

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036516**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.18

(21) Номер заявки
201791671

(22) Дата подачи заявки
2016.02.12

(51) Int. Cl. **C07F 5/02** (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)

(54) **4-ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОКСАБОРОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **15382054.3; 15382055.0; 15382056.8**

(32) **2015.02.12**

(33) **EP**

(43) **2018.02.28**

(86) **PCT/IB2016/050775**

(87) **WO 2016/128948 2016.08.18**

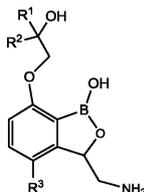
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГЛАКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ
(№2) ЛИМИТЕД (GB); АНАКОР
ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Алемпарте-Гальардо Карлос (ES),
Элли М.Р.К. (дикон) (US), Баррос-
Агирре Дэвид, Джордано Илариа
(ES), Эрнандес Винсент, Ли Сяньфэн,
Плэттнер Джейкоб Дж. (US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(56) **US-A1-2013165411
WO-A2-2012033858
WO-A1-2011127143
WO-A2-2015021396**

(57) Предложены замещенные бензоксаборолы, структура которых включает формулу III



(III),

где R³ представляет собой -CH₃ и каждый из R¹ и R² независимо выбран из H и -CH₃; композиции, содержащие такие соединения, их применение в терапии, включая их применение в качестве антимикобактериальных агентов, например в лечении микобактериальной инфекции у млекопитающего.

036516 B1

036516 B1

Область изобретения

Это изобретение относится к соединениям, композициям, содержащим их, их применению в терапии, включая их применение в качестве антимикобактериальных агентов, например в лечении туберкулеза, и способам получения таких соединений.

Предшествующий уровень техники

Микобактерии представляют собой род в классе бактерий, называемых Actinobacteria, и относятся к собственному отдельному семейству, известному как Mycobacteriaceae. Микобактерии содержат различные облигатные патогены и условно-патогенные микроорганизмы животных, которые также могут передаваться людям и стать причиной заболевания у людей, проявляя таким образом значительный зоонозный потенциал. На протяжении нескольких последних десятилетий члены комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАИС) превратились в патогены, вызывающие заболевания у человека, включая лимфаденит у детей, туберкулезоподобное заболевание легких и диссеминированные инфекции (возникающие преимущественно у лиц с ослабленным иммунитетом, в частности у пациентов со СПИД). Аналогично, серьезные заболевания животных являются результатом инфицирования животного членами этой группы, например туберкулез птиц и паратуберкулез у жвачных животных. МАИС включает *M. intracellulare* и 4 подвида *M. avium*, а именно *M. avium subsp. avium*, *M. avium subsp. hominissuis*, *M. avium subsp. silvaticum* и *M. avium subsp. paratuberculosis*. В то время как члены комплекса *M. tuberculosis* передаются при непосредственном контакте с хозяином, виды МАИС приобретаются преимущественно из источников окружающей среды, включая почву, воду, пыль и пищу.

Mycobacterium tuberculosis (МТВ) представляет собой небольшую аэробную неподвижную палочку, имеющую высокое содержание гуанина и цитозина (high-GC), с "наружной мембраной", которая является чрезвычайно толстой, "воскообразной", гидрофобной, богатой миколовыми кислотами и крайне непроницаемой, что затрудняет лечение микобактериальных инфекций. Считается, что одна треть населения мира инфицирована (включая латентную форму МТВ), но это число возрастает до 80% населения во многих странах Азии и Африки. Без лечения смертность от активных МТВ-инфекций составляет более 50%. Кроме того, смертельным является сочетание ВИЧ и МТВ, и все возрастающее число штаммов МТВ становятся устойчивыми к стандартным лекарственным средствам; каждый год регистрируется приблизительно 300000 новых случаев множественной лекарственной устойчивости (MDR) *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) устойчивы к изониазиду и рифампицину, а *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью (XDR) также устойчивы к по меньшей мере одному хинолону и одному аминогликозиду. Как видно из фиг. 1, XDR *M. tuberculosis* зарегистрирована на большей части земного шара.

Добавив к этим проблемам легкость передачи, как показано на фиг. 2, глобализацию путешествий и непрерывные перемещения и эмиграцию многих слоев населения в мире, становится очевидным, что вокруг МТВ складывается глобальная критическая ситуация.

Синтетические лекарственные средства для лечения туберкулеза (ТВ) доступны свыше полувека, но число случаев этого заболевания продолжает расти по всему миру. Более 2 миллиардов человек в настоящее время инфицированы *M. tuberculosis*, причем большая часть представляет собой латентные случаи, и по оценкам каждый год во всем мире возникает свыше 9 миллионов новых случаев, в результате которых происходит от 1,7 до почти 2 миллионов смертей в год. Только в 2004 году ежедневно регистрировали приблизительно 24500 новых случаев инфекции и около 5500 смертей (см. Zignol, Met al., *M. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bull. World Health Organ* 2012, 90 (2), 111-119D). Коинфекция с ВИЧ способствует увеличению заболеваемости (Williams, B.G.; Dye, C. *Science*, 2003, 301, 1535), а причину смерти 31% больных СПИД в Африке можно отнести за счет ТВ (см. Corbett, E. Let al., *Arch. Intl. Med.*, 2003, 163, 1009, Septkowitz, Aet al., *Clin. Microbiol. Rev.* 1995, 8, 180).

Ограничения терапии и предупреждения туберкулеза общеизвестны. Имеющаяся в настоящее время вакцина BCG была выпущена в 1921 году и она не в состоянии защитить большинство людей, вышедших из детского возраста. Согласно отчету 2006 года "Международные стандарты для лечения туберкулеза" ("International Standards for Tuberculosis Care"), документу, разработанному Коалицией по техническому содействию в борьбе с туберкулезом (Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, TBC-TA), партнерами которой являются Центры по контролю заболеваний, Американское торакальное общество, Фонд по борьбе с туберкулезом, KNCV, Всемирная организация здравоохранения и Международный союз против туберкулеза и легочных заболеваний, инфицированные пациенты с активным заболеванием в настоящее время проходят двухмесячную комбинированную терапию лекарственными средствами, внедренными 50-60 лет назад, то есть изониазидом (1952), рифампином (1963), пипразинамидом (1954) и этамбутолом (1961), с последующими еще 4 месяцами терапии изониазидом и рифампином (также известным как рифампицин). Альтернативно, когда соблюдение режима лечения нельзя оценить, фаза продолжения лечения могла включать изониазид и этамбутол в течение шести месяцев, но согласно этому отчету более длительная фаза продолжения связана с более высокой степенью неудачного лечения и рецидивов, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Более того, как подробно изложено в этом отчете, дозы используемых противотуберкулезных лекарственных средств должны соответствовать междуна-

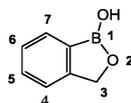
родным рекомендациям, и настоятельно рекомендуются комбинации фиксированных доз двух (изониазид и рифампицин), трех (изониазид, рифампицин и пиперазонамид) и четырех (изониазид, рифампицин, пиперазонамид и этамбутол) лекарственных средств, особенно когда невозможно контролировать соблюдение пациентом режима лечения.

В эти фазы лечения требуется ежедневный прием доз, и плохое соблюдение режима лечения ведет к появлению и распространению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, которые создают проблемы для лечения. Срочно требуются более короткие курсы лечения более активными агентами, которые можно принимать реже и которые создают значительный барьер для появления устойчивости, т.е. агентами, которые эффективны против штаммов ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB). В сообщении от марта 2013 года (<http://www.AIDSmap.com/Once-weekly-continuation-phase-TB-treatment-equals-standard-of-care/page/2589498/>) говорится, что комбинация двух лекарственных средств рифапентина (производного рифампицина длительного действия) с моксифлоксацином (фторхинолоновым антибиотиком, который ранее не применяли в лечении ТБ) может обеспечить лечение туберкулеза (ТБ) при приеме лекарственных средств один раз в неделю на протяжении четырехмесячной фазы продолжения лечения и достигать такого же стандарта лечения, как и традиционное продолжение лечения с ежедневным приемом изониазида и рифапентина. Такая фаза лечения может обеспечить возможность контролировать лечение на всем протяжении фазы продолжения лечения, что повышает соблюдение режима лечения. Однако моксифлоксацин еще не одобрен для лечения ТБ, и протокол лечения с приемом один раз в неделю еще не утвержден или не одобрен в качестве альтернативного стандарта лечения. Руководящим экспертным группам на международном и национальных уровнях потребуется рассмотреть опубликованные доказательства, чтобы определить, следует ли рекомендовать и принимать этот альтернативный протокол продолжения лечения. Кроме того, рифапентин является дорогостоящим средством, и взаимодействия между рифапентином и противоретровирусными лекарственными средствами в классах нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI) и ингибиторов протеаз могут препятствовать его использованию у пациентов с ТБ, которые являются также ВИЧ-положительными и принимают противоретровирусные лекарственные средства. Таким образом, в настоящее время анализ соотношения цена/польза продолжения лечения путем еженедельного приема рифапентина по сравнению с ежедневным приемом рифампицина еще не полностью оценен.

Противотуберкулезное лекарственное средство Sirturo™ (бедаквилин) было одобрено в США в конце декабря 2012 года, и для еще одного средства, деламаида, пытаются получить разрешение регулирующего органа в ЕС. Однако оба они предназначены для лекарственно-устойчивого туберкулеза, на который приходится только 5% новых случаев. В разделе Editorial and News Focus в Nature Medicine 2007 года обсуждаются многие аспекты ТБ, такие как патогенез, эпидемиология, открытие лекарственных средств и разработка вакцин на данное время (Nature Medicine, 2007, Focus on Tuberculosis, Vol 13(3), pages 263-312), и отмечается, что через 125 лет после открытия *Mycobacterium tuberculosis* более одной трети людей в мире инфицированы *M. tuberculosis*, и из них у более чем 1 из 10 в течение жизни разовьется заболевание, известное как туберкулез, ранее известный как чахотка.

В сочетании с появлением штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB) масштабы проблемы увеличиваются. Глобальное нарастание бактерий и других микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и антибактериальным средствам в целом, представляет собой серьезную угрозу. Внедрение огромного количества противомикробных агентов в экосферу за последние 60 лет создало мощные селективные предпосылки для появления и распространения устойчивых к противомикробным средствам патогенов. Следовательно, существует потребность в обнаружении и разработке новых химических веществ для лечения ТБ (недавние перспективные средства рассмотрены в Grosset J.H., Singer T.G., Bishai W.R. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Hope and Reality. Int J Tuberc LungDis. 2012 Aug; 16(8): 1005-14).

Настоящее изобретение относится к некоторым замещенным бензоксаборолам, которые проявляют неожиданную селективность в ингибировании репликации *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) по сравнению с ингибированием (токсичностью) в отношении клеток человека в отличие от других замещенных бензоксаборолов и демонстрируют субмикромольные значения MIC против видов микобактерий, в частности *Mycobacterium tuberculosis* и комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), *Mycobacterium avium* и комплекса *Mycobacterium avium* (MAC) и комплекса *Mycobacterium avium intracellulare* (MAIC). Вообще говоря, бензоксаборольное кольцо замещенного бензоксаборола имеет следующую структуру, которая показана ниже в формуле I, и может характеризоваться следующей системой нумерации заместителей:



формула I.

Следует понимать, что согласно номенклатуре международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) может быть установлена другая система нумерации в зависимости от заместителей в

бензоксаборольном кольце. В этой заявке, если конкретному соединению не дано название по номенклатуре IUPAC, замещенные бензоксаборолы, раскрытые здесь, могут быть названы и пронумерованы с использованием схемы нумерации, показанной в формуле I, изображенной выше.

Борсодержающие молекулы, такие как бензоксаборолы, которые полезны в качестве противомикробных средств, были описаны ранее, см., например, "Benzoxaboroles - Old compounds with new applications" Adamczyk-Wozniak, A. et al., Journal of Organometallic Chemistry Volume 694, Issue 22, 15 октября 2009, с. 3533-3541 и патентные публикации США US 20060234981, US 20070155699, WO 2012033858 и US 2013165411.

Некоторые замещенные бензоксаборолы, которые замещены по положению 7, могут образовывать трициклическое соединение бензоксаборола (см. US 20090227541, US 2013165411 и WO/KR 2015/016558). Заявители неожиданно обнаружили, что некоторые замещенные бензоксаборолы, замещенные по положению 7 (пронумерованы с использованием схемы нумерации, показанной в формуле I, изображенной выше), могут также существовать в виде равновесной смеси трициклической бензоксаборольной структуры и бициклической бензоксаборольной структуры в водных растворителях. Когда полученный 7-замещенный бензоксаборол дополнительно замещен алкильным заместителем по положению 4 и аминотетильным заместителем по положению 3 (пронумерованы с использованием схемы нумерации в формуле I, изображенной выше), тогда такие замещенные бензоксаборолы неожиданно являются селективными в отношении микобактерий и эффективными против микобактерий, включая *M. tuberculosis*. Наблюдаемую селективность оценивают путем сравнения значений МИС (минимальная ингибирующая концентрация) для таких соединений в сравнении с ингибированием (токсичностью) этих соединений в отношении клеток человека по сравнению с другими замещенными бензоксаборолами.

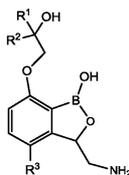
В US 20090227541 раскрыто множество соединений, включая два трициклических соединения бензоксаборола с различающейся антибактериальной активностью против панели грамотрицательных бактерий (см., например, табл. 1 и 2), но не раскрыты трициклические соединения бензоксаборола с замещением алкилом по положению 4 в бензоксаборольном кольце (пронумерованы с использованием схемы нумерации, показанной в формуле I, изображенной выше). В WO 2012033858 раскрыты замещенные бензоксаборолы с активностью против *Mycobacterium tuberculosis*, включая некоторые замещенные бензоксаборолы (см., например, примеры 1.A-1.V), но опять же не раскрыто никакое трициклическое соединение бензоксаборола с замещением алкилом по положению 4 в бензоксаборольном кольце (пронумерованы с использованием схемы нумерации, показанной в формуле I, изображенной выше). В US 2013165411 раскрыты трициклические соединения бензоксаборола, демонстрирующие активность против *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* (см. табл. 1), но конкретно указано, что исследованные галогензамещенные трициклические соединения (примеры 17, 18 и 19) не обладают активностью против *A. baumannii*, имея антибактериальную активность со значениями МИС не менее 16 мкг/мкл (см. фиг. 1). Кроме того, в US 2013165411 ничего не говорится о том, что любое из раскрытых трициклических соединений бензоксаборола способно существовать в виде равновесной смеси трициклической бензоксаборольной структуры и бициклической бензоксаборольной структуры в условиях водного раствора.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что замещенные бензоксаборолы, описанные здесь, демонстрируют неожиданную селективность в ингибировании репликации *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) по сравнению с ингибированием (токсичностью) в отношении клеток человека по сравнению с другими замещенными бензоксаборолами. Эти замещенные бензоксаборолы демонстрируют субмикромолекулярные значения МИС против *M. tuberculosis*, которые сравнимы или лучше, чем значения МИС для современных терапевтических средств, доступных для ингибирования *M. tuberculosis*. Кроме того, в других воплощениях замещенные бензоксаборолы, описанные здесь, предназначены для применения в комбинации с современными противотуберкулезными соединениями и предусмотрены для достижения большей эффективности в лечении животных, включая людей, инфицированных *M. tuberculosis*.

Устойчивость остается проблемой в лечении туберкулеза (ТБ), и одна клиническая стратегия заключается в том, чтобы сосредоточиться на раннем назначении комбинации с другими лекарственными средствами против ТБ и ускорить своевременную оценку эффективности соединений у пациентов. Соединения, имеющие структуру формулы III или формулы IIIa, дают уникальную возможность решения серьезных проблем, которые возникают во время лечения ТБ, таких как множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, реактивность и/или неблагоприятное взаимодействие между терапевтическими агентами в мультилекарственной комбинации и длительность лечения, тем самым удовлетворяя потребности потенциальных пациентов.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее структуру формулы III

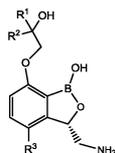


формула III,

где R^3 представляет собой $-CH_3$, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H и $-CH_3$, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении в указанном соединении или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $-CH_3$, и каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H.

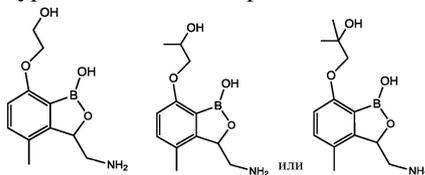
Согласно настоящему изобретению также предложено соединение, имеющее структуру формулы IIIa



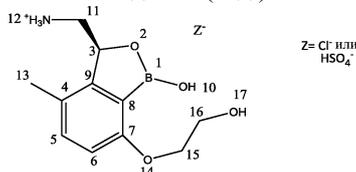
формула IIIa,

где R^3 представляет собой $-CH_3$, и каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении структура соединения выбрана из



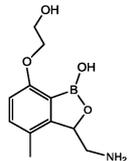
В более конкретном воплощении предложено соединение, имеющее C спектр с использованием метода кросс-поляризации (CP), в котором углерод C16, как изображено ниже, показывает величину химического сдвига приблизительно 60 миллионов долей (м.д.)



Согласно настоящему изобретению также предложена антимикобактериальная фармацевтическая композиция, содержащая указанное выше соединение формулы IIIa в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель.

Согласно настоящему изобретению также предложена антимикобактериальная фармацевтическая комбинация, содержащая

первый терапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль, где указанный первый терапевтический агент имеет структуру, как показано ниже



и дополнительный терапевтический агент, независимо выбранный из терапевтических агентов, одобренных или рекомендованных для лечения туберкулеза, и противоретровирусных агентов.

В одном воплощении комбинации по изобретению фармацевтически приемлемая соль выбрана из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, нитрида, карбоната, моногидрокарбоната, фосфата, моногидрофосфата, дигидрофосфата, сульфата, моногидросульфата, дигидросульфата или фосфоната.

В более конкретном воплощении комбинации по изобретению фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид или дигидросульфат.

В еще одном воплощении комбинации по изобретению указанный дополнительный терапевтический агент независимо выбран из изониазида, рифампина, пиразинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимина, бедаквилина (TMC207), нитроимидазооксазина PA-824, деламанида (OPC-67683), оксазолидинона, аналога этамбутола (EMB) SQ109, бензотиазинона и динитробензамида.

В еще одном воплощении комбинации по изобретению противоретровирусный агент включает зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставудин, адефовир, адефовира дипивоксил, фо-

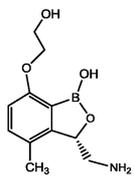
зивудина тидоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвудитабин, невирапин, делавирдин, эфавиренз, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, лерсивирин, GSK2248761 (фосдевинин), ТМС-278 (рилпивирин), ТМС-125 (этравирин), саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, брекканавир, дарунавир, атазанавир, типранавир, палинавир, ласинавир, Т-20 (энфувиртид), Т-1249, PRO-542 (CD4-иммуноглобулин G2), PRO-140 (леронлимаб), TNX-355 (ибализумаб), BMS-806 (1-[(2R)-4-бензоил-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этан-1,2-дион), BMS-663068 (фостемсавир) и BMS-626529 (темсавир), 5-Helix, ралтегравир, элвитегравир, GSK1349572 (долутегравир), GSK1265744 (каботегравир), викривирок (Sch-C, Sch-D), ТАК779 (N,N-диметил-N-[4-[[[2-(4-метилфенил)-6,7-дигидро-5H-бензогептен-8-ил]карбонил]амино]бензил]тетрагидро-2H-пиран-4-аминия хлорид), маравирок, ТАК449, диданозин, тенофовир или лопинавир.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли формулы IIIa,

где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), комплекса *Mycobacterium avium* (MAC), комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC), клады *Mycobacterium gordonae*; клады *Mycobacterium kansasii*; клады *Mycobacterium chelonae*; клады *Mycobacterium fortuitum*; клады *Mycobacterium parafortuitum* и клады *Mycobacterium vaccae*.

