
5	(2R)-4-[4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000822	>64.0	1	2	1
6	(2R)-4-[4-(3,4- дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000833	>64.0	1	2	0.5
7	(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(2,2,2-трифтороетокси)феніл] піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000576	>64.0	0.25	2	1
8	(2R)-4-[4-(3,4-дигідро-2H-хромен-6-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000377	>64.0	0.5	2	1
9	(2R)-4-[5-фторо-4-[4-(метилтіо)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00051	>64.0	0.25	1	0.5
10	(2R)-4-[4-(4-етоксифеніл) -5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000823	>64.0	0.25	1	1
11	(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-пропілфеніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000482	>64.0	0.125	0.5	0.5
12	(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-[4-(пентафторо-6λ-сульфаніл)феніл] піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00114	>64.0	4	16	4
13	(2R)-4-[5-фторо-4-(3- метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00105	>64.0	1	4	1
14	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторо-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000758	>64.0	0.5	2	0.5

Таблиця 2

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	КР-3700 (мкг/мл)	РА-7 (мкг/мл)
15	(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(окситан-3-ілокси)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00205	>64.0	16	32	16
16	(2R)-4-[4-(4-хлоро-2- фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000336	>64.0	0.25	1	0.5
17	(2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0005	>64.0	0.5	1	1
18	(2R)-4-[5-фторо-4-{4-[(транс-4-гідроксициклогексил)метокси]феніл}-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000463	>64.0	0.125	2	1
19	(2R)-4-[5-фторо-4-(3-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000879	>64.0	2	4	1
20	(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(4-піримідин-2-ілфеніл) піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000945	>64.0	0.125	0.5	1
21	(2R)-4-[5-фторо-4-[4-(5-метоксипіримідин-2-іл) феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000436	>64.0	0.125	0.5	1
22	(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4- метокси-2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000181	>64.0	≤0.0600	0.125	0.5
23	(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(4- метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000287	>64.0	0.06	0.125	0.5
24	(2R)-4-(5-фторо-2-оксо-4-хіноксалін-6-ілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00123	>64.0	4	8	4
25	(2R)-4-[5-фторо-4-(3- метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000412	>64.0	1	4	2

Таблиця 2

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	КР-3700 (мкг/мл)	РА-7 (мкг/мл)
26	(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл) феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0000743	>64.0	≤0.0600	≤0.0600	0.25
27	(2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0000498	>64.0	0.25	0.5	0.5
28	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000564	>64.0	1	1	0.5
29	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000514	>64.0	0.5	1	0.5
30	(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(трифторометилокси) феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000106	>64.0	0.25	2	0.5
31	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000213	>64.0	1	4	0.5
32	(2R)-4-{5-фторо-4-[4-(6-метоксипіридин-3-іл) феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0004	>64.0	≤0.0600	1	1
33	(2R)-4-{4-[4-(дифторометокси)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0000606	>64.0	0.5	2	0.5
34	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000834	>64.0	0.25	2	0.5
35	(2R)-4-{4-[4-(дифторометокси)-3-фторфеніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000589	>64.0	1	2	0.5
36	(2R)-4-[5-фторо-4-[3-фторо-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000398	>64.0	0.5	1	1