В одном воплощении способа *Mycobacterium avium* включает подвиды (subsp.) *Mycobacterium avium subsp. avium*, *Mycobacterium avium subsp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subsp. silvaticum* или *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру, как показано ниже



или его фармацевтически приемлемой соли,

где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium avium*.

В одном воплощении способа микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую *Mycobacterium tuberculosis*.

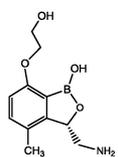
В еще одном воплощении способа заболевание представляет собой туберкулез.

В одном воплощении способа млекопитающее представляет собой человека.

В другом воплощении способа микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую *Mycobacterium avium*.

В более конкретном воплощении способа заболевание представляет собой болезнь Джона, болезнь Крона, легочное заболевание или легочную инфекцию, синдром леди Уиндермир, вызываемое MAC легочное заболевание, диссеминированную инфекцию комплексом *Mycobacterium avium* (DMAC), диссеминированную инфекцию комплексом *Mycobacterium avium intracellulare* (DMAIC), легочное заболевание, ассоциированное с пребыванием в горячей ванне (hot-tub lung), вызываемый MAC мастит, вызываемый MAC пиомиозит, вызываемый *Mycobacterium avium* паратуберкулез или гранулема.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру, как показано ниже



или его фармацевтически приемлемой соли,
где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium avium*;

дополнительно включающий введение от одного до пяти дополнительных терапевтических агентов, независимо выбранных из терапевтических агентов, одобренных или рекомендованных для лечения туберкулеза, и противоретровирусных агентов,

где указанный дополнительный терапевтический агент не является соединением или его фармацевтически приемлемой солью соединения формулы IIIa.

В одном воплощении способа указанный дополнительный терапевтический агент независимо выбран из изониазида, рифампина, пиразинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимины, бедаквилина (TMC207), нитроимидазооксазина PA-824 (претоманида), деламанида (OPC-67683), оксазолидинона, аналога этамбутола (EMB) SQ109, бензотиазинона и динитробензамида.

В более конкретном воплощении способа оксазолидинон представляет собой линезолид, тедизолид, радезолид, сугезолид (PNU-100480) или позисолид (AZD-5847).

В еще одном воплощении способа противоретровирусный агент включает зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставудин, адефовир, адефовира дипивоксил, фозивудина тидоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвцитабин, невирапин, делавирдин, эфавиренз, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, лерсивирин, GSK2248761 (фосдевин), TMC-278 (рилпивирин), этравирин, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, брекканавир, дарунавир, атазанавир, типранавир, палинавир, ласинавир, T-20 (энфувиртид), T-1249, PRO-542 (CD4-иммуноглобулин G2), PRO-140 (леронлимаб), TNX-355 (ибализумаб), BMS-806 (1-[(2R)-4-бензоил-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этан-1,2-дион), BMS-663068 (фостемсавир) и BMS-626529 (темсавир), 5-Helix, ралтегравир, элвитегравир, GSK1349572 (долутегравир), GSK1265744 (каботегравир), викривирок (Sch-C, Sch-D), TAK779 (N,N-диметил-N-[4-[[[2-(4-метилфенил)-6,7-дигидро-5H-бензогептен-8-ил]карбонил]амино]бензил]тетрагидро-2H-пиран-4-аминия хлорид), мавировок, TAK449, диданозин, тенофовир или лопинавир.

В более конкретном воплощении способа противоретровирусный агент представляет собой GSK1349572 (долутегравир) или GSK1265744 (каботегравир).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по изобретению,

где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), комплекса *Mycobacterium avium* (MAC), комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC), клады *Mycobacterium gordonae*; клады *Mycobacterium kansasii*; клады *Mycobacterium chelonae*; клады *Mycobacterium fortuitum*; клады *Mycobacterium parafortuitum* и клады *Mycobacterium vaccae*.

В одном воплощении способа *Mycobacterium avium* включает подвиды (subsp.) *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* или *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества комбинации по изобретению,

где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), комплекса *Mycobacterium avium* (MAC), комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC), клады *Mycobacterium gordonae*; клады *Mycobacterium kansasii*; клады *Mycobacterium chelonae*; клады *Mycobacterium fortuitum*; клады *Mycobacterium parafortuitum* и клады *Mycobacterium vaccae*.

В одном воплощении способа *Mycobacterium avium* включает подвиды (subsp.) *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* или *My-*

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis*.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой карту мира, на которой указано, где географически зафиксирован XDR-TB.

На фиг. 2 показана передача туберкулеза.

На фиг. 3А показан спектр ^{13}C ЯМР в растворе для структуры замкнутой формы C2-H.

На фиг. 3В показан спектр ^{13}C ЯМР в растворе для структуры замкнутой формы G26-CH₃.

На фиг. 3С и 3D показан спектр ^{13}C ЯМР в растворе для структуры замкнутой формы G4-Cl.

На фиг. 4 показан твердотельный спектр ^{13}C ЯМР с использованием метода CP-TOSS (кросс поляризация с полным подавлением боковых полос) для незамкнутой формы G26-CH₃ в твердом состоянии.

Фиг. 5А и 5В представляют собой твердотельный спектр ЯМР, демонстрирующий сочетание ^1H - ^{11}B HETCOR (гетероядерной корреляционной спектроскопии) для C2-H, соединения с замкнутым кольцом (5А) и G26-CH₃, соединения с разомкнутым кольцом (5В).

В табл. 1 приведены значения MIC в отношении немикобактериальных штаммов для замещенных бензоксаборолов.

В табл. 2 представлены значения IC₅₀ ингибирования LeuRS, значения MIC в отношении стандартного штамма *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, значения токсичности в отношении клеток HepG2 человека и значения селективности для сравнительных замещенных бензоксаборолов.

В табл. 3 представлены значения IC₅₀ ингибирования LeuRS, значения MIC в отношении стандартного штамма *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, значения токсичности в отношении клеток HepG2 человека и значения селективности для некоторых приведенных в примерах соединений по изобретению.

Подробное описание конкретных воплощений

Использованный здесь термин "животное" означает любое из царства (Animalia) живых существ, включая многоклеточные организмы, включая домашний скот и домашних питомцев, включая крупный рогатый скот, овец, коз, собак и кошек, или человека, включая человека с ослабленной иммунной системой.

Использованный здесь термин "соединение по изобретению" относится к соединению, описанному здесь, для применения в лечении микобактериальной инфекции и/или соединению, обладающему активностью в отношении микобактерий, и в частности, обладающему селективностью в отношении уничтожения штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, особенно при сравнении активных с другими немикобактериальными штаммами.

Использованный здесь термин "комбинация по изобретению" относится к комбинациям соединений, описанных и/или проиллюстрированных здесь, и солей (например фармацевтически приемлемых солей), пролекарств, сольватов и гидратов этих соединений.

Использованный здесь термин "диастереомер" относится к одному из пары стереоизомеров, который не является зеркальным отражением другого стереоизомера.

Использованный здесь термин "энантиомер" относится к одному из пары несовпадающих при наложении рацемических соединений (рацематов), который является зеркальным отражением другого энантиомера. Энантиомеры в чистой форме обладают свойством вращения плоскости поляризованного света в одном направлении или в другом направлении, но когда они находятся в виде рацемической смеси, смесь не вращает плоскость поляризованного света.

"Эффективное" количество соединения, его комбинации или его препарата означает такое количество соединения, являющегося активным агентом, которое ингибирует рост или пролиферацию или уничтожает микобактерии, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, включая комбинацию его препарата, которое достаточно для обеспечения требуемого местного или системного эффекта. "Терапевтически эффективное" или "фармацевтически эффективное" количество относится к количеству соединения, включая его комбинацию или препарат, достаточному для достижения требуемого терапевтического или фармацевтического результата.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" предусматривает включение соли соединения, описанного здесь, которую получают с помощью относительно нетоксичных кислот или оснований в зависимости от конкретных заместителей, находящихся в соединениях, описанных здесь. Когда соединения, описанные здесь, содержат относительно кислотные функциональные группы, тогда могут быть получены соли присоединения основания путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемого основания, либо чистого, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают натриевую, калиевую, кальциевую, аммониевую соль, соль присоединения органического амина (такого как холин или диэтиламин, или аминокислоты, такие как d-аргинин, l-аргинин, d-лизин или l-лизин) или магниевую соль, или подобную соль. Когда соединения, описанные здесь, содержат относительно основные функциональные группы, тогда могут быть получены соли присоединения кислоты путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемой кислоты, либо чистой, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бро-

мистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодоводородная или фосфористая кислота и тому подобные, а также соли, образованные относительно нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, яблочная, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, паратоллилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобными. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобные, и соли органических кислот, такие как глюкуроновая или галактуриновая кислота и тому подобные (см., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения, описанные здесь, содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, что дает возможность превращать соединения либо в соли присоединения основания, либо в соли присоединения кислоты.

Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходных соединений традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Помимо солевых форм согласно изобретению предложены соединения, которые находятся в форме пролекарств. Пролекарства соединений, описанных здесь, легко подвергаются химическим превращениям в физиологических условиях с образованием соединений, описанных здесь. Дополнительно, пролекарства могут быть превращены в соединения по изобретению химическими или биохимическими способами *ex vivo*.

Некоторые соединения формулы III и формулы IIIa могут образовывать соли присоединения кислоты с одним или более чем одним эквивалентом кислоты. Настоящее изобретение охватывает в своем объеме все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы.

Термин "структура ^1H ЯМР" относится к структуре, определенной с помощью спектра протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР). Спектр ^1H ЯМР может быть получен путем проведения спектроскопии ^1H ЯМР на любой молекуле, имеющей атомы углерода и водорода (протоны), такой как соединения, описанные в примерах. Спектроскопию ^1H ЯМР проводят при использовании ЯМР спектрометра на 300 или 400 МГц, где соединение растворено в полностью дейтерированном органическом растворителе, таком как DMSO- d_6 (дейтерированный диметилсульфоксид) или CD_3OD (дейтерированный метанол). В спектроскопии ^1H ЯМР химически эквивалентные протоны (имеющие одинаковое химическое и электронное окружение) дают отдельные сигналы в спектре ^1H ЯМР. Положение каждого сигнала протона в спектре ^1H ЯМР, т.е. его химический сдвиг, показан относительно эталонного соединения тетраметилсилана (TMS) и измеряется в виде значений дельта от нулевой точки - протонного сигнала TMS. Интенсивность и характеристика протонного сигнала дает информацию об окружении каждого отдельного и каждого химически эквивалентного протона в молекуле, а также информацию о том, сколько протонов представлены конкретным сигналом. Сигнал протонов, присоединенных к C, O и другим атомам молекулы, может быть установлен специалистом в данной области техники при использовании спектроскопии ^1H ЯМР, и по этим данным может быть определена структура молекулы или соединения. В примерах, описанных ниже, регистрировали спектры протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР), и химические сдвиги приведены в миллионных долях (δ) в сторону слабого поля от стандарта триметилсилана (TMS). Сигнал от небольшой доли не полностью дейтерированных протонов, присутствующих в дейтерированном растворителе, применяемом для ^1H ЯМР, используют в качестве стандарта. Сокращения для данных ЯМР являются следующими: s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квартет, m - мультиплет, dd - дублет дублетов, dt - дублет триплетов, app - видимый, br - уширенный.

Таким образом, например в синтезе промежуточного соединения 1 (a), приведенном ниже, указано, что спектр ^1H ЯМР регистрировали при 400 МГц, причем соединение растворяли в DMSO- d_6 , так что в полученном спектре дублет пиков при 8.47-8.48 соответствует единичному протону водорода (8.47-8.48 (d, J=4,4 Гц, 1H)); триплет пиков при 8.77-8.74 соответствует единичному протону водорода (8.77-8.74 (t, J=7,6 Гц, 1H)); дублет пиков при 7.43-7.41 соответствует единичному протону водорода (7.43-7.41 (d, J=8,0 Гц, 1H)); дублет дублетов пиков при 7.25-7.22 соответствует единичному протону водорода (7.25-7.22 (dd, J=4,8 Гц, 1H)); дублет дублетов пиков при 4.49-4.38 соответствует двум протонам водорода (4.49-4.38 (dd, J=16,4 Гц, 2H)), мультиплет пиков при 2.46-2.42 соответствует единичному протону водорода (2.46-2.42 (m, 1H)); мультиплет пиков при 1.97-1.93 соответствует двум протонам водорода (1.97-1.93 (m, 2H)); мультиплет пиков при 1.84-1.79 соответствует единичному протону водорода (1.84-1.79 (m, 1H)); мультиплет пиков при 1.71-1.64 соответствует единичному протону водорода (1.71-1.64 (m, 1H)); мультиплет пиков при 1.33-1.22 соответствует двум протонам водорода (1.33-1.22 (m, 2H)); синглетный пик при 0.93 соответствует трем протонам водорода (0.93 (s, 3H)); синглетный пик при 0.92 соответствует трем протонам водорода (0.92 (s, 3H)); и синглетный пик при 0.73 соответствует трем протонам водорода (0.73 (s, 3H)).

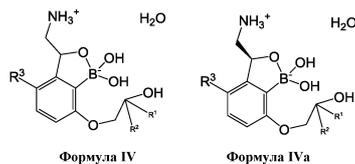
Некоторые замещенные бензоксаборолы формулы III и формулы IIIa, описанные здесь, могут существовать в состоянии равновесия между замкнутой структурой, как показано в формуле II и формуле IIa,

и незамкнутой формой, как показано в формуле III и формуле IIIa, в среде некоторых растворителей, например в присутствии H₂O, или когда они находятся в водном растворителе. Кроме того, спектры ¹H ЯМР некоторых замещенных бензоксаборолов, описанных здесь, показывают, что такие соединения, когда они растворены в органических растворителях, например в DMSO-d₆ и CD₃OD, существуют в замкнутой форме, как показано с помощью данных анализа ¹H ЯМР в примерах синтеза, приведенных ниже.

В отличие от этого спектры твердотельного ЯМР показывают, что некоторые замещенные бензоксаборолы, описанные здесь, существуют в незамкнутых формах формулы III и формулы IIIa в твердом состоянии. В этой заявке замещенные бензоксаборолы, описанные здесь, могут быть показаны либо в установленных согласно ¹H ЯМР в растворах структурах форм с замкнутым кольцом формулы II и формулы IIa, либо в твердотельных структурах форм с разомкнутым кольцом формулы III и формулы IIIa. Ясно также, что в некоторых условиях, например, когда они растворены в органических растворителях, замещенные бензоксаборолы могут существовать в замкнутых формах формулы II и формулы IIa; тогда как в других условиях, например таких, когда присутствует вода, замещенные бензоксаборолы, описанные здесь, могут существовать в состоянии равновесия между незамкнутыми формами формулы III и формулы IIIa и замкнутыми формами формулы II и формулы IIa. Также показано, что в твердом состоянии некоторые из замещенных бензоксаборолов, описанных здесь, могут существовать в незамкнутых формах формулы III и формулы IIIa.

Соединения формулы III и формулы IIIa могут быть получены в кристаллической или некристаллической форме и, если находятся в кристаллической форме, то возможно могут быть сольватированы, например, в виде гидрата. Данное изобретение охватывает в своем объеме стехиометрические сольваты (например, гидраты), а также соединения, содержащие различные количества растворителя (например, воды). Соединения формулы III и формулы IIIa, описанные здесь, могут существовать в виде гидрата согласно структуре формулы IV или формулы IVa, приведенной ниже

sdfs
sdfs



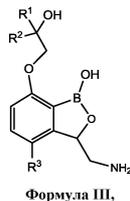
где R¹, R² и R³ являются такими, как описано здесь.

Заявленное изобретение также включает меченные изотопом соединения, которые идентичны соединениям формулы III и формулы IIIa, за исключением того факта, что один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения, описанные здесь, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I или ¹²⁵I.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Меченные изотопом соединения по настоящему изобретению, например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ³H или ¹⁴C, полезны в анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Тригирированный, то есть ³H, и углерод-14, то есть ¹⁴C, изотопы особенно предпочтительны ввиду легкости их получения и обнаружения. Изотопы ¹¹C и ¹⁸F особенно полезны в ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография).

Поскольку соединения формулы III и формулы IIIa, описанные здесь, предназначены для использования в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно предоставлять, по существу, в чистой форме, например с чистотой по меньшей мере 60 мас.%, лучше с чистотой по меньшей мере 75 мас.% и предпочтительно с чистотой по меньшей мере 85 мас.%, особенно с чистотой по меньшей мере 98 мас.%. Препараты соединений с примесями могут быть использованы для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

В одном воплощении предложен замещенный бензоксаборол или его соль, имеющий структуру, включающую формулу III



где R³ выбран из -CH₃; и каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или -CH₃.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая замещенный

бензоксаборол, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель.

В другом аспекте изобретения также предложен способ лечения микобактериальной инфекции у млекопитающего, в частности у человека, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, который представляет собой соединение, структура которого включает формулу III, или соединение, структура которого включает формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Соответствующие воплощения дополнительно включают введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, который представляет собой соединение, структура которого включает формулу III, или соединение, структура которого включает формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль, возможно введение в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического агента, возможно введение в комбинации с эффективным количеством третьего терапевтического агента, возможно введение в комбинации с эффективным количеством четвертого терапевтического агента, возможно введение в комбинации с эффективным количеством пятого терапевтического агента, возможно введение в комбинации с эффективным количеством шестого терапевтического агента.

В соответствующих аспектах воплощения возможные второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтические агенты представляют собой антимикобактериальный агент. В соответствующих аспектах введение первого терапевтического агента и возможно введение второго, третьего, четвертого, пятого и шестого терапевтических агентов происходит одновременно или введение первого терапевтического агента и возможно введение второго, третьего, четвертого, пятого и шестого терапевтических агентов происходит последовательно. В других соответствующих аспектах изобретения любой из второго, третьего, четвертого, пятого или шестого терапевтических агентов выбран из противомикробного агента, противовирусного агента, противоиного агента, анальгетика, витамина, пищевой добавки, противовоспалительного агента, анальгетика и стероида.

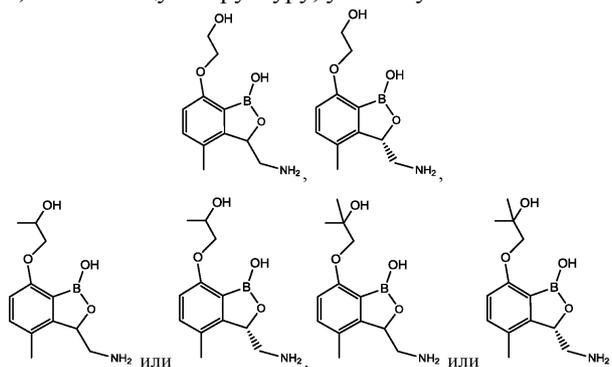
Согласно изобретению дополнительно предложено соединение, структура которого включает формулу II, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении микобактериальной инфекции у млекопитающего, в частности у человека. В соответствующих аспектах млекопитающим является человек, и микобактериальной инфекцией является инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis*. В других аспектах человек с инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, также инфицирован ретровирусом, включая вирус иммунодефицита человека.

Согласно изобретению дополнительно предложено применение соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении микобактериальной инфекции у млекопитающего, в частности у человека.

Согласно изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель для применения в лечении микобактериальной инфекции у млекопитающего, в частности у человека.

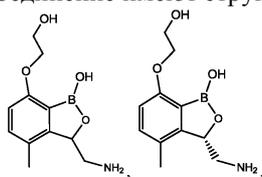
Согласно изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель для применения в лечении микобактериальных инфекций у млекопитающего, в частности у человека.

В другом конкретном воплощении замещенный бензоксаборол в комбинации имеет структуру согласно твердотельной ЯМР, включающую структуру, указанную ниже



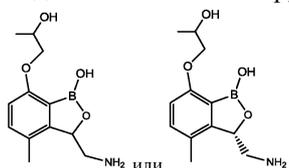
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном конкретном воплощении соединения имеют структуру, как указано ниже



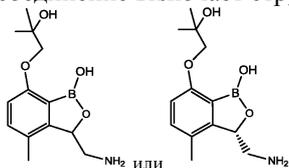
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном конкретном воплощении соединение включает структуру, как указано ниже



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном конкретном воплощении соединение включает структуру, как указано ниже



или его фармацевтически приемлемую соль.

В воплощении изобретения предложен замещенный бензоксаборол, замкнутая форма которого представляет собой

3-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
 (S)-(3-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
 3,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
 ((2S)-3,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
 (3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
 (S)-(3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В воплощении изобретения предложен замещенный бензоксаборол, незамкнутая форма которого представляет собой

3-(аминометил)-7-(2-гидроксиэтокси)-4-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол;
 (S)-3-(аминометил)-7-(2-гидроксиэтокси)-4-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол;
 3-(аминометил)-7-(2-гидроксипропокси)-4-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол;
 (3S)-3-(аминометил)-7-(2-гидроксипропокси)-4-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол;
 3-(аминометил)-7-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол;
 (S)-3-(аминометил)-7-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол.

В одном воплощении предложено соединение, имеющее картину твердотельного спектра ЯМР, которая является, по существу, такой как показано на фиг. 4, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как описано здесь, и по меньшей мере один эксципиент.

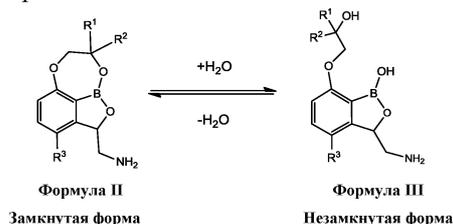
В другом воплощении предложено соединение, как описано здесь, для применения в лекарственном препарате для лечения заболевания, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*.

В другом конкретном воплощении лечение микобактериальной инфекции или состояния происходит посредством ингибирования редактирующего домена аминоксил-тРНК-синтетазы путем связывания с редактирующим активным сайтом. В другом иллюстративном воплощении лечение микобактериальной инфекции или состояния происходит в результате блокирования редактирующего домена аминоксил-тРНК-синтетазы.

В конкретном воплощении микобактериальную инфекцию и/или заболевание лечат посредством перорального введения комбинации по изобретению. В иллюстративном воплощении микобактериальную инфекцию и/или заболевание лечат посредством внутривенного введения комбинации по изобретению.

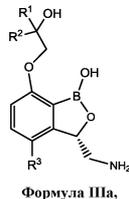
В некоторых воплощениях настоящего изобретения охарактеризованы комбинации противотуберкулезных агентов и некоторых замещенных бензоксаборолов для применения в лечении инфекций, вызванных *Mycobacterium tuberculosis*, у животных, включая людей. В конкретных воплощениях такие замещенные бензоксаборолы применяют в комбинации с другими известными противотуберкулезными агентами для лечения субъекта-животного с инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, в частности у субъекта-животного, который дополнительно инфицирован ретровирусом человека, в частности вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

В конкретных воплощениях замещенный бензоксаборол может существовать в состоянии равновесия, как указано ниже, между замкнутой формой (формула II) и незамкнутой формой (формула III) в определенных условиях и/или растворителях



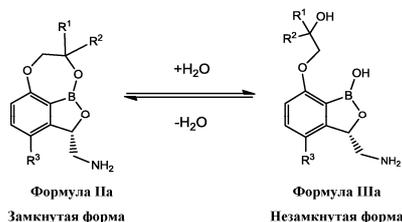
В конкретных воплощениях предложено соединение, структура которого включает формулу III, или его соль, где R^3 представляет собой $-CH_3$, и R^1 и R^2 являются такими, как описано здесь. В конкретных воплощениях предложено соединение, структура которого включает формулу III, или его соль, где R^3 представляет собой $-CH_3$, и R^1 представляет собой H, и R^2 является таким, как описано здесь. В конкретных воплощениях предложено соединение, структура которого включает формулу III, или его соль, где R^3 представляет собой $-CH_3$, и R^1 представляет собой $-CH_3$, и R^2 является таким, как описано здесь.

В конкретных воплощениях предложено соединение, имеющее структуру формулы IIIа



где R^3 представляет собой $-CH_3$, и каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

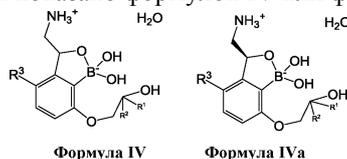
В конкретных воплощениях соединение формулы IIIа может существовать в состоянии равновесия, как указано ниже, между замкнутой формой (формула IIа) и незамкнутой формой (формула IIIа) в определенных условиях и/или растворителях



В конкретных воплощениях соединение формулы IIIа может существовать в незамкнутой форме соединения формулы IIIа в твердом состоянии.

В конкретных воплощениях предложено соединение, структура которого включает формулу IIIа, или его соль, или гидрат, где R^3 представляет собой $-CH_3$, и R^1 и R^2 являются такими, как описано здесь.

В конкретных воплощениях соединения формулы III и соединения формулы IIIа, которые описаны здесь, существуют в виде гидрата, как показано формулой IV или формулой IVа ниже



где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как описано здесь.

В соответствующем воплощении фармацевтически приемлемая соль выбрана из солей соляной, бромистоводородной, азотной, угольной, моногидроугольной, фосфорной, моногидрофосфорной, дигидрофосфорной, серной, моногидросерной, йодоводородной или фосфористой кислоты и тому подобных. В других соответствующих воплощениях фармацевтически приемлемая соль образована органическими кислотами, включая уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, глюкуроновую кислоту, галактурановую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфовую кислоту, паратоллилсульфовую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, метансульфовую кислоту и тому подобные. В других соответствующих воплощениях фармацевтически приемлемая соль включает соли аминокислот, такие как аргинат, лизинат, глицинат. В другом воплощении фармацевтически приемлемая соль включает соли кислот, включая соли HCl и H₂SO₄.

В конкретных аспектах изобретения соединение формулы III или формулы IIIа представляет собой

смесь диастереомеров. В других конкретных аспектах изобретения соединение формулы III или формулы IIIa представляет собой диастереомер. В других конкретных аспектах изобретения соединение формулы III представляет собой рацемическую смесь энантиомеров. В других конкретных аспектах изобретения соединение формулы III представляет собой конкретный энантиомер. В конкретных аспектах изобретения, когда R¹ и R² оба представляют собой H или CH₃, тогда соединение формулы III или формулы IIIa имеет (S) стереохимию по хиральному центру в 3 положении в бензоксаборольном кольце. В одном воплощении предложена комбинация, содержащая первый терапевтический агент, представляющий собой соединение, описанное здесь, или его фармацевтически приемлемую соль; возможно второй терапевтический агент; возможно третий терапевтический агент; возможно четвертый терапевтический агент; возможно пятый терапевтический агент и возможно шестой терапевтический агент.

В одном воплощении настоящего изобретения предложен фармацевтический препарат, содержащий первый терапевтический агент, где указанный первый терапевтический агент представляет собой терапевтически эффективное количество соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, согласно любому из воплощений, описанных здесь, или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствующем воплощении предложена комбинация, как описано здесь, и фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель. В другом воплощении фармацевтический препарат может дополнительно содержать второй терапевтический агент.

В другом воплощении предложен способ уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий, вызывающих заболевание у животного, включающий приведение микобактерий в контакт с эффективным количеством соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, как описано, или его фармацевтически приемлемой соли, для обеспечения уничтожения микобактерий и/или предупреждения репликации микобактерий.

В дополнительном аспекте согласно изобретению предложен способ уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий или способ лечения микобактериальной инфекции у животного, такого как домашний скот и домашние питомцы, включая крупный рогатый скот, овец, коз, собак и кошек, или человека, включая человека с ослабленным иммунитетом, включающий: приведение микобактерий в контакт с эффективным количеством соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, как описано здесь, для обеспечения уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий, или включающий введение животному с микобактериальной инфекцией терапевтически эффективного количества соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемой соли. В иллюстративном воплощении соединение формулы III или соединение формулы IIIa является частью фармацевтического препарата, описанного здесь. В другом иллюстративном воплощении контактирование происходит в условиях, которые обеспечивают проникновение комбинации в микобактерию.

В одном воплощении предложено применение соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, как описано здесь, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения микобактериальной инфекции у животного.

В одном воплощении предложен фармацевтический препарат, содержащий первый терапевтический агент, причем указанный первый терапевтический агент представляет собой терапевтически эффективное количество соединения, описанного здесь, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель.

Более конкретно, предложен фармацевтический препарат, содержащий первый терапевтический агент, который представляет собой соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, где указанный первый терапевтический агент представляет собой терапевтически эффективное количество соединения, описанного здесь, или его фармацевтически приемлемой соли, в любом воплощении, описанном здесь; фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель; и второй терапевтический агент, который не является соединением, структура которого включает формулу III или формулу IIIa. В соответствующих аспектах фармацевтический препарат содержит первый терапевтический агент, который представляет собой соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, описанное здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, и возможно содержит второй терапевтический агент, который не является соединением, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, и возможно содержит третий терапевтический агент, и возможно содержит четвертый терапевтический агент, и возможно содержит пятый терапевтический агент, и возможно содержит шестой терапевтический агент. В соответствующих аспектах второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтические агенты представляют собой антимиkobактериальный агент, отличный от соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa. В соответствующих аспектах второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтические агенты выбраны из изониазида, рифампина, пиперазинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимины, бедаквилина (TMC207), нитроимидазооксазина PA-824, дельаманида (OPC-67683), оксазолидинона, такого как линезолид, тедизолид, радезолид, сутезолид (PNU-100480) и посизолид (AZD-5847), аналога этамбутола (EMB) SQ109, бензотиазина, динитробензамида и противовирусного агента, включающего противоретровирусный агент. В соответствующих аспектах второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтические агенты представляет со-

бой терапевтический агент, одобренный и/или рекомендованный для лечения туберкулеза.

В соответствующем воплощении предложен фармацевтический препарат, содержащий соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa или его соль, и возможно содержащий второй, третий, четвертый, пятый или шестой терапевтические агенты, где возможный первый, второй, третий, четвертый, пятый или шестой терапевтические агенты представляют собой противоретровирусный агент, выбранный из зидовудина, диданозина, ламивудина, залцитабина, абакавира, ставудина, адефовира, адефовира дипивоксила, фозивудина тидоксила, эмтрицитабина, аловудина, амдоксовира, элвцитабина, невирапина, делавирдина, эфавиренза, ловирида, иммунокала, олтипразы, каправирина, персивирина, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, этравирин, саквинавира, ритонавира, индинавира, нелфинавира, ампренавира, фосампренавира, бреканавира, дарунавира, атазанавира, типранавири, палинавира, ласинавира, энфувиртида, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 и BMS-626529, 5-Helix, ралтегравир, элвитегравир, GSK1349572, GSK1265744, викривирока (Sch-C), Sch-D, TAK779, маравирока, TAK449, диданозина, тенофовира, лопинавира или дарунавира.

Как здесь описано, воплощения изобретения охватывают совместное введение либо одновременно, последовательно, либо в комбинации первого терапевтического агента, который представляет собой замещенный бензоксаборол или его соль, как описано здесь, предпочтительно замещенный бензоксаборол формулы III или формулы IIIa, как описано здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, возможно в комбинации со вторым терапевтическим агентом, возможно в комбинации с третьим терапевтическим агентом, возможно в комбинации с четвертым терапевтическим агентом, возможно в комбинации с пятым и/или шестым терапевтическими агентами, субъекту, подвергнутому воздействию или инфицированному виду микобактерий, включая вид *Mycobacterium tuberculosis*. В некоторых воплощениях первый терапевтический агент представляет собой замещенный бензоксаборол формулы III или формулы IIIa, как описано здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, а вторым, и/или третьим, и/или четвертым терапевтическим агентом является противотуберкулезный агент. В некоторых воплощениях вид микобактерий представляет собой вариант с лекарственной устойчивостью; в некоторых воплощениях вид микобактерий представляет собой вариант с множественной лекарственной устойчивостью.

В других конкретных воплощениях предложен способ уничтожения микобактерий, включающий приведение в контакт микобактерий или животного, включая человека, подвергнутого воздействию или инфицированного микобактериями, с первым терапевтическим агентом, который представляет собой соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, как описано здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, возможно приведение клеток или субъекта в контакт со вторым терапевтическим агентом, возможно приведение клеток или субъекта в контакт с третьим терапевтическим агентом, возможно приведение клеток или субъекта в контакт с четвертым терапевтическим агентом, возможно приведение клеток или субъекта в контакт с пятым и/или шестым терапевтическими агентами, так чтобы контактирование уничтожало клетки микобактерий. В конкретных воплощениях первый терапевтический агент представляет собой замещенный бензоксаборол, который представляет собой соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, как описано здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, и возможный второй, третий, четвертый, пятый и/или шестой терапевтические агенты представляют собой противотуберкулезный агент или его соль. В других конкретных воплощениях субъект был подвергнут воздействию или инфицирован *Mycobacterium tuberculosis*.

В других конкретных воплощениях предложен способ ингибирования репликации микобактериальных клеток, включающий приведение в контакт микобактериальных клеток или животного, включая человека, подвергнутого воздействию или инфицированного микобактериальными клетками, с первым терапевтическим агентом, который представляет собой соединение, как описано здесь, или его соль, возможно приведение микобактериальных клеток или животного в контакт со вторым терапевтическим агентом, возможно приведение микобактериальных клеток или животного в контакт с третьим терапевтическим агентом, возможно приведение микобактериальных клеток или животного в контакт с четвертым терапевтическим агентом, возможно приведение микобактериальных клеток или животного в контакт с пятым и/или шестым терапевтическими агентами, так чтобы приведение в контакт ингибировало репликацию микобактериальных клеток. В конкретных воплощениях первым терапевтическим агентом является замещенный бензоксаборол, который представляет собой соединение, как описано здесь, или его соль, и возможным вторым, третьим, четвертым, пятым и/или шестым терапевтическими агентами являются противотуберкулезный агент или его соль. В других конкретных воплощениях субъект был подвергнут воздействию или инфицирован *Mycobacterium tuberculosis*.

Фармацевтические препараты

В другом аспекте изобретения предложен фармацевтический препарат, который содержит (а) соединение, раскрытое здесь, и (б) фармацевтически приемлемый эксципиент или (а) комбинацию по изобретению. В другом аспекте фармацевтический препарат содержит (а) соединение, раскрытое здесь, и фармацевтически приемлемый эксципиент; или (б) комбинацию, описанную здесь. В другом аспекте фармацевтический препарат содержит (а) фармацевтически приемлемый эксципиент и (б) комбинацию, описанную здесь, или ее соль, пролекарство, гидрат или сольват. В другом аспекте фармацевтический препарат содержит (а) фармацевтически приемлемый эксципиент и (б) комбинацию, описанную здесь,

или ее соль, гидрат или сольват. В другом аспекте фармацевтический препарат содержит (а) фармацевтически приемлемый эксципиент и (б) комбинацию, описанную здесь, или ее соль, гидрат или сольват. В другом аспекте фармацевтический препарат содержит (а) фармацевтически приемлемый эксципиент и (б) соль комбинации, описанной здесь. В иллюстративном воплощении соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В другом аспекте фармацевтический препарат содержит (а) фармацевтически приемлемый эксципиент и (б) пролекарство комбинации, описанной здесь. В другом аспекте фармацевтический препарат содержит (а) фармацевтически приемлемый эксципиент и (б) комбинацию, описанную здесь. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой единичную стандартную лекарственную форму.

В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой единичную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму из двух единиц. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму из трех единиц. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму из четырех единиц. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму из пяти единиц. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму из шести единиц. В иллюстративном воплощении фармацевтический препарат представляет собой стандартную лекарственную форму из одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или семи единиц, содержащую первую стандартную лекарственную форму и вторую, третью, четвертую, пятую и/или шестую стандартные лекарственные формы, где первая стандартная лекарственная форма содержит а) терапевтически эффективное количество соединения, описанного здесь, и б) первый фармацевтически приемлемый эксципиент; а вторая, третья, четвертая, пятая и/или шестая стандартные лекарственные формы содержат в) терапевтически приемлемое количество дополнительного терапевтического агента, который представляет собой антимикобактериальный агент, и г) второй фармацевтически приемлемый эксципиент.

Информацию относительно эксципиентов, используемых в препаратах по изобретению, можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Pharmaceutical Press (2011), который включен здесь посредством ссылки.

Комбинации.

В иллюстративном воплощении согласно изобретению предложен а) первый терапевтический агент, который представляет собой замещенный бензоксаборол или его соль, как описано здесь; б) второй терапевтический агент. В некоторых воплощениях вторым терапевтическим агентом является антибактериальный агент, более конкретно противотуберкулезный агент, более конкретно агент против *M. tuberculosis*.

В иллюстративном воплощении комбинация является частью фармацевтического препарата, описанного здесь. Такие условия известны специалисту в данной области техники, а конкретные условия изложены в примерах, приведенных здесь.

Лекарственные формы комбинации.

Отдельные компоненты комбинаций по изобретению, например комбинации, описанной здесь, можно вводить либо одновременно, либо последовательно в стандартной лекарственной форме. Стандартная лекарственная форма может представлять собой единичную или множественную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении согласно изобретению предложена комбинация в единичной стандартной лекарственной форме. Примером единичной стандартной лекарственной формы служит капсула, где и замещенный бензоксаборол, и дополнительный терапевтический агент содержатся внутри одной и той же капсулы. В иллюстративном воплощении согласно изобретению предложена комбинация в стандартной лекарственной форме из двух единиц. Примером стандартной лекарственной формы из двух единиц служит первая капсула, которая содержит замещенный бензоксаборол, и вторая капсула, которая содержит дополнительный терапевтический агент. Таким образом, термин "единичная", или "из двух единиц", или "из множества единиц" относится к объекту, который проглатывает пациент, а не к внутренним компонентам объекта. Соответствующие дозы замещенного бензоксаборола будут легко определены специалистами в данной области техники. Соответствующие дозы дополнительного терапевтического агента, который не является соединением, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, будут легко определены специалистами в данной области техники. В одном конкретном воплощении замещенный бензоксаборол присутствует в комбинации в терапевтически эффективном количестве. В одном конкретном воплощении дополнительный терапевтический агент, который не является соединением, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, присутствует в комбинации в количестве, достаточном для уничтожения или снижения присутствия, количества или скорости роста микобактерий, включая *M. tuberculosis*, под действием замещенного бензоксаборола.

Дополнительный(ые) терапевтический(ие) агент(ы) в комбинации.

Комбинации по изобретению, например комбинация, описанная здесь, могут также содержать до-

полнительный терапевтический агент или дополнительные терапевтические агенты. Таким образом, согласно изобретению в дополнительном аспекте предложена комбинация, содержащая замещенный бензоксаборол, описанный здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Таким образом, согласно изобретению в дополнительном аспекте предложена комбинация, содержащая замещенный бензоксаборол, описанный здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В иллюстративном воплощении дополнительным терапевтическим агентом является антимикобактериальный агент. В одном аспекте изобретение включает а) комбинацию по изобретению и б) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В другом иллюстративном воплощении изобретение включает а) комбинацию по изобретению; б) первый дополнительный терапевтический агент и в) второй дополнительный терапевтический агент. В другом иллюстративном воплощении изобретение включает а) комбинацию по изобретению; б) первый дополнительный терапевтический агент; в) второй дополнительный терапевтический агент и г) третий дополнительный терапевтический агент. Первый дополнительный терапевтический агент, или второй дополнительный терапевтический агент, или третий дополнительный терапевтический агент могут быть выбраны из дополнительных терапевтических агентов, описанных здесь.