Таблиця 2

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	АВ-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	КР-3700 (мкг/мл)	РА-7 (мкг/мл)
37	(2R)-4-{5-фторо-4-[3-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N- гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід		>64.0	0.5	1	1
38	(2R)-4-(3,5-дифторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00055	>64.0	1	2	0.5
39	(2R)-4-(5-фторо-3-метокси-2-оксо-4-феніл піридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.00807	64	4	8	8
40	(2R)-4-(5-фторо-3-гідрокси-2-оксо-4-феніл піридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	>0.100	64	16	32	16
41	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-ізоксазол-3-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000237	16	0.5	0.25	0.5
42	(2R)-4-[5-фторо-4-[4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000328	>64.0	0.25	0.25	1
43	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід-d <sub>3</sub>	0.000653	>64.0	0.25	1	0.5
44	(2R)-4-[5-фторо-4-(4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід-d <sub>3</sub>	0.000664	>64.0	0.25	1	0.25
45	(2R)-4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід-d <sub>5</sub>	0.000547	>64.0	0.125	0.5	0.5
46	(2R)-4-[4-(4-(циклопропілокси)феніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000229	>64.0	0.125	0.5	0.5
47	(2R)-4-[4-(2,2-дифторо-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід		>64.0	0.25	1	0.5
48	(2R)-4-[5-фторо-2-оксо-4-(фенілетиніл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000555	>64.0	0.06	0.25	0.5

Таблиця 2

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	PA: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	EC-1 (мкг/мл)	KP-3700 (мкг/мл)	PA-7 (мкг/мл)
49	(2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[3-(1,3-тіазол-2-ілокси) феніл]піридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.000758	>64	0.25	1	2

Приклади 50 – 125.

Зазначені нижче сполуки можна отримати за допомогою загальних процедур, наведених у Прикладах 1-49 вище. Звичайно продукти виникають в результаті реакції крос-сполучення Судзукі-Міяура, як описано вище, шляхом застосування відповідних початкових матеріалів з вибірконим зняттям захисту кінцевої захисної групи гідроксамової кислоти. Способи, застосовані для опису синтезу попередників або залучених до зв'язування сполук, як-то борної кислоти або складних ефірів є відомі фахівцям у цій галузі.

У наведеній нижче Таблиці 3 колонка 1 відповідає номеру прикладу, у колонці 2 наведена назва по IUPAC, у колонках 3-6 наведені біологічні дані in vitro, отримані таким саме чином, що й дані у Таблиці 2, у колонках 7 та 8 наведені показники часу утримування та мас – спектрів, отриманих шляхом LCMS з застосуванням описаного нижче способу. На даний час отримані ще не всі дані для всіх сполук, що вказано у вигляді порожніх клітин у Таблиці 3.

Наведені у колонці 7 показники часу утримування (LCMS були отримані у наступних умовах:  
Градiєнт: 0.05 % TFA 95:5-5:95 вода: ACN  
Швидкість потоку: 1.3 мл / хв.  
Розміри колонки: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм 2.1 × 30 мм.  
Час пробігу: 1.1 хвилини

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	PA: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	EC-1 (мкг/мл)	PA:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
50	4-[5-фторо-2-оксо-4-(3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0682	>64.0	>64.0	>64.0	0.42	438.1
51	4-[5-фторо-4-(1H-індазол-6-іл)-2-оксо піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0039	>64.0	>64.0	>64.0	0.49	423.1
52	2-фторо-4-{5-фторо-1-[4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл}-N-метилбензамід	0.0022	>64.0	64	32	0.45	458.1
53	4-[5-фторо-4-(4-гідроксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0042	>64.0	>64.0	64	0.46	399

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	РА:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
54	4-[4-(2,5-діметоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	>0.100	>64.0	>64.0	>64.0	0.58	443.1
55	4-(5,5'-дифторо-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'Н)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0668	>64.0	>64.0	64		
56	4-[4-(3-хлоро-5-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0020	>64.0	8	2		
57	4-[5-фторо-4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0210	>64.0	>64.0	>64.0	0.46	452.1
58	4-[4-(4-ціано-3-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0026	>64.0	32	8		
59	4-[5-фторо-4-(4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0010	>64.0	1	1		
60	4-{4-[4-(1-ціано-1-метилетил)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0039	>64.0	32	4	0.61	450.1
61	4-[4-(3-ацетамідофеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	>0.100	>64.0	>64.0	>64.0	0.47	440.1
62	4-[4-(3,5-дифторо-4-метоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0020	>64.0	4	2	0.62	449