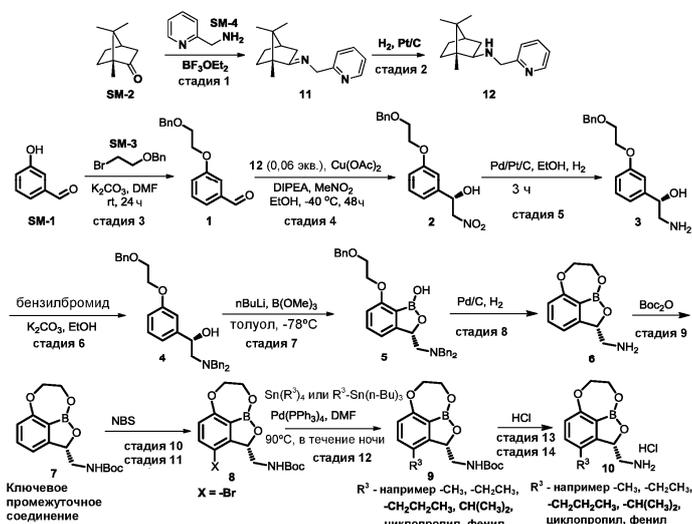
Комбинации для удобства могут быть представлены для применения в форме фармацевтического препарата. В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение, структура которого включает формулу III, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват вместе с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом и одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем. Отдельные компоненты таких комбинаций могут быть введены либо последовательно, либо одновременно в отдельных или объединенных фармацевтических препаратах посредством любого подходящего пути.

Когда дополнительный терапевтический агент используют с комбинацией, которая описана здесь, в отношении одного и того же болезненного состояния, тогда доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение используют отдельно. Соответствующие дозы будут легко определены специалистами в данной области техники. Следует понимать, что количество соединения, описанного здесь, требуемое для применения в лечении, будет изменяться в зависимости от природы состояния, которое лечат, и от возраста и состояния пациента и, в конечном счете, остается на усмотрение лечащего врача или ветеринара.

Получение борсодержащих соединений.

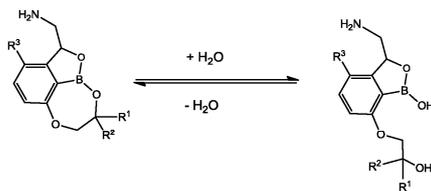
Используемые соединения по изобретению могут быть получены с использованием имеющихся в продаже исходных веществ, известных промежуточных соединений или с использованием способов синтеза, описанных здесь или опубликованных в источниках информации, указанных и включенных в данное описание посредством ссылки, таких как патенты США №№ 7816344, 8461364, 8703742, 9243003 и их продолжения и выделенные заявки; номера публикаций США US 20100292504, US 20140315860 и заявки, испрашивающие на их основании приоритет; и опубликованные PCT заявки WO 2008/157726, WO 2010080558, WO 2011127143, WO 2012/033858 и WO 2015/021396 и заявки, испрашивающие на их основании приоритет. Общие методики, используемые для синтеза соединений формулы III и формулы IIIa, изображены на приведенных ниже реакционных схемах и проиллюстрированы примерами.

Некоторые замещенные бензоксаборолы, описанные здесь, могут быть получены, как показано на схеме



Хотя это прямо не показано, но соединения 6, 7, 8, 9 и 10 на схеме могут существовать в состоянии

равновесия с соответствующей незамкнутой структурой в зависимости от условий окружающей среды. Кроме того, некоторые замещенные соединения бензосаборола, раскрытые здесь, могут существовать в таком состоянии равновесия в некоторых растворителях. Такое состояние равновесия показано на примере ниже



Формула II

Формула III

Замкнутая форма

Незамкнутая форма

В одном воплощении некоторые замещенные бензосаборолы, раскрытые здесь, как было установлено, существуют в незамкнутой форме, когда они находятся в твердом состоянии. Комбинация анализа С и твердотельного ЯМР подтверждает, что некоторые замещенные бензосаборолы, раскрытые здесь, существуют в незамкнутых формах в твердом состоянии. Исследования ЯМР в растворах также показывают, что когда они находятся в растворе, некоторые замещенные соединения бензосаборола, раскрытые здесь, существуют в состоянии равновесия между незамкнутой и замкнутой формой, и что на это равновесие влияет используемый растворитель и присутствие H_2O .

Понятно, что замещенные бензосаборолы, раскрытые здесь, представлены ли они в замкнутой форме или в незамкнутой форме, могут существовать в замкнутой форме в органических растворителях, таких как DMSO и CH_3OH , могут существовать в состоянии равновесия между замкнутой формой и незамкнутой формой в среде, содержащей H_2O , и могут существовать в незамкнутой форме в твердом состоянии.

Композиция и препараты.

Соединения, которые описаны здесь, могут быть приготовлены в виде препарата для введения любым подходящим путем для применения в медицине или ветеринарии по аналогии с приготовлением антимикобактериальных агентов или с приготовлением других противотуберкулезных агентов.

Соединения, описанные здесь, как правило, могут быть приготовлены в виде фармацевтических препаратов перед введением пациенту, но не обязательно. В одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, структура которого включает формулу III, или соединение формулы IIIа, или фармацевтически приемлемую соль. В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, структура которого включает формулу III, соединение, структура которого включает формулу IIIа, или фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Носитель, эксципиент или разбавитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и безопасным для реципиента.

Фармацевтические композиции, описанные здесь, включают композиции в форме, пригодной для перорального или парентерального применения, и могут быть использованы для лечения микобактериальной инфекции у млекопитающего, включая человека.

Фармацевтические композиции, описанные здесь, включают композиции в форме, пригодной для перорального, местного или парентерального применения, и могут быть использованы для лечения микобактериальных инфекций у млекопитающего, включая человека.

Композиция может быть приготовлена в виде препарата для введения любым подходящим путем. Для лечения туберкулеза композиции могут находиться в форме таблеток, капсул, порошков, гранул, пастилок, аэрозолей или жидких препаратов, таких как пероральные или стерильные парентеральные растворы или суспензии.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут быть представлены в форме однократной дозы и могут содержать традиционные эксципиенты, такие как связывающие агенты, например патоку, аравийскую камедь, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например лактозу, сахар, маисовый крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазывающие вещества для таблетирования, например стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; разрыхлители, например картофельный крахмал; или приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты оболочкой согласно способам, хорошо известным в обычной фармацевтической практике. Пероральные жидкие препараты могут находиться в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие агенты, например сорбит, метилцеллюлозу, сироп глюкозы, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрированные пищевые жиры, эмульгаторы, например лецитин, моноолеат сорбитана или аравийскую камедь; неводные носители (которые могут включать пище-

вые масла), например миндальное масло, масляные эфиры, такие как глицерин, пропиленгликоль или этиловый спирт; консерванты, например метил- или пропилпарагидроксибензоат или сорбиновую кислоту, и, при желании, традиционные ароматизаторы или красители.

Суппозитории будут содержать традиционные суппозиторные основы, например масло какао или другой глицерид.

Для парентерального введения жидкие стандартные лекарственные формы готовят с использованием соединения и стерильного носителя, причем вода является предпочтительной. Соединение в зависимости от используемого носителя и используемой концентрации может быть либо суспендировано, либо растворено в носителе. При получении растворов соединение может быть растворено в воде для инъекций и простерилизовано посредством фильтрации перед розливом в подходящий флакон или ампулу и запаяно.

В одном аспекте изобретения агенты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты, могут быть растворены в носителе. Для усиления стабильности композиция может быть заморожена после розлива во флакон, а вода может быть удалена под вакуумом. Сухой лиофилизированный порошок затем герметично закупоривают во флаконе, и для разведения порошка перед использованием может быть добавлен сопутствующий флакон с водой для инъекций. Парентеральные суспензии готовят, по существу, таким же способом, за исключением того, что соединение не растворяют, а суспендируют в носителе, и стерилизацию необязательно осуществлять посредством фильтрации. Соединение может быть простерилизовано под действием этиленоксида перед суспендированием в стерильном носителе. Преимущественно поверхностно-активное вещество или увлажняющий агент включают в состав композиции для облегчения равномерного распределения соединения.

Композиции могут содержать от 0,1 мас.%, предпочтительно 10-60 мас.% активного вещества в зависимости от способа введения. Когда композиции содержат единицы дозирования, тогда каждая единица будет предпочтительно содержать 20-1000 мг активного ингредиента. Дозировка, используемая для лечения взрослого человека, обычно будет находиться в диапазоне от 50 до 300 мг в сутки, например от 150 до 200 мг в сутки, в зависимости от пути и частоты введения. Такая дозировка соответствует 0,5-5 мг/кг в сутки. Предпочтительно дозировка составляет от 0,5 до 2 мг/кг в сутки и более предпочтительно доза составляет менее 1 мг/кг в сутки.

Соединение, структура которого включает формулу III, формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват может представлять собой единственный терапевтический агент в композициях, описанных здесь или может присутствовать в препарате в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом. Поэтому согласно изобретению в дополнительном аспекте предложена комбинация, содержащая соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват вместе с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом.

Один или более чем один дополнительный терапевтический агент представляет собой, например, агент, полезный для лечения туберкулеза у млекопитающего. Примеры таких терапевтических агентов включают рифампин, пиразинамид, этамбутол, моксифлоксацин, рифапентин, клофазимин, бедаквилин (TMC207), нитроимидазооксазин PA-824, деламанид (OPC-67683), оксазолидинон, такой как линезолид, тедизолид, радезолид, сутезолид (PNU-100480) и посизолид (AZD-5847), аналог этамбутола (EMB) SQ109, бензотиазинон, динитробензамид и противовирусный агент, включая противоретровирусный агент, или любой агент против ТБ, находящийся в разработке для лечения ТБ, с положительным ответом в фазе IIa EBA испытаний, или любой агент против ТБ, разрабатываемый Global Alliance против туберкулеза.

Когда соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват используют в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом, тогда доза соединения или агента может отличаться от дозы, когда соединение или агент используют по отдельности. Соответствующие дозы будут легко определены специалистами в данной области техники. Следует понимать, что количество соединения, описанного здесь, и одного или более чем одного дополнительного терапевтического агента, требуемое для применения в лечении, будет изменяться в зависимости от природы состояния, которое лечат, и от возраста и состояния пациента и, в конечном счете, остается на усмотрение лечащего врача или ветеринара.

Комбинации для удобства могут быть представлены для применения в форме фармацевтического препарата. В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом и одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем. Отдельные компоненты таких комбинаций могут быть введены либо последовательно, либо одновременно в отдельных или объединенных фармацевтических препаратах любым подходящим путем.

Когда введение является последовательным, либо соединение по настоящему изобретению, либо один или более чем один дополнительный терапевтический агент можно вводить первым. Когда введе-

ние является одновременным, комбинацию можно вводить либо в одной и той же фармацевтической композиции, либо в разных фармацевтических композициях. Следует понимать, что при объединении в одном и том же препарате соединения и агенты должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и с другими компонентами препарата. При раздельном приготовлении они могут быть представлены в любом подходящем препарате для удобства таким способом, который известен для таких соединений в данной области техники.

Способы ингибирования роста бактерий или уничтожения бактерий.

Ожидается, что иллюстративные соединения и соединения, описанные здесь, и их комбинации проявляют эффективность против микобактерий и, следовательно, обладают потенциалом для уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий. Ожидается, что комбинации, описанные здесь, проявляют эффективность против микобактерий, обладающих устойчивостью к антимикобактериальным агентам стандартного лечения, и поэтому обладают потенциалом для уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации таких "устойчивых" микобактерий. В аспектах изобретения соединения, описанные здесь, обладают значительной активностью против выборки чувствительных к лекарственным средствам микобактериальных изолятов, включая клинические изоляты MDR-TB (TB с множественной лекарственной устойчивостью) и XDR-TB (TB с широкой лекарственной устойчивостью), демонстрируя значения MIC менее 0,32 мкМ, а большинство имеют значения MIC 0,04-0,08 мкМ в 96 исследованных изолятах.

Соединение, описанное здесь, может быть использовано для ингибирования или уничтожения микобактерий. В другом аспекте согласно изобретению предложен способ уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий или способ лечения микобактериальной инфекции у животного, такого как домашний скот и домашние питомцы, включая крупный рогатый скот, овец, коз, собак и кошек, или человека, включая человека с ослабленной иммунной системой, включающий приведение в контакт микобактерий с эффективным количеством соединения, описанного здесь, тем самым уничтожая микобактерий и/или ингибируя репликацию микобактерий, или включающий введение животному с микобактериальной инфекцией терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по изобретению, где фармацевтическая композиция содержит соединение, структура которого включает формулу III, или соединение, структура которого включает формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль. В иллюстративном воплощении комбинация является частью фармацевтического препарата, описанного здесь. В другом иллюстративном воплощении контактирование происходит в условиях, которые обеспечивают проникание комбинации в микобактерию.

В другом аспекте согласно изобретению предложен способ уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий или способ лечения микобактериальной инфекции у животного, такого как домашний скот и домашние питомцы, включая крупный рогатый скот, овец, коз, собак и кошек, или человека, включая человека с ослабленной иммунной системой, включающий приведение в контакт микобактерий с эффективным количеством соединения или комбинации, как описано здесь, тем самым уничтожая микобактерий и/или ингибируя репликацию микобактерий, или включающий введение животному с микобактериальной инфекцией терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения или комбинации, как описано здесь, где фармацевтическая композиция содержит соединение, структура которого включает формулу III, или соединение, структура которого включает формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль. В иллюстративном воплощении комбинация является частью фармацевтического препарата, описанного здесь. В другом иллюстративном воплощении контактирование происходит в условиях, которые обеспечивают проникание комбинации в микобактерию.

В иллюстративном воплощении микобактерию уничтожают или ее репликацию ингибируют, или микобактериальную инфекцию лечат путем перорального введения комбинации, как описано здесь. В иллюстративном воплощении микобактерию уничтожают или ее репликацию ингибируют, или микобактериальную инфекцию лечат путем внутривенного введения комбинации, как описано здесь. В иллюстративном воплощении микобактерию уничтожают или ее репликацию ингибируют, или микобактериальную инфекцию лечат путем подкожного введения комбинации, как описано здесь, где комбинация содержит соединение, структура которого включает формулу III, или соединение, структура которого включает формулу IIIa, или его фармацевтически приемлемую соль.

В иллюстративных воплощениях микобактерии приводят в контакт с комбинацией или микобактериальную инфекцию лечат комбинацией, как описано здесь, содержащей первый терапевтический агент, который представляет собой соединение, структура которой включает формулу III, или соединение, структура которого включает формулу IIIa, или его соль, и возможно содержащей второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтические агенты в популяции микобактерии, содержащей устойчивую микобактерию с мутацией, придающей устойчивость к любому одному или более чем одному возможному второму, третьему, четвертому, пятому и шестому терапевтическим агентам. В соответствующих воплощениях возможным вторым, третьим, четвертым, пятым и шестым терапевтическими агентами или их солью является антимикобактериальный агент, в частности известный антимикобактериальный агент, более предпочтительно антимикобактериальный агент стандартного лечения.

В другом иллюстративном воплощении предложен способ уничтожения и/или ингибирования репликации микобактерии, которые вызывают заболевание или ассоциированы с заболеванием у животного, или способ лечения микобактериальной инфекции у животного, включающий приведение микобактерий в контакт с эффективным количеством соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa, или его соль, так чтобы уничтожить и/или предотвратить репликацию микобактерии, или введение животному терапевтически эффективного количества соединения, структура которого включает формулу III или формулу IIIa или его соли, где микобактерия выбрана из

Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacterium avium*, включая подвиды (subsp.) *Mycobacterium avium subsp. avium*, *Mycobacterium avium subsp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subsp. silvaticum* и *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*; *Mycobacterium balnei*, *Mycobacterium sherrisii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium silvaticum*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium indicus pranii*, *Mycobacterium gastri*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium hiberniae*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium triviale*, *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium florentinum*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium palustre*, *Mycobacterium kubicae*, *Mycobacterium parascrofulaceum*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium szulgai*; *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium cookii*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium bohemicum*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium lepromatosis*, *Mycobacterium botniense*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium doricum*, *Mycobacterium forcinogenes*, *Mycobacterium heckeshornense*, *Mycobacterium lacus*, *Mycobacterium monacense*, *Mycobacterium montefiorensense*, *Mycobacterium murale*, *Mycobacterium nebraskense*, *Mycobacterium saskatchewanense*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium shimoidel*, *Mycobacterium tusciae*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intermedium*, *Mycobacterium bolletii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum subsp. acetamidolyticum*, *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium perigrinum*, *Mycobacterium porcinum*, *Mycobacterium senegalense*, *Mycobacterium septicum*, *Mycobacterium neworleansense*, *Mycobacterium houstonense*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium cosmeticum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium diernhoferi*, *Mycobacterium hodieri*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium prederkisbergense*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium chitae*, *Mycobacterium fallax*, *Mycobacterium confluentis*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium madagascariense*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium colinskii*, *Mycobacterium thermoresistibile*, *Mycobacterium gadium*, *Mycobacterium kormossense*, *Mycobacterium obuense*, *Mycobacterium sphagni*, *Mycobacterium agri*, *Mycobacterium aichiense*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium arupense*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium canariense*, *Mycobacterium chubuense*, *Mycobacterium conceptionense*, *Mycobacterium divalii*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium gilvum*, *Mycobacterium hassiacum*, *Mycobacterium holsaticum*, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium morioakaense*, *Mycobacterium psychrotolerans*, *Mycobacterium pyrenivorans*, *Mycobacterium vanbaalenii*, *Mycobacterium pulveris*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium chlorophenolicum*, *Mycobacterium fluoroanthenvorans*, *Mycobacterium kumamotoense*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium parmense*, *Mycobacterium phocaicum*, *Mycobacterium poriferae*, *Mycobacterium rhodesiae*, *Mycobacterium seolense*, *Mycobacterium tokalense*, *Mycobacterium xenopi*; *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium bovis*; *Mycobacterium ulcerans*; *Mycobacterium pseudoshottsii*, *Mycobacterium shottsii*, *Mycobacterium intracellulare*; комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC); члена комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC) и члена комплекса *Mycobacterium avium* (MAC).

В соответствующих аспектах микобактерия представляет собой *Mycobacterium tuberculosis*. В других аспектах микобактерия представляет собой *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedi*, *M. leprae* или *Mycobacterium ulcerans*. В соответствующих во-

площениях микобактерия представляет собой подвид (subsp.) *Mycobacterium avium*, включая *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* и *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. В другом зависимом воплощении микобактерия представляет собой *Mycobacterium intracellulare*. В дополнительном зависимом воплощении микобактерия представляет собой член комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МТС), комплекса *Mycobacterium avium* (МАС) или комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАИС). В соответствующих воплощениях микобактерия представляет собой нетуберкулезный комплекс или клад, включая комплекс *Mycobacterium avium*; клад *Mycobacterium gordonae*; клад *Mycobacterium kansasii*; клад *Mycobacterium chelonae*; клад *Mycobacterium fortuitum*; клад *Mycobacterium parafortuitum* и клад *Mycobacterium vaccae*. В соответствующем воплощении микобактерия представляет собой *Mycobacterium tuberculosis*.

В иллюстративном воплощении микобактерии в способах, описанных здесь, включают устойчивую микобактерию, в частности устойчивый штамм *Mycobacterium tuberculosis* или штамм *Mycobacterium tuberculosis* со множественной устойчивостью. В иллюстративном воплощении устойчивая микобактерия представляет собой мутацию микобактерии, описанной здесь.

Способы лечения и/или предупреждения заболевания.

Комбинации по настоящему изобретению проявляют эффективность в отношении микобактерий и поэтому обладают потенциалом для достижения терапевтической эффективности у животных, включая людей.

Соединения, описанные здесь, и/или препараты, описанные здесь, проявляют эффективность в отношении микобактерий и поэтому обладают потенциалом для достижения терапевтической эффективности у животных, включая людей.

В другом аспекте согласно изобретению предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания. Способ включает введение животному терапевтически эффективного количества комбинации по изобретению, достаточного для лечения и/или предупреждения заболевания. В иллюстративном воплощении комбинацию по изобретению можно применять в терапии человека или ветеринарной терапии, в частности в лечении или профилактике ассоциированного с микобактериями заболевания. В иллюстративном воплощении комбинация представляет собой комбинацию, описанную здесь.

В другом аспекте согласно изобретению предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания. Способ включает введение животному терапевтически эффективного количества соединения, описанного здесь, или препарата, описанного здесь, достаточного для лечения и/или предупреждения заболевания. В иллюстративном воплощении комбинацию по изобретению можно применять в терапии человека или ветеринарной терапии, в частности в лечении или профилактике ассоциированного с микобактериями заболевания. В иллюстративном воплощении комбинация представляет собой комбинацию, описанную здесь.

В другом иллюстративном воплощении животное представляет собой такое животное, как определено здесь. В другом иллюстративном воплощении заболевание представляет собой системное заболевание или кожное заболевание. В другом иллюстративном воплощении заболевание представляет собой респираторное заболевание.

Сокращения

В описании изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов. Сокращения и символы, использованные здесь, соответствуют общепринятым сокращениям и символам, используемым специалистами в области химии. Здесь использованы следующие сокращения:

- AcOH - уксусная кислота,
- Ac₂O - ангидрид уксусной кислоты,
- AIRN 2-2'-азоизобутиронитрил,
- BOC - N-трет-бутоксикарбонил,
- BOC - ангидрид ди-трет-бутилдикарбонат,
- B₂rip₂ - бис-(пинаколато)дибор, также известный как 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан),
- Celite® - фильтрующий слой, образованный промытым кислотой диатомитовым диоксидом кремния (товарный знак корпорации Manville Corp., Denver, Colorado),
- СТАВ - бромид цетилтриметиламмония,
- CD₃OD - дейтерированный метанол,
- DCM - дихлорметан,
- DIAD - диизопропилазодикарбоксилат,
- DIBAL-H - гидрид диизобутилалюминия,
- DME - диметоксиэтан,
- DCE - дихлорэтан,
- DMF - диметилформамид,
- DMSO-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид,
- DMSO - диметилсульфоксид,

ЭРИ - электрораспылительная ионизация,
 МСЭРИ - масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией,
 Et₂O - диэтиловый эфир,
 EtOH - этанол,
 EtOAc, EA - этилацетат,
 ч - часы,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 KOAc - ацетат калия,
 ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия,
 mCPBA - метахлорпербензойная кислота,
 MeNO₂ - нитрометан,
 MeOH - метанол,
 NBS N - бромсукцинимид,
 NCS N - хлорсукцинимид,
 NIS N - йодсукцинимид,
 NXS N - галогенсукцинимид,
 NaBH(OAc)₃ - триацетоксиборгидрид натрия,
 ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса,
 PE - петролейный эфир,
 PPh₃ - трифенилфосфин,
 rt или r.t. - комнатная температура,
 RT - время удерживания,
 СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография,
 t-BuOMe - метил-трет-бутиловый эфир,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 THF - тетрагидрофуран,
 УФ - ультрафиолетовое излучение.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют изобретение. Эти примеры не предназначены для ограничения объема изобретения, но дают указания специалистам по получению и применению соединений, композиций и способов по изобретению. Несмотря на то, что описаны конкретные воплощения изобретения, специалисту будет понятно, что могут быть проведены различные изменения и модификации. Ссылки на получения, проведенные по аналогии с другими получениями или общим способом получения, могут охватывать вариации установленных параметров, таких как время, температура, условия обработки, незначительные изменения в количествах реагентов и так далее.

Регистрировали спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР), и химические сдвиги приведены в миллионных долях (δ) в сторону слабого поля относительно протонного сигнала тетраметилсилана (TMS) при использовании остаточного не полностью дейтерированного растворителя в качестве стандарта. Сокращения для данных ЯМР являются следующими: s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квартет, m - мультиплет, dd - дублет дублетов, dt - дублет триплетов, app - видимый, br - уширенный. Масс-спектры получали с использованием методов электрораспылительной ионизации (ЭРИ). Все температуры приведены в градусах Цельсия.

Определение структуры.

Незамкнутая форма.

ЯМР в жидкой фазе проводили на G26-CH₃ с использованием ¹³C ЯМР и ¹H ЯМР. ¹H-спектр с гомядерной развязкой (100 кГц DUMBO). Спектр скорректирован с учетом шкалы химических сдвигов.

Определение данных ¹³C-резонанса подтверждали другими данными ЯМР соединения-аналога G4-C1. Резонанс C8 показал J связь с соседними квадрупольными ядрами 11В, наблюдаемыми в виде 4 полос. Химический сдвиг C16 на 59.9 м.д. соответствует форме с разомкнутым кольцом. Замокнутая кольцевая форма G26-CH₃, как ожидают, дает химический сдвиг примерно 69 м.д. для C16. Это можно увидеть при сравнении C4 H аналога на фиг. 3В с показанным для C16 для G26-CH₃ на фиг. 3А. Этот же химический сдвиг (фиг. 3С и 3D) также экспериментально наблюдали в спектрах ЯМР в растворах G4-C1 аналога, имеющего C1 по положению 4 бензоксаборольного кольца вместо CH₃, как в G26-CH₃ (сравните заштрихованный пик в спектрах на фиг. 3А, 3В, 3С и 3D).

Твердотельный ЯМР также проводили на G26-CH₃.

Данные твердотельного ЯМР (см. фиг. 4) указывают на структуру с разомкнутым кольцом. В ¹³C спектре с использованием метода CP резонанс углерода C16 имеет величину химического сдвига приблизительно 60 м.д., что соответствует структуре с разомкнутым кольцом. Дополнительно полученные спектры с использованием метода ¹H-11В HETCOR (см. фиг. 5) показывают сильную корреляцию между В1 и ОН протонами при высоких величинах м.д. Это также соответствует структуре с разомкнутым кольцом с -ОН протоном в непосредственной близости от В1. Подбор квадрупольной формы линии второго порядка спектра 11В приводил к величинам, которые сходны с величинами в справочной литерату-

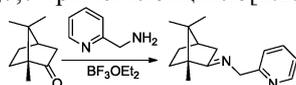
ре для сходных структур с разомкнутым кольцом.

Взаимодействия с участием гидридов металлов, включая гидрид лития, алюмогидрид лития, гидрид ди-изобутилалюминия, гидрид натрия, боргидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия, проводили в атмосфере аргона, если не оговорено особо.

Синтез

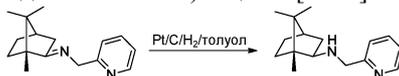
Промежуточное соединение 1. (S)-трет-бутил-((7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9^а-борабензо-[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат.

а) (Z)-1-(Пиридин-2-ил)-N-((1R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)метанамина



Смесь (+)-камфоры (371 г; 2,44 моль), пиридин-2-илметанамина (277 г; 2,56 моль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (17 г; 0,12 моль) в толуоле (3,7 л) загружали в круглодонную колбу на 5 л, оборудованную насадкой Дина-Старка, дефлегматором, термометром и азотоподводящей трубкой. Смесь нагревали до температуры дефлегмации с азеотропным удалением воды в течение 20 ч. Смесь охлаждали до 15°C и гасили 5%-ным водным бикарбонатом натрия (2,5 л), органическую фазу отделяли и промывали водой (1,25 л×2), затем смесь концентрировали до 2 л под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 8.47-8.48 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8.77-8.74 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.43-7.41 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.25-7.22 (dd, $J=4,8$ Гц, 1H), 4.49-4.38 (dd, $J=16,4$ Гц, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=243$.

б) (1R)-1,7,7-Триметил-N-(пиридин-2-илметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин



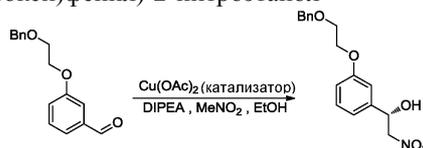
5%-ный Pt/C (40 г) загружали в сосуд на 5 л, работающий под давлением, с последующим добавлением раствора (Z)-1-(пиридин-2-ил)-N-((1R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)метанамина (2,44 моль) в толуоле (2 л). В сосуде создавали давление водорода 100 фунт/кв.дюйм (689,5 кПа) в течение 12 ч. Твердое вещество отфильтровывали через Celite® и осадок на фильтре промывали толуолом (1 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (получали 435 г, общий выход: 73% за две стадии) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 8.49-8.48 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7.75-7.71 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.40-7.38 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.24-7.21 (dd, $J=5,2$ Гц, 1H), 3.79-3.64 (dd, $J=14,4$ Гц, 2H), 2.53-2.49 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.68-1.42 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=245$.

с) 3-(2-(Бензилокси)этокси)бензальдегид



В раствор 3-гидроксибензальдегида (2,90 кг; 23,75 моль) и ((2-бромэтокси)метил)бензола (4,26 кг; 19,79 моль) в DMF (9,3 л) добавляли K_2CO_3 (3,83 кг; 27,70 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. В реакционную смесь добавляли воду (15 л) и трет-бутилметилловый эфир (23 л). Органическую фазу отделяли и последовательно промывали 1 н. NaOH (2×15 л) и водой (15 л) и затем концентрировали до минимума. Добавляли этанол (23 л) и раствор концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (4,7 кг; 93%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 9.98 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25-4.22 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3.80-3.78 (t, $J=4,4$ Гц, 2H). LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=279$.

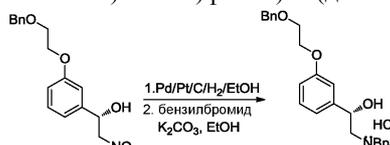
д) (S)-1-(3-(2-(Бензилокси)этокси)фенил)-2-нитроэтанол



Смесь ацетата меди(II) (167 г; 0,92 моль), (R)-1,7,7-триметил-N-(пиридин-2-илметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амина (269 г; 1,10 моль) в этаноле (19 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли раствор 3-(2-(бензилокси)этокси)бензальдегида (4,70 кг; 18,34 моль) в этаноле (5 л). Реакционную смесь охлаждали до температуры в диапазоне от -30 до -40°C и затем по каплям добавляли нитрометан (9,9 л; 183,40 моль), поддерживая температуру ниже -30°C , с последующим добавлением диизопропилэтиламина (285 г; 2,20 моль). Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 24 ч и затем гасили трифторуксусной кислотой (314 г; 2,75 моль). В полученный раствор добавляли 1 н. HCl (24 л) и ТВМЕ (47 л). Отделенную органическую фазу промывали водой (24 л) и затем концентрировали под вакуумом. Остаток добавляли в смесь петroleйный эфир/этилацетат 5:1

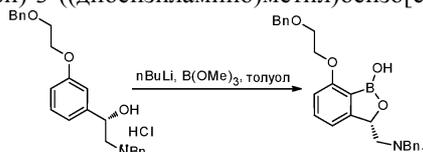
(10 л). Затем желтое твердое вещество осаждали, собирали посредством фильтрации на воронке Бюхнера и сушили под вакуумом при 40°C в течение 6 ч с получением требуемого продукта (5,00 кг; 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7.38-7.25 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 7.01-6.99 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.90-6.87 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 6.09-6.08 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.86-4.82 (dd, J=12,4 Гц, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.78-3.76 (t, J=4,8 Гц, 2H). ЖХ-МС: [M+Na]⁺=340.

е) Гидрохлорид (S)-1-(3-(2-(бензилокси)этокси)фенил)-2-(дибензиламино)этанол



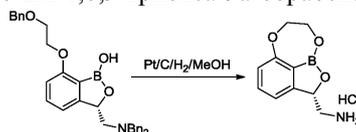
10%-ный Pd/C (800 г) и 10%-ный Pt/C (200 г) загружали в сосуд, работающий под давлением, с последующим добавлением раствора (S)-1-(3-(2-(бензилокси)этокси)фенил)-2-нитроэтанол (5,00 кг; 15,76 моль) в этаноле (50 л). В сосуде создавали давление водорода 100 фунт./кв. дюйм (689,5 кПа) в течение 12 ч при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали через Celite® и осадок на фильтре промывали этанолом (5 л). В фильтрат последовательно добавляли K₂CO₃ (4,80 кг; 34,67 моль) и бензилбромид (5,93 кг; 34,67 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этанолом (1 л). Фильтрат разбавляли водой (20 л) и затем нагревали до 50°C. Раствор перемешивали при 50°C в течение 30 мин и затем по каплям добавляли конц. HCl (1,5 л) в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и выдерживали при 0°C в течение дополнительных 30 мин. Продукт отфильтровывали и промывали 20%-ным водным этанолом (1 л) с получением гидрохлорида требуемого продукта (5,00 кг; 63% за две стадии) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 10.67 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 4H), 7.47-7.45 (m, 6H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.25-7.21 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6.86-6.84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.77-6.75 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.04-5.02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.51-4.38 (m, 4H), 4.09-4.07 (t, J=4,0 Гц, 2H), 3.77-3.75 (t, J=3,2 Гц, 2H), 3.13-2.96 (m, 2H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=468.

ф) (S)-7-(2-(Бензилокси)этокси)-3-((дибензиламино)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол



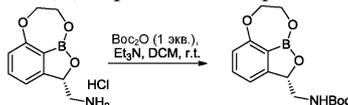
В раствор гидрохлорида (S)-1-(3-(2-(бензилокси)этокси)фенил)-2-(дибензиламино)этанол (3,85 кг; 7,64 моль), охлажденный до -30°C, в безводном толуоле (39 л) в атмосфере N₂ по каплям добавляли n-BuLi (15,3 л; 38,20 моль) в течение 6 ч. После добавления смесь перемешивали при -30°C в течение еще 1 ч и затем охлаждали до -70°C; по каплям добавляли триметилборат (3,97 кг; 38,20 моль), поддерживая температуру ниже -60°C. После добавления реакцию смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 5% водным NaHCO₃ (20 л) и интенсивно перемешивали в течение 15 мин, полученную суспензию фильтровали и фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (20 л×3) и концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством гель-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат 5:1 с получением требуемого продукта (1,80 кг; 48%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8.81 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 16H), 6.82-6.80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.72-6.70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.34-5.31 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.22-4.19 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3.80-3.72 (m, 6H), 2.88-2.84 (dd, J=13,6 Гц, 1H), 2.47-2.45 (dd, J=10 Гц, 1H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=494.

г) Гидрохлорид (S)-7-(2-(бензилокси)этокси)-3-((дибензиламино)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ола



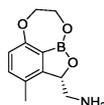
10%-ный Pd/C (180 г) загружали в сосуд, работающий под давлением, с последующим добавлением раствора (S)-7-(2-(бензилокси)этокси)-3-((дибензиламино)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ола (1,80 кг; 3,65 моль) в метаноле (18 л), толуола (3,6 л) и 1 н. HCl (4 л). В сосуде создавали давление водорода 100 фунт./кв.дюйм (689,5 кПа) в течение 12 ч при 50°C. Твердое вещество отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали метанолом (1 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток обрабатывали 2-пропанолом (3,6 л), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали 2-пропанолом (500 мл), сушили под вакуумом при 50°C в течение 6 ч с получением требуемого продукта (680 г; 77%) в виде бледно-желтого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8.38 (s, 3H), 7.52-7.48 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.17-7.15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.92-6.90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H). ЖХ-МС: [M+H]⁺=206.

h) (S)-трет-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат

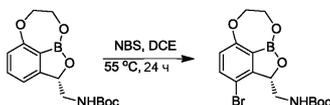


В раствор гидрохлорида (S)-(7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина (390 г; 1,62 моль) и Et₃N (163,4 г; 4,85 моль) в DCM (4,6 л) по каплям добавляли (Boc)₂O (353,0 г; 1,62 моль) в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 ч. Реакционную смесь гасили 1 н. HCl (4 л) и органическую фазу отделяли и промывали водой (4 л), концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (460 г; 93%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7.46-7.42 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-7.00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6.87-6.85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 3H), 3.41(s, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). ЖХ-МС: [M-55]=250.

Пример 2. (S)-(3-Метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин (G26-CH₃)

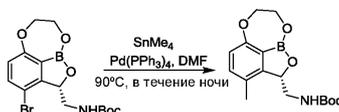


a) (S)-трет-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат



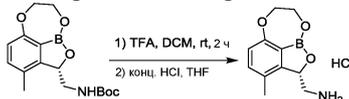
Раствор (S)-трет-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамата (3 г; 9,81 ммоль) и NBS (1,92 г; 10,8 ммоль) в 50 мл дихлорэтана перемешивали при 55°C в течение 24 ч. Затем смесь выливали в 150 мл воды, экстрагировали этилацетатом (150 мл), промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:4) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г; 93%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: 384 [M+H]⁺.

b) (S)-трет-бутил-((3-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат



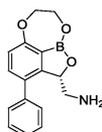
Раствор (S)-трет-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамата (500 мг; 1,31 ммоль), тетраметилолова (0,822 г; 4,57 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (151 мг; 0,131 ммоль) в 10 мл DMF шестикратно дегазировали N₂. Затем смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем смесь вливали в 25 мл воды, экстрагировали этилацетатом (25 мл), промывали водой (15 мл) и рассолом (15 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:6), с получением указанного в заголовке соединения (150 мг; 36%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: 320 [M+H]⁺.

с) гидрохлорид (S)-(3-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина

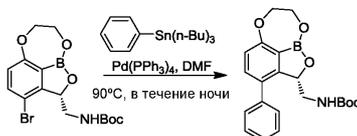


Раствор соединения (S)-трет-бутил-((3-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамата (150 мг; 0,47 ммоль) и TFA (0,6 мл) в 5 мл DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток обрабатывали 2 М HCl в Et₂O, затем промывали Et₂O (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (13,6 мг; 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 220,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.30 (d, 1H, J=8), 6.87 (d, 1H, J=8), 5.54 (brs, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.46-4.17 (m, 3H), 3.68 (brs, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).

Сравнительный пример 3. (S)-(3-Метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин (G27-фенил)

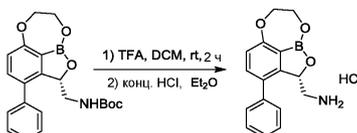


а) (S)-трет-бутил-((3-фенил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбаматы



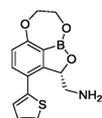
Раствор соединения (S)-трет-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (400 мг; 1,04 ммоль), трибутил(фенил)олова (1,68 г; 4,58 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (151 мг; 0,131 ммоль) в 10 мл DMF шестикратно дегазировали N₂. Затем смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем смесь вливали в 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (15 мл), промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:6) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг; 35%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: 382 [M+H]⁺.

б) Гидрохлорид (S)-(3-фенил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина

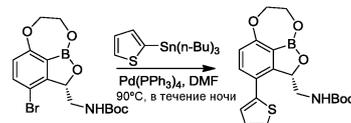


Раствор соединения (S)-трет-бутил-((3-фенил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (140 мг; 0,37 ммоль) и TFA (0,5 мл) в 5 мл DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток обрабатывали 2 М HCl в Et₂O, затем промывали Et₂O (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг; 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 282,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8.17-7.86 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.05 (d, 1H, J=8), 6.01 (brs, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.46-4.24 (m, 3H), 3.32 (brs, 1H), 3.01-2.84 (m, 1H).

Сравнительный пример 4. (S)-(3-(Тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина (G28-тиенил)

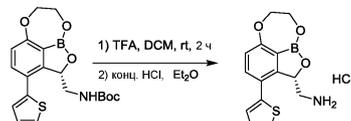


а) (S)-трет-бутил-((3-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



Раствор соединения (S)-трет-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (400 мг; 1,04 ммоль), трибутил(тиофен-2-ил)олова (1,37 г; 3,66 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (120 мг; 0,104 ммоль) в 10 мл DMF шестикратно дегазировали N₂. Затем смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем смесь вливали в 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (12 мл), промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:5) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг; 40%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: 388 [M+H]⁺.

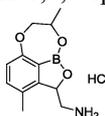
б) Гидрохлорид (S)-(3-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина



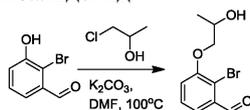
Раствор соединения (S)-трет-бутил-((3-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо-

[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (160 мг; 0,41 ммоль) и TFA (0,6 мл) в 5 мл DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток обрабатывали 2 М HCl в Et₂O, затем промывали Et₂O (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (38,2 мг; 29%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 288,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.99 (brs, 3H), 7.67 (d, 1H, J=8), 7.57 (d, 1H, J=8), 7.29 (d, 1H, J=4), 7.18 (d, 1H, J=4), 7.03 (d, 1H, J=12), 6.02-5.96 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.41 (brs, 2H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H).