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	РА:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
62	4-[4-(3,5-дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0031	>64.0	8	1	0.61	419
64	4-[5-фторо-4-(2-метил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0072	>64.0	>64.0	64	0.44	452.1
65	4-(5'-фторо-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0823	>64.0	>64.0	32	0.31	384.1
66	4-[4-(4-хлоро-2-фторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0008	64	0.5	0.5		
67	4-[5-фторо-4-(4-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0045	64	16	4	0.59	431
68	4-{5-фторо-1-[4-(гідроксиаміно)-3-метил-3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл}-N, N-диметилбензамід	0.0343	>64.0	>64.0	>64.0	0.46	454.1
69	4-(5'-фторо-2-метокси-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0166	>64.0	64	8		
70	4-(6-ціано-5'-фторо-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0333	>64.0	>64.0	64	0.47	409
71	4-[5-фторо-4-(3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	>0.100	>64.0	>64.0	>64.0	0.37	438.1

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	РА:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
72	4-(5-фторо-4-фуоро[3,2-b] піридин-6-іл-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0348	>64.0	64	32	0.44	424
73	4-(3',5-дифторо-2-оксо-4,4'-біпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0083	>64.0	>64.0	8	0.43	402
74	4-[4-(4-ціано-3-метоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0059	>64.0	64	16		
75	4-(5'-фторо-5,6-ді метокси-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0454	>64.0	>64.0	>64.0	0.51	444.1
76	4-[4-(4-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0011	>64.0	0.25	0.5	0.63	427.1
77	4-{4-[4-(2-ціаноетил)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0026	>64.0	32	4	0.54	436.1
78	4-(5-фторо-2-оксо-4-фенілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0028	>64.0	4	1	0.57	383.1
79	4-[4-{4-[(диметиламіно) метил]феніл}-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0359	>64.0	>64.0	16	0.37	440.1
80	4-(5'-фторо-6-гідрокси-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	>0.100	>64.0	>64.0	>64.0	0.35	400

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	PA: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	EC-1 (мкг/мл)	PA:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
81	4-[4-(4-ацетамідофеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0243	>64.0	64	32	0.45	440.1
82	4-[4-(3-ціанофеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0130	>64.0	64	8		
83	4-(5,5'-дифторо-6-метил -2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0275	>64.0	>64.0	32	0.49	416.1
84	4-{5-фторо-1-[4-(гідроксиаміно)-3-метил -3-(метилсульфоніл)-4-оксобутил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл}-N-метилбензамід	0.0145	>64.0	>64.0	>64.0	0.43	440.1
85	4-[5'-фторо-6-(гідрокси метил)-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	>0.100	>64.0	>64.0	>64.0	0.32	414.1
86	4-[5-фторо-4-(4-фтор феніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0017	>64.0	4	1		
87	4-(5-фторо-2-оксо-4-хинолін-3-ілпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0061	>64.0	16	8	0.46	434.1
88	4-{5-фторо-4-[4-(1-метоксиетил)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0076	>64.0	16	4	0.59	441.1
89	4-(5'-фторо-6-метокси-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2H)-іл)-N-гідрокси-2- метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0031	>64.0	8	2		

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	РА:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
90	4-(5-хлоро-5'-фторо-2'-оксо-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0125	>64.0	64	16		
91	4-{4-[4-(ціанометил)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0023	>64.0	16	4	0.52	422.1
92	4-(2'-етокси-5-фторо-2-оксо-4,4'-біпіридин-1(2H)-іл)-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0057	>64.0	8	8	0.54	428.1
93	4-{5-фторо-4-[3-(метокси метил)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0142	>64.0	32	8		
94	4-[4-(2-ціанофеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0323	32	8	32	0.52	408
95	4-[4-(4-етокси-3-фтор феніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0012	64	1	2	0.63	445.1
96	4-[5-фторо-4-(2-метил хиолін-7-іл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0108	>64.0	16	32	0.39	448.1
97	4-[4-(2,4-дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0012	>64.0	4	1	0.59	419
98	4-[4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0285	>64.0	64	32	0.53	443.1