Пример 5. (2S)-3,8-Диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин

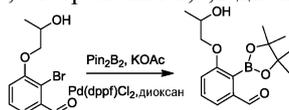


а) 2-Бром-3-(2-гидроксипропокси)бензальдегид



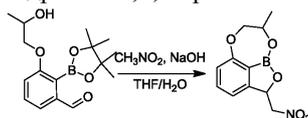
Раствор 2-бром-3-гидроксибензальдегида (6,0 г; 29,85 ммоль), 1-хлорпропан-2-ола (8,46 г; 89,55 ммоль) и K₂CO₃ (8,24, 59,7 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем реакцию гасили посредством добавления воды (4 л) и затем экстрагировали EtOAc (3×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 5:1 до 2:1) с получением требуемого неочищенного соединения (8,77 г). МС (ЭРИ) m/z: 259/261 [M+H]⁺.

б) 3-(2-Гидроксипропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



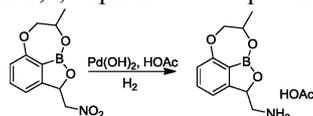
Раствор 2-бром-3-(2-гидроксипропокси)бензальдегида (8,77 г; 34 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (17,27 г; 68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (2,49 г; 3,4 ммоль) и KOAc (9,99 г; 102 ммоль) в диоксане (200 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем реакцию гасили посредством добавления воды (200 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 5:1 до 1:1) с получением требуемого неочищенного соединения (6 г). МС (ЭРИ) m/z: 307 [M+H]⁺.

с) 8-Метил-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен



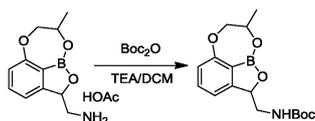
В раствор NaOH (261,4 мг; 6,54 ммоль) в воде (8 мл) добавляли нитрометан (1,2 г; 19,6 ммоль) при 5-10°C. После перемешивания в течение 15 мин при 5-10°C в реакцию смесь добавляли СТАВ (0,19 г; 0,52 ммоль) с последующим добавлением 3-(2-гидроксипропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (2,0 г; 6,54 ммоль) при 5-10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 1 с использованием разбавленной соляной кислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали с получением требуемого соединения (541 мг; 33%).

д) Ацетат (8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин



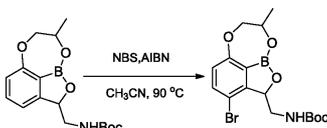
Раствор 8-метил-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулена (541 мг; 2,173 ммоль) и гидроксида палладия (300 мг) в уксусной кислоте (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения (350 мг). МС (ЭРИ) m/z: 220 [M+H]⁺.

е) трет-Бутил-((8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



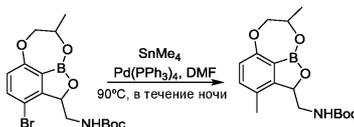
В смесь неочищенного соединения ацетата (8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина (3,0 г; 10,75 ммоль) и триэтиламина (6,5 г; 64,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°С добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,5 г; 16,13 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали посредством добавления насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (×80 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Daisogel C18 10 мкм (250×50 мм), элюируемой градиентом вода/ацетонитрил (0,05%TFA) с получением продукта (700 мг). МС (ЭРИ) m/z: 264 [M-56]⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7.44-7.39 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 1.42-1.09 (m, 15H).

ф) трет-Бутил-((3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат



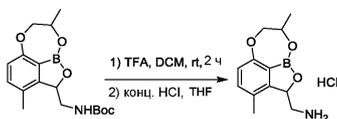
В раствор трет-бутил-((8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамата (180 мг; 0,564 ммоль) и 1-бромпирролидин-2,5-диона (120 мг; 0,677 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли 2,2'-азобис-(2-метилпропионитрил) (9,2 мг; 0,056 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°С. Реакционную смесь затем концентрировали в глубоком вакууме и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Gemini® C18 5 мкм (150×21,2 мм), элюируемой градиентом вода/ацетонитрил (0,05% TFA) с получением продукта (60 мг). МС (ЭРИ) m/z: 342/344 [M-56]⁺.

г) трет-Бутил-((3,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат



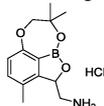
Раствор трет-бутил-((3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамата (1 экв.), тетраметилолова (приблизительно 3,5-4,5 экв., приблизительно 3,9 экв.) и Pd(Ph₃)₄ (приблизительно от 0,01 до 0,5 экв., приблизительно 0,1 экв.) в DMF дегазировали N₂. Затем смесь нагревали до температуры от примерно 50 до 150°С (например примерно 90°С) в течение периода времени от примерно 4 до 24 ч (например, примерно 16 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира, с получением указанного в заголовке соединения.

h) Гидрохлорид (3,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина

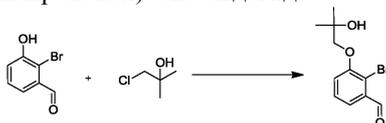


Раствор трет-бутил-((3,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбаматов и TFA в 5 мл DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток обрабатывали 2 М HCl в эфире, затем промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 6. (3,8,8-Триметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина

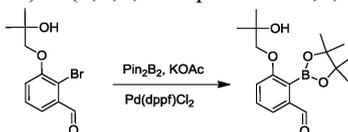


а) 2-Бром-3-(2-гидрокси-2-метилпрокси)бензальдегид



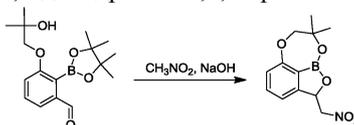
Раствор 2-бром-3-гидроксибензальдегида (7,5 г; 37,3 ммоль), 1-хлор-2-метилпропан-2-ола (9,4 г; 85,6 ммоль) и Na_2CO_3 (6,7 г; 63,2 ммоль) в 70 мл DMSO перемешивали при 140°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (600 мл), промывали водой (300 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:3), с получением указанного в заголовке соединения (9,2 г; 90,3%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10.43 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J_1=3,0$, $J_2=7,5$), 7.40~7.34 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J_1=3$, $J_2=7,5$), 3.90 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

b) 3-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



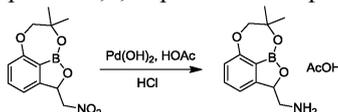
Раствор 2-бром-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегида (9,2 г; 33,7 ммоль), Pin_2B_2 (17,1 г; 67,4 ммоль), KOAc (9,9 г; 101,1 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,5 г) в 240 мл 1,4-диоксана шестикратно дегазировали N_2 . Затем реакционную смесь перемешивали при 99°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, затем упаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:5) с получением указанного в заголовке соединения (10 г; неочищенное), включающего побочный продукт de-Br (используемого непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки).

c) 8,8-Диметил-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен



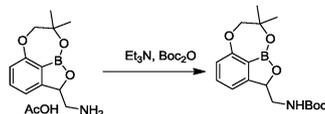
В перемешиваемый раствор 3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (10 г; 31,3 ммоль) и CH_3NO_2 (5,7 г; 93,8 ммоль) в 100 мл THF добавляли раствор NaOH (1,25 г; 31,3 ммоль) в 60 мл воды при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь подкисляли конц. HCl до pH 1 при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали водой (30 мл), затем рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:10) с получением указанного в заголовке соединения (3 г; 36,5%) в виде бесцветного масла.

d) Ацетат (8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина



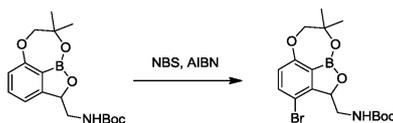
Раствор 8,8-диметил-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулена (1 г; 3,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10%; 0,2 г) в 20 мл уксусной кислоты гидрировали в атмосфере H_2 при давлении 1 атм (0,1 МПа) при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г; неочищенное) в виде масла (соль ацетат). ЖХ-МС: 234,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) трет-Бутил-((8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



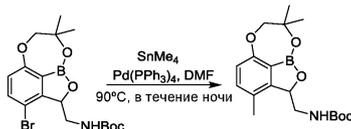
В перемешиваемый раствор ацетата (8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина (0,7 г; 2,39 ммоль) в 70 мл CH_2Cl_2 , охлажденного до 0°C, добавляли Et_3N (0,61 г; 6,0 ммоль). Затем одной порцией добавляли Boc_2O (0,98 г; 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь промывали 0,3 н. HCl (30 мл), водой (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:4) с получением указанного в заголовке соединения (0,63 г; 79%) в виде масла. ЖХ-МС: 234,1 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

f) трет-Бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



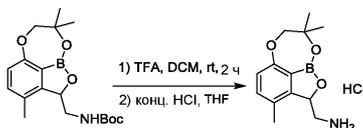
Раствор трет-бутил-((8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (232 г; 0,70 ммоль), NBS (143 мг; 0,80 ммоль) и AIBN (20 мг) в 30 мл ацетонитрила перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:4) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг; 88,6%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС: 312,0/314,0 [M+H-100]⁺.

г) трет-Бутил-((3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



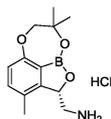
Раствор трет-бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (1 экв.), тетраметилолова (приблизительно 3,5-4,5 экв., приблизительно 3,9 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (приблизительно от 0,01 до 0,5 экв., приблизительно 0,1 экв.) в DMF дегазировали N₂. Затем смесь нагревали при температуре от примерно 50 до 150°C (например, примерно 90°C) в течение периода времени от примерно 4 до 24 ч (например, примерно 16 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и промывали водой и рас-соллом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения.

h) Гидрохлорид (3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина

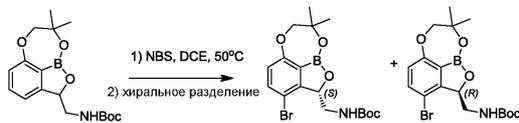


Раствор трет-бутил-((3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата и TFA в DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток обрабатывали 2 М HCl в эфире, затем промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 7. (S)-(3,8,8-Триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин

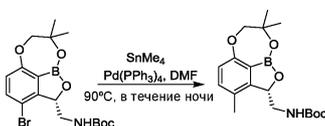


а) (S)-трет-Бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



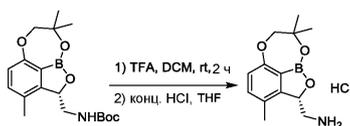
Раствор трет-бутил-((8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (5,5 г; 16,5 ммоль) и NBS (3,2 г; 18,2 ммоль) в 100 мл дихлорэтана перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:10) с получением указанного в заголовке соединения (5,9 г; 86,5%) в виде масла. Рацемическое соединение разделяли посредством СФХ (хиральная колонка CHIRALPAK AD-H, элюируемая EtOH (20%) и CO₂ (80%)) с получением 2,2 г (S)-изомера (первый элюируемый изомер, RT составляет 3,0 мин) и 2,2 г (R)-изомера (второй элюируемый изомер, RT составляет 4,1 мин). ЖХ-МС: 312,0/314,0 [M+H-100]⁺.

б) трет-Бутил-(S)-((3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



Раствор трет-бутил-(S)-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (1 экв.), тетраметилолова (приблизительно 3,5-4,5 экв., приблизительно 3,9 экв.) и Pd(Ph₃)₄ (приблизительно от 0,01 до 0,5 экв., приблизительно 0,1 экв.) в DMF дегазировали N₂. Затем смесь нагревали при температуре от примерно 50 до 150°C (например, примерно 90°C) в течение периода времени от примерно 4 до 24 ч (например, примерно 16 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и промывали водой и рассоллом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения.

с) Гидрохлорид (S)-(3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин



Раствор трет-бутил-(S)-((3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата и TFA в DCM перемешивали при комнатной температуре в течение периода времени от примерно 10 мин до 10 ч, например около 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток обрабатывали 2 М HCl в эфире, затем промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Сравнительный пример 8. (S)-(3-Этил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

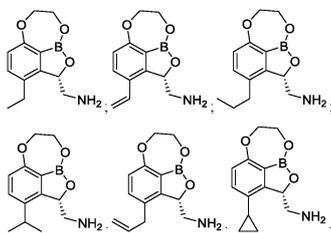
Сравнительный пример 9. (S)-(3-Винил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 10. (S)-(3-Пропил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 11. (S)-(3-Изопропил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 12. (S)-(3-Аллил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 13. (S)-(3-Циклопропил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин



Соединения примеров 8-13 могут быть синтезированы с использованием способов, описанных в примере 2, для получения (S)-(3-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина, при замене соединения олова, представляющего собой тетраметилолово, на стадии (b) примера 18 на следующие соединения: пример 8 - тетраэтилолово или этилтри(н-бутил)олово; пример 9 - тетравинилолово или винилтри(н-бутил)олово; пример 10 - тетрапропилолово или пропилтри(н-бутил)олово; пример 11 - тетраизопропилолово или изопропилтри(н-бутил)олово; пример 12 - тетрааллилолово или аллилтри(н-бутил)олово и пример 13-тетрациклопропилолово или циклопропилтри(н-бутил)олово.

Сравнительный пример 14. ((2S)-3-Этил-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

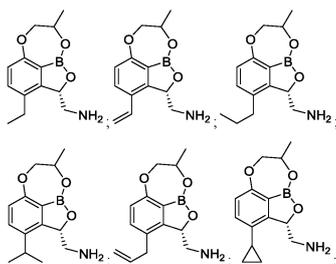
Сравнительный пример 15. ((2S)-3-Винил-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 16. ((2S)-3-Пропил-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 17. ((2S)-3-Изопропил-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 18. ((2S)-3-Аллил-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 19. ((2S)-3-Циклопропил-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин



Соединения примеров 14-19 могут быть синтезированы с использованием способов, описанных в примере 5, для получения ((2S)-3,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина, при замене соединения олова, представляющего собой тетраметилолово, на стадии (g) примера 5 на следующие соединения: пример 14 - тетраэтилолово или этилтри(н-бутил)олово; пример 15 - тетравинилолово или винилтри(н-бутил)олово; пример 16 - тетрапропилолово или пропилтри(н-бутил)олово; пример 17 - тетраизопропилолово или изопропилтри(н-бутил)олово; пример 18 - тетрааллилолово или аллилтри(н-бутил)олово и пример 19 - тетрациклопропилолово или циклопропилтри(н-бутил)олово.

Сравнительный пример 20. (S)-(3-Этил-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

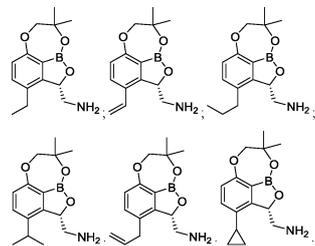
Сравнительный пример 21. (S)-(3-Винил-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 22. (S)-(3-Пропил-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 23. (S)-(3-Изопропил-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

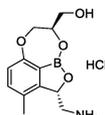
Сравнительный пример 24. (S)-(3-Аллил-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин.

Сравнительный пример 25. (S)-(3-Циклопропил-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин

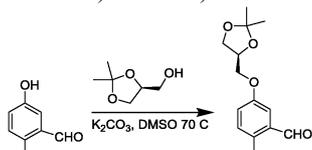


Соединения примеров 20-25 могут быть синтезированы с использованием способов, описанных в примере 7, для получения (S)-(3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина, при замене соединения олова, представляющего собой тетраметилолово, на стадии (b) примера 20 на следующие соединения: пример 21 - тетраэтилолово или этилтри(н-бутил)олово; пример 22 - тетравинилолово или винилтри(н-бутил)олово; пример 23 - тетрапропилолово или пропилтри(н-бутил)олово; пример 24 - тетраизопропилолово или изопропилтри(н-бутил)олово; пример 25 - тетрааллилолово или аллилтри(н-бутил)олово и пример 26 - тетрациклопропилолово или циклопропилтри(н-бутил)олово.

Сравнительный пример 27. ((2S,8R)-2-(Аминометил)-3-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол



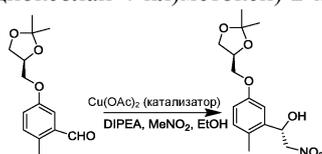
а) (S)-5-((2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилбензальдегид



Раствор 5-гидрокси-2-метилбензальдегида (1 экв.; 13,6 ммоль), (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (приблизительно 1,1 экв.) и K_2CO_3 (приблизительно 1,25 экв.) в DMSO перемешивали при температуре от примерно 50 до 150°C (например, примерно 70°C) в течение периода времени от примерно 4 до 24 ч (например, примерно 16 часов). Затем смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, промывали водой и рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия.

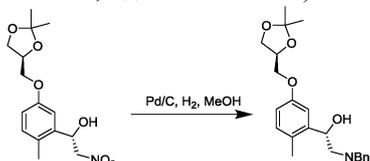
Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром с получением продукта.

b) (S)-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилфенил)-2-нитроэтан-1-ол



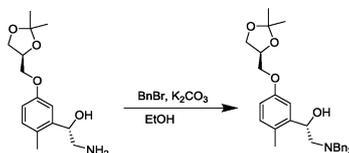
Смесь ацетата меди(II) (1 экв.), (1R)-1,7,7-триметил-N-(пиридин-2-илметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (1,1 экв.) в этаноле перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч, затем добавляли раствор (S)-5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилбензальдегида (10 экв.) в этаноле. Реакционную смесь охлаждали до температуры от примерно -35°C до примерно -40°C и затем по каплям добавляли нитрометан (100 экв.), поддерживая температуру ниже примерно -35°C , с последующим добавлением диизопропилэтиламина (2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -35°C в течение 24 ч и затем гасили трифторуксусной кислотой (2,2 экв.). В полученный раствор добавляли EtOAc. Отделенную органическую фазу промывали водой и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром с получением продукта.

c) (S)-2-Амино-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилфенил)этан-1-ол



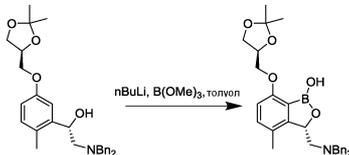
Раствор (S)-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилфенил)-2-нитроэтан-1-ола и Pd/C в метаноле гидрировали в атмосфере H_2 при давлении 1 атм (0,1 МПа) при комнатной температуре в течение примерно 48 ч. Затем его фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

d) (S)-2-(Дибензиламино)-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилфенил)этан-1-ол



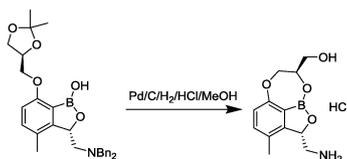
В перемешиваемый раствор (S)-2-амино-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилфенил)этан-1-ола (1 экв.) в EtOH добавляли K_2CO_3 (2 экв.) и BnBr (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром с получением продукта.

e) (S)-3-((Дибензиламино)метил)-7-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метилбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-ол



В раствор (S)-2-(дибензиламино)-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метилфенил)этан-1-ола (1 экв.) в безводном толуоле при примерно -30°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли n-BuLi (2,5 M в гексане; 7 экв.) в течение примерно 30 мин. После добавления смесь перемешивали при примерно 0°C в течение еще примерно 2 ч и затем охлаждали до примерно -70°C ; по каплям добавляли триметилборат, поддерживая температуру ниже примерно -50°C . После добавления реакционную смесь оставляли для нагревания до примерно -40°C в течение примерно 3 ч и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 5%-ным водным NaHCO_3 и интенсивно перемешивали в течение примерно 15 мин, полученную суспензию фильтровали и фильтрат отделяли. Органический слой промывали водой и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта.

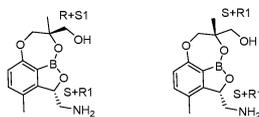
f) Указанное в заголовке соединение



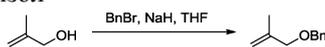
Раствор (S)-3-((дибензиламино)метил)-7-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метилбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ола (1 экв.) и Pd/C (10%) в метаноле с 2 мл конц. HCl гидрировали в атмосфере H₂ при давлении 1 атм (0,1 МПа) при комнатной температуре в течение примерно 48 ч. Затем его фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при использовании колонки Daisogel C18 10 мкм (250×50 мм) и элюировали градиентом вода/ацетонитрил (0,05% TFA). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в эфире и насыщ. HCl (газ.) в эфире и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 1 ч. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Сравнительный пример 28. ((2S,8R)-2-(Аминометил)-3,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[с]азулен-8-ил)метанол.