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	РА:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
99	4-(6-етокси-5'-фторо-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2- метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	0.0025	>64.0	2	2		
100	4-[5-фторо-4-(3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	0.0025	>64.0	4	2	0.58	413.1
101	4-[4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	0.0052	>64.0	64	8	0.55	438.1
102	4-[4-(4-хлоро-3-ціано феніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	0.0021	>64.0	4	4	0.6	442
103	4-[5-фторо-4-(2-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	0.0014	>64.0	4	0.5	0.57	401.1
104	4-(5'-фторо-2-ізопропокси-2'-оксо-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл)-N-гідрокси-2- метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	>0.100	32	8	32		
105	4-{5-фторо-4-[4-фторо-3-(гідроксиметил)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід		>64.0	>64.0	>64.0	0.49	431.1
106	4-[5-фторо-2-оксо-4-(2-піролідін-1-ілпіримідін-5-іл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	0.0568	>64.0	32	64	0.5	454.1
107	4-[4-(4-хлорфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2- метил-2- (метилсульфоніл) бутанамід	0.0010	>64.0	1	0.25	0.64	417

Таблиця 3

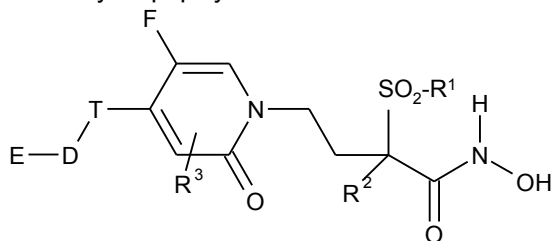
№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	РА: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	ЕС-1 (мкг/мл)	РА:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
108	4-[5-фторо-2-оксо-4-(1-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-5-іл)піридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0072	>64.0	>64.0	>64.0	0.4	438.1
109	4-[4-(4-хлоро-3-гідрокси феніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0073	>64.0	32	32	0.56	433
110	4-[5-фторо-4-[2-(метокси метил)феніл]-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	>0.100	>64.0	>64.0	>64.0	0.56	427.1
111	4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метокси-5-метилфеніл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0030	>64.0	4	4	0.61	445.1
112	4-[4-(3-етоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0031	>64.0	2	4		
113	4-[5'-фторо-2'-оксо-6-(трифторометил)-3,4'-біпіридин-1'(2'Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0296	>64.0	>64.0	32	0.58	452
114	4-[4-(4-ціано-3-метил феніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0013	>64.0	4	2	0.57	422.1
115	4-[4-[2-(диметиламіно) піримідин-5-іл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0741	>64.0	32	32	0.48	428.1
116	4-[5-фторо-4-(3-фторфеніл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід	0.0010	>64.0	4	1	0.58	401.1

Таблиця 3

№ прикла- ду	Назва (IUPAC)	PA: IC <sub>50</sub> (мкм)	AB-3167 (мкг/мл)	EC-1 (мкг/мл)	PA:UC 12120 (мкг/мл)	Час утримування	Мас- спектри
117	4-[4-(2,3-дифторфеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0008	>64.0	2	0.5	0.59	419.1
118	4-[5-фторо-4-(2-фторо-3-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0007	>64.0	1	1	0.57	431.1
119	4-[4-(3-ціано-5-метоксифеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0508	>64.0	>64.0	64	0.57	438.1
120	4-[4-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0009	>64.0	2	1	0.57	425.1
121	4-[5-фторо-2-оксо-4-(1H-пуразол-3-іл)піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід		>64.0	>64.0	>64.0		
122	4-{5-фторо-4-[2-фторо-3-(гідроксиметил)феніл]-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0024				0.46	431.1
123	4-{4-[3-(2-аміно-2-оксоетил)феніл]-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл}-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід		>64.0	>64.0	>64.0	0.43	440.1
124	4-[4-(4-ціанофеніл)-5-фторо-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0034	>64.0	32	8	0.53	408
125	4-[5-фторо-4-(2-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл) бутанамід	0.0129	>64.0	64	8	0.57	413.1

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули:



I

або її фармацевтично прийнятна сіль,  
де:

$R^1$  є  $(C_1-C_3)$ алкілом;

$R^2$  є воднем або  $(C_1-C_3)$ алкілом;

$R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, ціано,  $(C_1-C_3)$ алкілом,  $(C_1-C_3)$ алкокси, трифторметилом або трифторметилокси;

T є етинілом, вибірково заміщеним  $(C_6-C_{10})$ арилом або вибірково заміщеним гетероарилом;

D є відсутнім або являє собою  $-(CH_2)_r-$ ,  $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$  або зв'язок;

r є цілим числом 1, 2, або 3;

n та p незалежним чином являють собою ціле число 0, 1 або 2;

E є відсутнім або являє собою замісник, вибраний з групи, що містить:

i)  $(C_3-C_{10})$ циклоалкіл, вибірково заміщений;

ii)  $(C_6-C_{10})$ арил, вибірково заміщений;

iii) гетероарил, вибірково заміщений; та

iv) гетероцикл, вибірково заміщений;

за умови, що:

1) якщо E є відсутнім, то D є також відсутнім;

2) T не є незаміщеним фенолом; коли E та D разом є відсутніми, то  $R^3$  є воднем та кожен з радикалів  $R^1$  та  $R^2$  є метилом;

де кожен " $(C_6-C_{10})$ арил, вибірково заміщений" або "вибірково заміщений  $(C_6-C_{10})$ арил" є вибірково заміщеним від 1 до 4 замісниками, кожен з яких є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкокси, фосфат,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-(CH_2)_m-NR^5-C(O)-R^4$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)-N-R^4R^5$ ,  $-C(O)-R^4$ ,  $-C(O)-O-R^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO_2R^4$  та  $-NR^4R^5$ , де кожен радикал  $R^4$  та  $R^5$  незалежним чином являє собою водень або  $(C_1-C_3)$ алкіл, та m незалежним чином являє собою ціле число від 0 до 4;

де кожен "гетероарил, вибірково заміщений" або "вибірково заміщений гетероарил" являє собою 5-10-членний моноциклічний або біциклічний гетероарильний фрагмент, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з кисню, азоту та сірки, та є вибірково заміщеним від 1 до 4 замісниками, кожен з яких є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкокси, фосфат,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-(CH_2)_m-N-C(O)-R^4$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)-N-R^4R^5$ ,  $-C(O)-R^4$ ,  $-C(O)-O-R^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO_2R^4$  та  $-NR^4R^5$ , де кожен радикал  $R^4$  та  $R^5$  незалежним чином являє собою водень або  $C_1-C_3$ алкіл, та m незалежним чином являє собою ціле число від 0 до 4;

де кожен "вибірково заміщений  $(C_3-C_{10})$ циклоалкіл" являє собою насичений або частково насичений моноциклічний, біциклічний, біциклічний з містковими зв'язками або трициклічний алкільний радикал, де кожен циклічний фрагмент має 3-10 атомів карбону, та є вибірково заміщеним від 1 до 4 замісниками, кожен з яких є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкокси, фосфат, оксо,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-(CH_2)_m-NR^5-C(O)-R^4$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)-N-R^4R^5$ ,  $-C(O)-R^4$ ,  $-C(O)-O-R^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO_2R^4$  та  $-NR^4R^5$ , де кожен радикал  $R^4$  та  $R^5$  незалежним чином являє собою водень або  $(C_1-C_3)$ алкіл, та m незалежним чином являє собою ціле число від 0 до 4;