Сравнительный пример 29. ((2S,8S)-2-(Аминометил)-3,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[с]азулен-8-ил)метанол



а) ((2-Метилаллилокси)метил)бензол



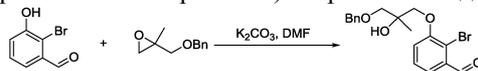
Раствор метилаллилового спирта (80 г; 1,1 моль) в THF (100 мл) по каплям добавляли в суспензию NaH (66 г; 1,65 моль) в THF (800 мл) при 25°C в атмосфере аргона. Через 1 ч медленно добавляли раствор бензилбромид (207 г; 1,2 моль) в THF (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перегоняли с получением требуемого продукта (134 г; 74%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.40-7.29 (m, 5H), 5.05 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.82 (s, 3H).

б) (2-(Бензилоксиметил)-2-метилоксиран



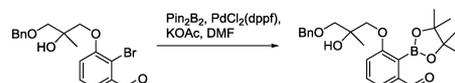
((2-Метилаллилокси)метил)бензол (41,5 г; 256 ммоль) растворяли в DCM (1200 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли m-CPBA (69,7 г; 384 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в течение 12 ч. После отфильтровывания белого осадка фильтрат промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (200 мл), H₂O (200 мл) и рассолом. После удаления растворителя при пониженном давлении неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:20) с получением чистого продукта (20 г; 44%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.40-7.29 (m, 5H), 4.60 (q, J=12,0 Гц, 2H), 3.61 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3.48 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2.78 (d, J=4,9 Гц, 1H), 2.66 (d, J=4,9 Гц, 1H), 1.43 (s, 3H).

с) 3-(3-(Бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-бромбензальдегид



В раствор (2-(бензилоксиметил)-2-метилоксирана (26 г; 145,9 ммоль) в DMF (700 мл) добавляли K₂CO₃ (42 г; 304,3 ммоль) с последующим добавлением 2-бром-3-гидроксибензальдегида (30 г; 149,3 ммоль). Суспензию перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органический растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:20) с получением чистого продукта (27 г; 49%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.29 (s, 1H), 7.512-7.41 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 4.53 (dd, J₁=12,4 Гц, J₂=17,2 Гц, 2H), 4.06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3.91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3.54 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3.47 (d, J=9,3 Гц, 1H), 1.27 (s, 3H).

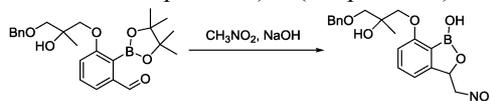
д) 3-(3-(Бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



Раствор 3-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-бромбензальдегида (21,3 г; 56,2 ммоль),

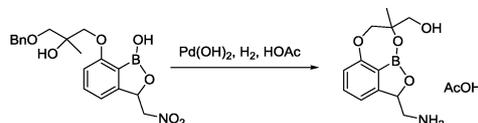
Pin_2B_2 (28,6 г; 112,4 ммоль), KOAc (6,1 г; 61,9 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (1,23 г; 1,7 ммоль) в DMF (150 мл) трижды дегазировали азотом. Смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. После обработки реакционной смеси этилацетатом и рассолом остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:20) с получением требуемого продукта (15,3 г; 64%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: 367,1 $[\text{344}+\text{Na}]^+$.

е) 3-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(нитрометил)-бензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-ол



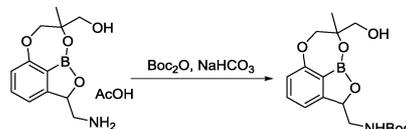
В охлажденный до 0°C раствор 3-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (18,8 г; 44,1 ммоль) в THF добавляли раствор NaOH (1,76 г; 44,1 ммоль) в воде (100 мл). После перемешивания в течение 15 мин добавляли CH_3NO_2 (3,3 г; 53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционный раствор подкисляли AcOH до pH 3-5. Суспензию экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенный органический слой упаривали под вакуумом и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:10) с получением чистого продукта (6,8 г; 40%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: 386,0 $[\text{M}-1]^+$.

ф) Ацетат (2-(аминометил)-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-8-ил)метанола



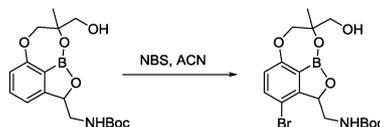
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (200 мг) добавляли в раствор 7-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(нитрометил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-ола (1 г; неочищенный) в AcOH (20 мл). Раствор трижды дегазировали H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (1 г; неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

г) трет-Бутил-((8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат



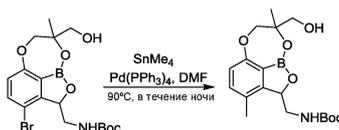
NaHCO_3 (437 мг; 5,2 ммоль) добавляли в раствор ацетата (2-(аминометил)-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-8-ил)метанола (650 мг; 2,1 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (10 мл) и H_2O (10 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 мин добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (854 мг; 3,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подкисляли AcOH до pH 6-7 и экстрагировали DCM (30 мл \times 3). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:3) с получением требуемого продукта (400 мг; 55%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: 294,1 $[\text{M}-55]^+$.

h) трет-Бутил-((3-бром-8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат



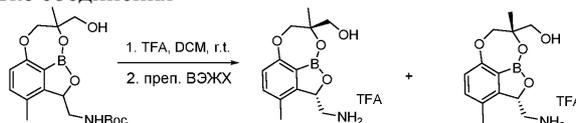
В раствор трет-бутил-((8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамата (200 мг; 0,57 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли NBS (102 мг; 0,57 ммоль) и раствор перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl , экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:3) с получением продукта (230 мг; неочищенный) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС: 328,1 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

i) трет-Бутил-((8-(гидроксиметил)-3,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамат



Раствор трет-бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (1 экв.), тетраметилолова (приблизительно 3,5-4,5 экв., приблизительно 3,9 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (приблизительно от 0,01 до 0,5 экв., приблизительно 0,1 экв.) в DMF дегазировали N₂. Затем смесь нагревали при температуре от примерно 50 до 150°C (например, примерно 90°C) в течение периода времени от примерно 4 до 24 ч (например примерно 16 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и промывали водой и рассоллом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения.

ж) Указанные в заголовке соединения



трет-Бутил-((3,8,8-триметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат (неочищенный) растворяли в растворе TFA в DCM (приблизительно в соотношении от 1:2 до примерно 1:20; например 1:10). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение периода времени от примерно 10 мин до 10 ч, например 1 ч, и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Daisogel C18 10 мкм и элюировали градиентом вода/ацетонитрил (0,05% TFA). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений.

Анализы *in vitro*.

Пример 30. Определение MIC в отношении микобактерий.

Измерение минимальной ингибирующей концентрации (MIC) в отношении штаммов *M. tuberculosis* для каждого протестированного соединения осуществляли в 96-луночных полистирольных микротитрационных планшетах с плоским дном в конечном объеме 100 мкл. Проводили 10 двукратных разведений в неразбавленном DMSO, начиная с 50 мМ. Растворы лекарственных средств добавляли к среде Middlebrook 7H9 (Difco) и изониазид (INH) (Sigma Aldrich) использовали в качестве положительного контроля с 2-кратными разведениями INH, начиная с 160 мкг/мл. Инокулом стандартизировали до приблизительно 1×10^7 КОЕ/мл и разводили 1 к 100 в бульоне Middlebrook 7H9 (Difco). Этот инокулом (100 мкл) добавляли во все лунки планшета, но лунки G-12 и H-12 использовали в качестве слепых контролей. Все планшеты помещали в герметично закрытый бокс для предотвращения высыхания периферических лунок и инкубировали при 37°C без встряхивания в течение шести суток. Раствор резазурина готовили посредством растворения одной таблетки резазурина (таблетки резазурина для тестирования молока; Ref 330884Y' VWR International Ltd) в 30 мл стерильного PBS (забуференный фосфатами физиологический раствор). По 25 мкл этого раствора добавляли в каждую лунку. Флуоресценцию измеряли (планшет-ридер Spectramax M5 Molecular Devices, длина волны возбуждения 530 нм, длина волны эмиссии 590 нм) через 48 ч для определения значения MIC.

Пример 31. Анализ общей антибактериальной активности.

Антибактериальную активность на цельных клетках определяли путем микроразведения в бульоне с использованием методики, рекомендованной Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI), документ M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" ("Методы испытаний чувствительности разведений для бактерий, которые растут аэробно").

В табл. 1 приведены значения MIC в отношении бактериальных штаммов K12; *E. coli* K12 tolC/Tn10; *A. baumannii* ATCC 17978 и *P.aeruginosa* PA01 для соединений сравнения (C1-C15), показанных в табл. 4, и для G26-CH₃. Как видно из табл. 1, соединения сравнения в целом не обладают значительной активностью против нескольких патогенных грамотрицательных бактерий, а также дефицитных по эффлюксному насосу *E. coli*. Аналогично, соединение G26-CH₃ (пример 2) обладает очень низкой активностью в отношении этих грамотрицательных бактерий.

В табл. 1 приведены значения MIC в отношении немикобактериальных штаммов для замещенных соединений бензоксаборола.

Таблица 1

Соединение	MIC: <i>E. coli</i> K12 [мкг/мл]	MIC: <i>E. coli</i> K12 tolC:Tn10 [мкг/мл]	MIC: <i>A.baumannii</i> ATCC 17978 [мкг/мл]	MIC: <i>P.aeruginosa</i> PA01 [мкг/мл]	MIC: <i>S.pneumoniae</i> ATCC 6301	MIC <i>S. aureus</i> ATCC 29213
Пример 2 G26-CH ₃	>64	>64	>64	>64	>64	>64
C1-H	-	-	-	-		
C2-H	2	4	2	2		
C3-H	-	-	-	-		
C4-Br	64	64	64	64		
C5-H	-	-	-	-		
C6-Cl	64	64	64	64		
C7-Cl2	-	-	-	-		
C8-Cl	-	-	-	-		
C9-Cl	-	-	-	-		
C10-H	-	-	-	-		
C11-H	2	2	4	2		
C12-H	4	2	4	16		
C13-Cl	-	-	-	-		
C14-Cl2	-	-	-	-		
C15-F	-	-	-	-		

Пример 32. Экспрессия и очистка LeuRS.

Для биохимических анализов LeuRS с N-концевой шесть-гистидин меткой сверхэкспрессировали в клетках *Escherichia coli*, которые были кодон-оптимизированными *E. coli* (GenScript, Piscataway NJ, USA), из человеческих митохондрий и цитоплазмы, и *M. tuberculosis*. Белки LeuRS с N-концевой шесть-гистидин меткой сверхэкспрессировали и очищали согласно Novagen (Madison, WI, USA), используя обеспечивающий сверхэкспрессию штамм *E. coli* BL21(DE3), несущий ген T7 РНК-полимеразы.

Пример 34. Анализ аминокислотирования.

Эксперименты проводили в 96-луночных микротитрационных планшетах, используя 80 мкл реакционных смесей, содержащих 50 mM HEPES-KOH (pH 8,0), 30 mM MgCl₂, 30 mM KCl, 13 мкМ L-[¹⁴C]лейцина (306 мКи/ммоль, Perkin-Elmer), 15 мкМ общей *E. coli* тРНК (транспортная РНК, tRNA) (Roche, Switzerland), 0,02% (мас./об.) BSA (бычий сывороточный альбумин), 1 mM DTT, 0,2 пМ LeuRS и 4 mM ATP (аденозинтрифосфат) при 30°C. Реакции инициировали посредством добавления 4 mM ATP. Через 7 мин реакции останавливали и тРНК осаждали посредством добавления 50 мкл 10% (мас./об.) TCA (трихлоруксусная кислота) и переносили в 96-луночные нитроцеллюлозные мембранные фильтр-планшеты (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50). Каждую лунку затем промывали три раза 100 мкл 5% TCA. Фильтр-планшеты затем сушили под нагревательной лампой и выпавший в осадок L-[¹⁴C]лейцин tRNA^{Leu} количественно определяли путем подсчета жидкостных сцинтилляций, используя жидкостный сцинтилляционный счетчик Wallac MicroBeta Trilux, модель 1450 (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). Различия были лишь с цитоплазматическим LeuRS человека, когда использовали tRNA, выделенную из пивных дрожжей (Roche Diagnostics GmbH).

Пример 35. Определение IC₅₀.

Для определения ингибирующей концентрации, которая снижает активность фермента на 50% (IC₅₀), соединения в увеличивающихся концентрациях (Anacor Pharmaceuticals Inc., Palo Alto, CA, USA) инкубировали с ферментом LeuRS, tRNA и L-лейцином в течение 20 мин. Реакции инициировали посредством добавления 4 mM ATP. Реакции останавливали через 7 мин, затем осаждали и подсчитывали радиоактивность. Значения IC₅₀ определяли с использованием пакета программ Graphpad Prism (Graphpad Software Inc. (La Jolla, CA, USA)).

Пример 36. Анализ цитотоксичности в отношении HepG2.

Клетки HepG2 (HB-8065) помещали в свежую среду (минимальную эссенциальную среду Игла (EMEM), дополненную 5%-ной фетальной телячьей сывороткой и 2 mM L-глутамином) за сутки до субкультивирования планшетов. В день засеваания планшетов готовили клеточную суспензию 100000 клеток/мл в культуральной среде. Клеточную суспензию (100 мкл) добавляли в каждую лунку черного 96-луночного микропланшета с прозрачным дном, покрытого коллагеном (Becton Dickinson), за исключением луночного столбца 11, в которые вносили только 100 мкл культуральной среды. Планшеты инкубировали в течение 24 ч. Был создан диапазон из 10 доз тестируемых веществ путем приготовления последовательных разведений 1:2 из исходного раствора в 100% DMSO и приготовлено разведение 1:200 каждой дозы в среде до достижения конечной концентрации 0,5% DMSO. Через 24 ч культуральную среду удаляли из планшета и добавляли по 150 мкл разведений тестируемых соединений в двух повторностях и по 150 мкл 0,5% DMSO в культуральной среде в лунки столбцов 11 и 12 (слепой контроль). Планшеты инкубировали в течение 48 ч при 37°C, 5% CO₂, при относительной влажности 95%. Среду затем удаляли и добавляли по 200 мкл свежей культуральной среды и по 50 мкл раствора резазурина в каждую лунку и

инкубировали в течение 1,5 ч. Планшеты извлекали из инкубатора с целью обеспечить стабилизацию флуоресценции при комнатной температуре в темноте в течение 15 мин. Для определения жизнеспособности клеток использовали резазурин (BDH). Резазурин использовали в качестве окислительно-восстановительного индикатора, который дает колориметрическое изменение и флуоресцентный сигнал в ответ на метаболическую активность. По мере роста клеток метаболическая активность вызывает химическое восстановление резазурина, проявляемое изменением цвета от нефлуоресцентного синего до восстановленной флуоресцентной розовой формы. Степень флуоресценции резазурина является, следовательно, индикатором количества жизнеспособных клеток в культуральной системе. Флуоресценцию измеряли при длине волны возбуждения 515 нм и длине волны эмиссии 590 нм в микропланшет-ридере 1420 Multilabel HTS, Victor 2, (Wallac).

Значение флуоресценции каждой лунки корректировали путем вычитания фонового значения (среднее значение для лунок столбца 11) из абсолютного значения. Проценты ингибирования вычисляли относительно контрольных лунок с DMSO (среднее значение для лунок столбца 12). Для каждого соединения вычисляли среднее значение образцов в двух повторностях и строили сигмоидальную кривую доза-ответ (вариабельный наклон), которую выравнивали методом нелинейной регрессии (GraphPad), чтобы вычислить IC₅₀ (Tox50).

Пример 37. Эффект соединений, раскрытых в данном описании, в отношении *Mycobacterium tuberculosis*.

Замещенные бензоксаборолы сравнения C1-C14 были протестированы на антибактериальную активность в отношении вида *Mycobacterium tuberculosis*, а также были протестированы на токсичность в отношении клеток печени человека с использованием клеток HepG2. Иллюстративное соединение G26-CH₃ по изобретению сравнивали с соединениями сравнения с C1-H по C14-Br, как показано в табл. 2 по сравнению с табл. 3.

В табл. 2 приведены значения IC₅₀ ингибирования LeuRS, значения MIC в отношении стандартного штамма *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, значения токсичности в отношении клеток HepG2 человека и значения селективности для некоторых замещенных бензоксаборолов.

Таблица 2

Обозначение соединения	Структура соединения	Mtb LeuRS IC ₅₀ (мкМ)	цито LeuRS человека IC ₅₀ (мкМ)	мито LeuRS человека IC ₅₀ (мкМ)	Mtb H37Rv MIC (мкМ) (B)	Клетки HepG2 48 ч Tox50 (мкМ) (A)	Индекс селективности (A/B)
C1-H		12,2	101	-	31	-	-
C2-H (рацемическое)		0,506	272	>300	1,88	>50	>26

C3-H		17,6	35,7	-	62	>50	>0,8
C4-Br		0,07	31, (73, 67)	>300	0,1	32	320
C5-H		0,111	25,6	>300	0,6	1,8	3
C6-Cl		0,05	38,8	>300	0,1	36,3	363
C7-Cl2		7,97	-	-	2,5	>50	>20
C8-Cl		6,05	-	-	>5,0	>50	10
C9-Cl		37,59	-	-	5,0	>50	>10
C10-H		>300	-	-	>5,0	>50	10
C11-H		0,51	-	-	1,56	>50 (40%)	>32
C12-H		1,33	-	-	>5,0	24,5	>4,9
C13-Cl		2,16			5,0	>50	>10
C14-Cl2		4,67			>5,0	>50	>10

В табл. 3 приведены значения IC_{50} ингибирования LeuRS, значения MIC в отношении стандартного штамма *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, значения токсичности в отношении клеток HepG2 человека и значения селективности для некоторых иллюстративных соединений по изобретению.

Таблица 3

Обозначение соединения	Структура соединения	Mtb LeuRS IC_{50} (мкМ)	цитг LeuRS человека IC_{50} (мкМ)	Mtb H37Rv MIC (мкМ) (B)	Клетки HepG2 48 ч $Tox50$ (мкМ) (A)	Индекс селективности (A/B)	Клетки Prot Syp IC_{50} (мкМ)
ПРИМЕР 2 G26-CH ₃		0,53	171	0,2	971	4853	>600
ПРИМЕР 3 G27-фенил		12,0		8,75			
ПРИМЕР 4 G28-тиенил		300		40,1			

Как видно из табл. 3, для соединения примера 2 (G26-CH₃) наблюдали значительное повышение се-

лективности G26-CH₃ в отношении ингибирования роста *M. tuberculosis* по сравнению с токсичностью для клеток HepG2 человека в отличие от соединений сравнения.

В табл. 2 и 3 показано сравнение некоторых замещенных бензоксаборольных соединений сравнения (показаны в замкнутой форме) с галогеновым или алкильным заместителем и без галогенового или алкильного заместителя в различных положениях бензоксаборольного кольца, некоторых замещенных бензоксаборолов (показаны в замкнутой форме) с галогеновым или алкильным заместителем и без галогенового или алкильного заместителя по положению 4 бензоксаборольной кольцевой структуры и некоторых других замещенных соединений бензоксаборола. Из значений MIC для *Mtb* H37Rv (B) и значений Tox₅₀ для клеток HepG2 48 ч (A) можно определить селективность в ингибировании *M. tuberculosis* по сравнению с ингибированием (токсичностью) в отношении клеток человека для этих соединений (см. вторую справа графу в табл. 2 и 3).