де кожен "гетероцикл, вибірково заміщений" являє собою 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце, яке містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з кисню, азоту та сірки, та є вибірково заміщеним від 1 до 4 замісниками, кожен з яких є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкокси, пентафторсульфоніл, фосфат, оксо,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-(CH_2)_m-N-C(O)-R^4$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)-N-R^4R^5$ ,  $-C(O)-R^4$ ,  $-C(O)-O-R^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO_2R^4$  та  $-NR^4R^5$ , де кожен радикал  $R^4$  та  $R^5$

незалежним чином являє собою водень або  $(C_1-C_3)$ алкіл, та  $m$  незалежним чином являє собою ціле число від 0 до 4;

де кожен "вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл" є вибірково заміщеним від 1 до 3 замісниками, кожен з яких є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, сульфонамід, іміно, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup> та -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, де кожен радикал R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежним чином являє собою водень або  $(C_1-C_3)$ алкіл;

де кожен "вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкокси" є вибірково заміщеним від 1 до 3 замісниками, кожен з яких є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, сульфонамід, іміно, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup> та -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, де кожен радикал R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежним чином являє собою водень або  $C_1-C_3$  алкіл.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є метилом.

3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>3</sup> є воднем.

4. Сполука за п. 2 або 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є істотно чистим R-енантіомером.

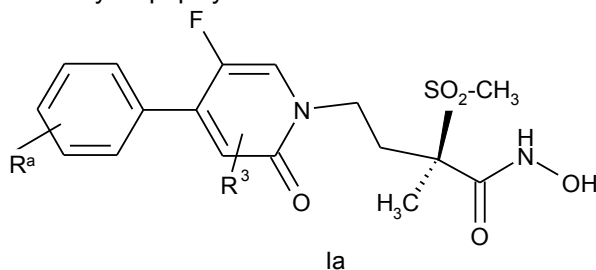
5. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де T являє собою феніл, який може бути вибірково заміщеним від 1 до 4 замісниками, де кожен замісник є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкокси, фосфат, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)-R<sup>4</sup>, -C(O)-O-R<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> та -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, де кожен радикал R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежним чином являє собою водень або  $(C_1-C_3)$ алкіл, та  $m$  незалежним чином являє собою ціле число від 0 до 4.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де D та E є разом відсутніми.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де D є зв'язком.

8. Сполука за п. 7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де E являє собою циклогексил, піримідиніл, триазоліл, піридиніл, ізоксазоліл або циклопропіл, де будь-що з вищенаведеного може бути вибірково заміщено від 1 до 4 замісниками, де кожен замісник є незалежно вибраним з групи, що містить галоген, ціано, нітро, гідрокси, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкіл, вибірково заміщений  $(C_1-C_6)$ алкокси, фосфат, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)-R<sup>4</sup>, -C(O)-O-R<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> та -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, де кожен радикал R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежним чином являє собою водень або  $(C_1-C_3)$ алкіл, та  $m$  незалежним чином являє собою ціле число від 0 до 4.

9. Сполука формули:



або її фармацевтично прийнятна сіль,

де:

R<sup>3</sup> являє собою водень, галоген, гідрокси, ціано,  $(C_1-C_3)$ алкіл,  $(C_1-C_3)$ алкокси, трифторометил або трифторометилокси;

R<sup>a</sup> являє собою один або декілька замісників, вибраних з групи, що містить  $(C_1-C_3)$ алкіл,  $(C_1-C_3)$ алкокси, фтор, хлор, гідрокси, трифторометил та трифторометилокси.

10. (2R)-4-{5-фторо-2-оксо-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]піридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

11. (2R)-4-[5-фторо-4-(2-фторо-4-метоксифеніл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл]-N-гідрокси-2-метил-2-(метилсульфоніл)бутанамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль у суміші з принаймні одним фармацевтично прийнятим наповнювачем.

13. Спосіб лікування бактеріальних інфекцій, за яким вводять пацієнту у разі потреби терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського препарату для лікування бактеріальних інфекцій.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601