Было установлено, что соединение примера 2 G26-CH₃ имеет индекс селективности (SI) по отношению к *M. tuberculosis* 4853 (см. табл. 3) в отличие от наилучших соединений сравнения C4-Br и C6-Cl, демонстрирующих индексы селективности 320 и 363 соответственно (см. табл. 2). Далее, как видно из табл. 3, было установлено, что значение IC₅₀ для G26-CH₃ в отношении *M. tuberculosis* являются субмикромольными, 0,53 микромоляр. Индекс селективности (SI) соединения примера 2 G26-CH₃ по отношению к *M. tuberculosis* неожиданно является повышенным по сравнению с другими замещенными бензоксаборолами в табл. 2. Соединение примера 2 G26-CH₃, которое является замещенным бензоксаборолом, имеющим металльный заместитель по положению C-4 бензоксаборольного кольца и аминотетильный заместитель по положению C3 бензоксаборольного кольца, имеет "(S)" относительную стереохимию в стереоцентре C с аминотетильным заместителем и к удивлению является более селективным в отношении активности против *M. tuberculosis*, чем другие замещенные бензоксаборолы, не имеющие некоторых из этих признаков, по сравнению с ингибированием (токсичностью) в отношении клеток человека для этих соединений. Кроме того, значение MIC в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv для соединений примера 2 G26-CH₃ составляет 0,2 мкМ в отличие от других замещенных бензоксаборолов сравнения.

Таким образом, как видно из табл. 3, неожиданно было установлено, что соединения примера 2 G26-CH₃ имеют SI по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, равную 4853. Такие значения SI неожиданно являются лучшими, чем у любого из соединений сравнения, приведенных в табл. 2.

Добавление алкильного заместителя в положение C4 бензоксаборольного кольца придает неожиданное увеличение индекса селективности по сравнению с другими замещенными бензоксаборолами без алкила по положению C4 бензоксаборольного кольца. В табл. 3 приведены значения IC₅₀ ингибирования LeuRS, значения MIC в отношении стандартного штамма *M. tuberculosis* *Mtb* H37Rv, значения токсичности в отношении клеток HepG2 человека, значения индекса селективности (SI) и величины ингибирования синтеза белка в клетках млекопитающих для замещенного бензоксаборола по изобретению, где соединение (G26-CH₃, показанное в замкнутой трициклической форме) имеет метил по положению C4 бензоксаборольного кольца и аминотетильный заместитель по положению C3 бензоксаборольного кольца, имеющего относительную "(S)" стереохимию в этом стереоцентре.

Как видно из табл. 3, G26-CH₃, как было установлено, обладает высокой активностью в отношении лейцил-tРНК-синтетазы из *M. tuberculosis* и оказывает незначительное воздействие на синтез белка в клетках млекопитающих.

Неожиданно было обнаружено, что некоторые замещенные бензоксаборолы, которые способны существовать в состоянии равновесия в некоторых условиях растворителей между незамкнутой формой и замкнутой формой, где соединение в замкнутой форме имеет третье кольцо с вовлечением положения 1 и 7 бензоксаборольного кольца, проявляют неожиданное увеличение индекса селективности. Соединение C4-Br, (S) энантиомер замещенного бензоксаборольного соединения сравнения с Br по положению C4 бензоксаборольного кольца, который не способен существовать в состоянии равновесия между незамкнутой формой и замкнутой формой в водных растворителях, имеет SI 320, тогда как соединение C6-Cl, (S) энантиомер замещенного бензоксаборола с Cl по положению C4, который также не способен существовать в состоянии равновесия между незамкнутой формой и замкнутой трициклической формой в водных растворителях, имеет SI 363. Это кардинально отличается от соединения примера 2 G26-CH₃, (S) энантиомера замещенного бензоксаборола с -CH₃ по положению C-4, который способен существовать в состоянии равновесия между незамкнутой формой и замкнутой формой в водных растворителях, имеющего SI более 4850.

Если сравнивать SI соединения примера 2 G26-CH₃ с SI соединения C5-H, (S) энантиомера замещенного бензоксаборольного соединения сравнения с H по положению C4 бензоксаборольного кольца, то можно видеть, что SI такого соединения без метильного заместителя по положению C4 составляет только 3, что указывает на то, что такое соединение имеет очень низкую селективность в отношении ингибирования *M. tuberculosis* по сравнению с уничтожением клеток человека. В отличие от этого соединения примера 2 C26-CH₃, соединение с -CH₃ по положению C4 бензоксаборольного кольца, которое, как было показано, существует в состоянии равновесия между незамкнутой формой и замкнутой формой в водных растворителях, имеет индекс селективности (SI) более 4850.

Некоторые заместители замещенных бензоксаборолов, способных существовать в определенных

условиях в состоянии равновесия между незамкнутой формой и замкнутой формой, таким образом, придают неожиданное увеличение индекса селективности. В отличие от этого соединения сравнения С9-С1 (трициклическое соединение бензоксаборола с заместителем хлор по положению С4 и заместителем -CH₃ на R³ и R⁴ 7-членного кольца) и С10-Н (трициклическое соединение бензоксаборола с водородом по положению С4 и заместителем -CH₃ на R³ и R⁴ 7-членного кольца) имеют индексы SI 10. Это вероятней всего указывает на то, что это замещение в положениях R³ и R⁴ не способствует селективности в отношении *M. tuberculosis* по сравнению с ингибированием (токсичностью) в отношении клеток человека для этих конкретных соединений. Это также свидетельствует о том, что присутствие галогена по положению С4 бензоксаборольного кольца (см. С9-С1) недостаточно для преодоления негативного эффекта замещения метилом как по положению R³, так и по положению R⁴ 7-членного трициклического кольца в положениях R³/R⁴.

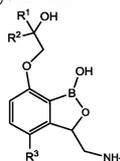
Таким образом, замещенные бензоксаборолы по изобретению, в частности соединение примера 2 G26-CH₃, демонстрируют неожиданно более высокие значения SI по сравнению со значениями SI сходных замещенных бензоксаборолов для *M. tuberculosis* относительно клеток человека.

Следует понимать, что изобретение охватывает все комбинации аспектов со всеми другими подходящими аспектами и/или иллюстративными воплощениями, описанными здесь. Следует понимать, что изобретение охватывает также все комбинации иллюстративных воплощений со всеми другими подходящими аспектами и/или иллюстративными воплощениями, описанными здесь.

Понятно, что примеры и воплощения, описанные здесь, представлены только в иллюстративных целях. Все публикации, патенты и патентные заявки, процитированные здесь, включены посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы III



формула III,

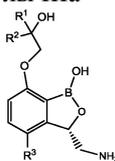
где

R³ представляет собой -CH₃; и
каждый из R¹ и R² независимо выбран из H и -CH₃;
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

R³ представляет собой -CH₃; и
каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H.

3. Соединение, имеющее структуру формулы IIIa

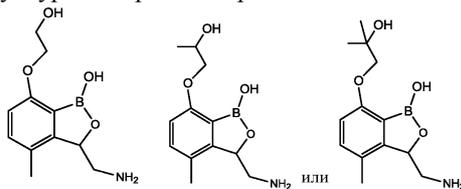


формула IIIa,

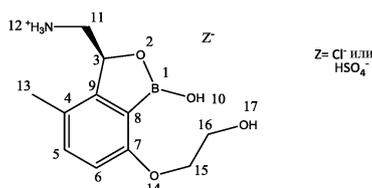
где

R³ представляет собой -CH₃; и
каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H;
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, структура которого выбрана из

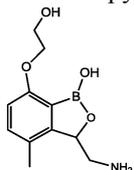


5. Соединение по п. 3, имеющее ¹³C спектр с использованием метода кросс-поляризации (CP), в котором углерод С16, как изображено ниже, показывает величину химического сдвига приблизительно 60 миллионов долей (м.д.)



6. Антимикобактериальная фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.3 в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель.

7. Антимикобактериальная фармацевтическая комбинация, содержащая первый терапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль, где указанный первый терапевтический агент имеет структуру, как показано ниже



и дополнительный терапевтический агент, независимо выбранный из терапевтических агентов, одобренных или рекомендованных для лечения туберкулеза, и противоретровирусных агентов.

8. Комбинация по п.7, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, нитрида, карбоната, моногидрокарбоната, фосфата, моногидрофосфата, дигидрофосфата, сульфата, моногидросульфата, дигидросульфата или фосфоната.

9. Комбинация по п.8, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид или дигидросульфат.

10. Комбинация по п.7, где указанный дополнительный терапевтический агент независимо выбран из изониазида, рифампина, пиазинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимина, бедаквилаина (TMC207), нитроимидазооксазина PA-824, деламанида (OPC-67683), оксазолидинона, аналога этамбутола (EMB) SQ109, бензотиазинона и динитробензамида.

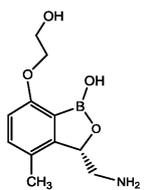
11. Комбинация по п.7, где противоретровирусный агент включает зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставудин, адефовир, адефовира дипивоксил, фозивудина тидоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвцитабин, невирапин, делавирдин, эфавиренз, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, лерсивирин, GSK2248761 (фосдевин), TMC-278 (рилпивиридин), TMC-125 (этравирин), саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, бреканавир, дарунавир, атазанавир, типранавир, палинавир, ласинавир, T-20 (энфувиритид), T-1249, PRO-542 (CD4-иммуноглобулин G2), PRO-140 (леронлимаб), TNX-355 (ибализумаб), BMS-806 (1-[(2R)-4-бензоил-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этан-1,2-дион), BMS-663068 (фос-темсавир) и BMS-626529 (темсавир), 5-Helix, ралтегравир, элвитегравир, GSK1349572 (долутегравир), GSK1265744 (каботегравир), викривирок (Sch-C, Sch-D), TAK779 (N,N-диметил-N-[4-[[[2-(4-метилфенил)-6,7-дигидро-5H-бензогептен-8-ил]карбонил]амино]бензил]тетрагидро-2H-пирин-4-аминия хлорид), мававирок, TAK449, диданозин, тенофовир или лопинавир.

12. Способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.3,

где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), комплекса *Mycobacterium avium* (MAC), комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC), клады *Mycobacterium gordonae*; клады *Mycobacterium kansasii*; клады *Mycobacterium chelonae*; клады *Mycobacterium fortuitum*; клады *Mycobacterium parafortuitum* и клады *Mycobacterium vaccae*.

13. Способ по п.12, где *Mycobacterium avium* включает подвиды (subsp.) *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* или *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

14. Способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру, как показано ниже



или его фармацевтически приемлемой соли,
где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium avium*.

15. Способ по п.14, где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую *Mycobacterium tuberculosis*.

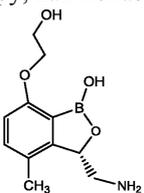
16. Способ по п.15, где заболевание представляет собой туберкулез.

17. Способ по п.16, где млекопитающее представляет собой человека.

18. Способ по п.14, где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую *Mycobacterium avium*.

19. Способ по п.18, где заболевание представляет собой болезнь Джона, болезнь Крона, легочное заболевание или легочную инфекцию, синдром леди Уиндермир, вызываемое MAC легочное заболевание, диссеминированную инфекцию комплексом *Mycobacterium avium* (DMAC), диссеминированную инфекцию комплексом *Mycobacterium avium intracellulare* (DMAIC), легочное заболевание, ассоциированное с пребыванием в горячей ванне (hot-tub lung), вызываемый MAC мастит, вызываемый MAC пиомиозит, вызываемый *Mycobacterium avium* паратуберкулез или гранулема.

20. Способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру, как показано ниже



или его фармацевтически приемлемой соли,
где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium avium*;

дополнительно включающий введение от одного до пяти дополнительных терапевтических агентов, независимо выбранных из терапевтических агентов, одобренных или рекомендованных для лечения туберкулеза, и противоретровирусных агентов,

где указанный дополнительный терапевтический агент не является соединением или его фармацевтически приемлемой солью по п.3.

21. Способ по п.20, где указанный дополнительный терапевтический агент независимо выбран из изониазида, рифампина, пиразинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимина, бедаквилина (TMC207), нитроимидазооксазина PA-824 (претоманида), деламанида (OPC-67683), оксазолидинона, аналога этамбутола (EMB) SQ109, бензотиазинона и динитробензамида.

22. Способ по п.21, где оксазолидинон представляет собой линезолид, тедизолид, радезолид, сутезолид (PNU-100480) или посизолид (AZD-5847).

23. Способ по п.20, где противоретровирусный агент включает зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставудин, адефовир, адефовира дипивоксил, фозивудина тидоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвудитабин, невирапин, делавирдин, эфавиренз, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, лерсивирин, GSK2248761 (фосдевирин), TMC-278 (рилпивирин), этравирин, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, брекканавир, дарунавир, атазанавир, типранавир, палинавир, ласинавир, T-20 (энфувиртид), T-1249, PRO-542 (CD4-иммуноглобулин G2), PRO-140 (леронлимаб), TNX-355 (ибализумаб), BMS-806 (1-[(2R)-4-бензоил-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этан-1,2-дион), BMS-663068 (фостемсавир) и BMS-626529 (темсавир), 5-Helix, ралтегравир, элвитегравир, GSK1349572 (долутегравир), GSK1265744 (каботегравир), викривирок (Sch-C, Sch-D), TAK779 (N,N-диметил-N-[4-[[[2-(4-метилфенил)-6,7-дигидро-5H-бензогептен-8-ил]карбонил]амино]тетрагидро-2H-пиран-4-аминия хлорид), маравирок, TAK449, диданозин, тенофовир или лопинавир.

24. Способ по п.23, где противоретровирусный агент представляет собой GSK1349572 (долутегравир) или GSK1265744 (каботегравир).

25. Способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.6,

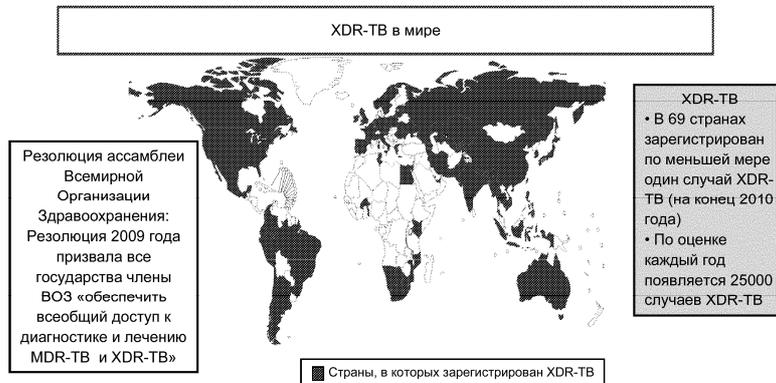
где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МТС), комплекса *Mycobacterium avium* (МАС), комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАИС), клады *Mycobacterium gordonae*; клады *Mycobacterium kansasii*; клады *Mycobacterium chelonae*; клады *Mycobacterium fortuitum*; клады *Mycobacterium parafortuitum* и клады *Mycobacterium vaccae*.

26. Способ по п.25, где *Mycobacterium avium* включает подвиды (subsp.) *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* или *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

27. Способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества комбинации по п.7,

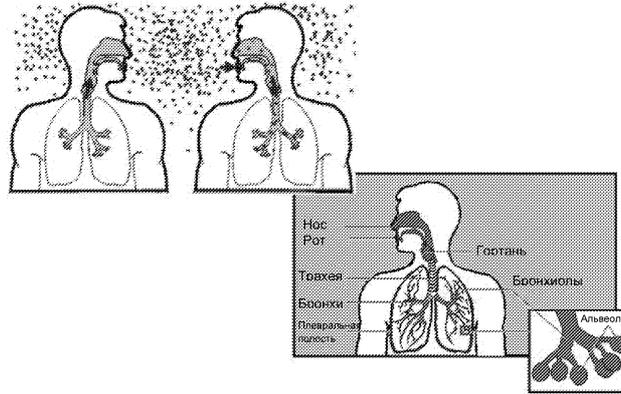
где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую микобактерией, выбранной из *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МТС), комплекса *Mycobacterium avium* (МАС), комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАИС), клады *Mycobacterium gordonae*; клады *Mycobacterium kansasii*; клады *Mycobacterium chelonae*; клады *Mycobacterium fortuitum*; клады *Mycobacterium parafortuitum* и клады *Mycobacterium vaccae*.

28. Способ по п.27, где *Mycobacterium avium* включает подвиды (subsp.) *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* или *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*.

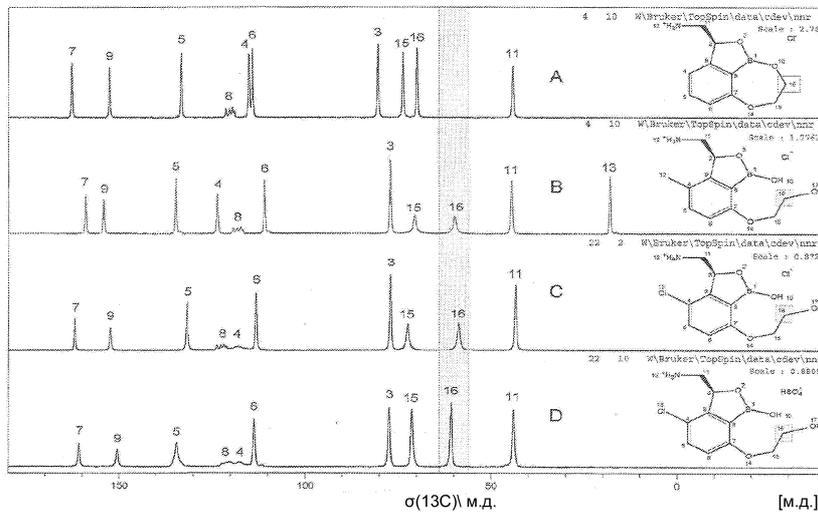


Фиг. 1

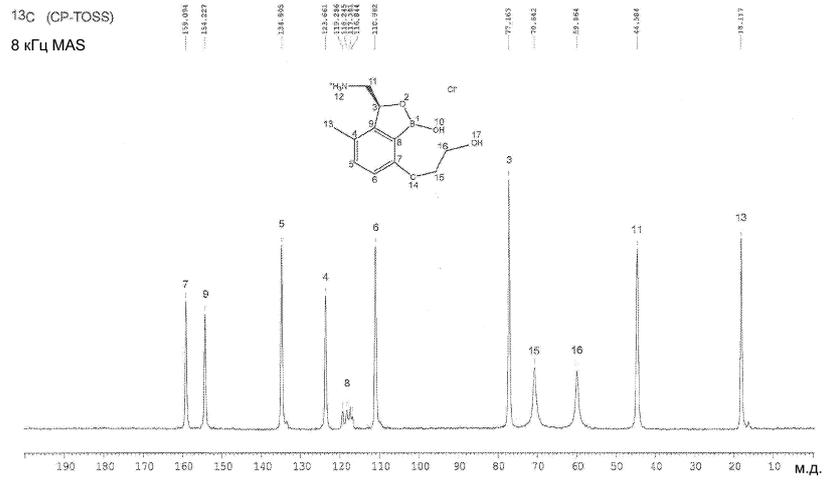
Передача M.tuberculosis



Фиг. 2



Фиг. 3

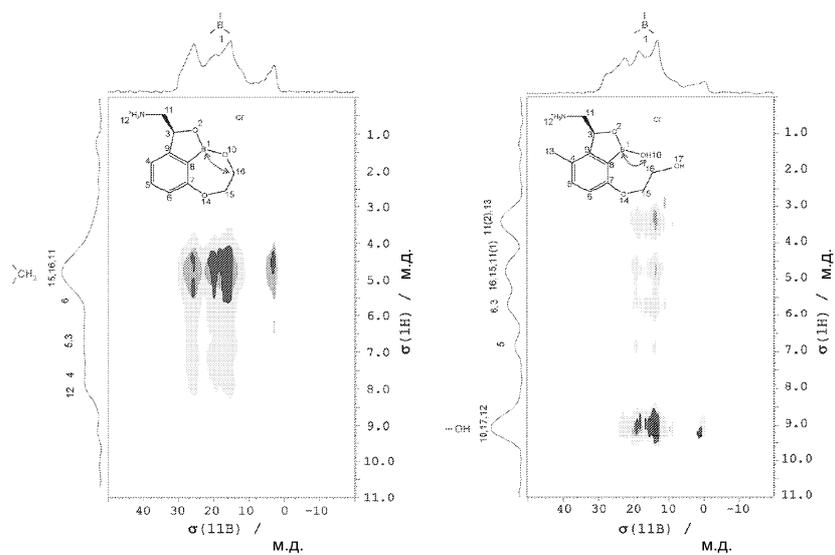


Фиг. 4

036516

¹H-¹¹B HETCOR

Сравнение



Фиг. 5

