

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990934 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.31

(51) Int. Cl. A61K 31/69 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.08.08

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОКСАБОРОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/864,496; 61/918,976

(32) 2013.08.09; 2013.12.20

(33) US

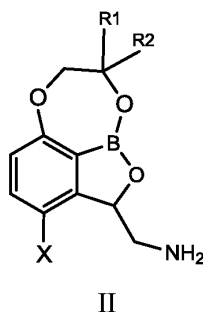
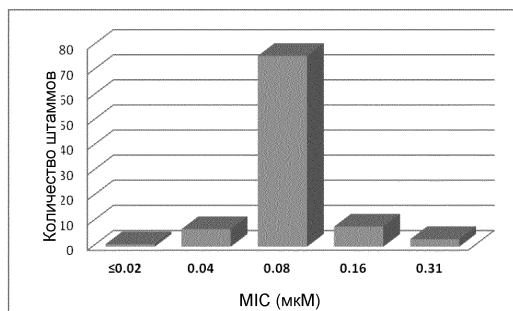
(62) 201690135; 2014.08.08

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

(72) Изобретатель:
Элли М.Р.К. (Дикон), Эрнандес
Винсент С., Плэттнер Джейкоб Дж.,
Ли Сяньфэн (US), Баррос-Агирре
Давид, Джордано Иларио (ES)

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

(57) Предложены соединения формулы II, где X выбран из хлора, фтора, брома и йода, каждый из R¹ и R² независимо выбран из H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂; композиции, содержащие их; их применение в терапии, включая их применение в качестве антимикобактериальных агентов, например в лечении микобактериальной инфекции у млекопитающего; и способы получения таких соединений.



A1

201990934

201990934

A1

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОКСАБОРОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИОРИТЕТ

Эта заявка имеет приоритет Предварительной заявки США № 61/864,496, поданной 9 августа 2013 года, и Предварительной заявки США № 61/918,976, поданной 20 декабря 2013 года; полное содержание обеих заявок включено в данное описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Микобактерии представляют собой род в классе бактерий, называемых *Actinobacteria*, и относятся к их собственному семейству, известному как *Micobacteriaceae*. Микобактерии содержат различные облигатные и оппортунистические патогены животных, которые также могут передаваться людям и вызывать заболевание у людей, проявляя, таким образом, значительный зоонозный потенциал. На протяжении последних нескольких десятилетий члены комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC) появлялись в качестве патогенов заболеваний человека, включая лимфаденит у детей, легочное туберкулезоподобное заболевание и диссеминированные инфекции (возникающие преимущественно у лиц с ослабленным иммунитетом, в частности у пациентов со СПИДом). Аналогично, важные болезни у животных являются результатом инфицирования животного членами этой группы, например птичий туберкулез и паратуберкулез у жвачных животных. MAIC 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 прямом контакте с хозяином, виды MAIC 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 необычно толстой, “воскообразной”, гидрофобной, богатой миколовыми кислотами и крайне непроницаемой, что затрудняет

лечение микобактериальных инфекций. Одна треть населения мира считается инфицированной (включая латентную МТВ), но это число увеличивается до 80% населения во многих странах Азии и Африки. Без лечения смертность от активных МТВ-инфекций составляет свыше 50%. Кроме того, смертельной является сочетание ВИЧ и МТВ, и все увеличивающееся 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, и *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью (XDR) также устойчивы к по меньшей мере одному хинолону и одному аминогликозиду. Как можно видеть на Фиг. 1, XDR *M. tuberculosis* зарегистрирована на большей части земного шара.

Если добавить к этим проблемам легкость передачи, как показано на Фиг. 2, глобализацию путешествий и непрерывные перемещения и эмиграцию многих слоев населения в мире, то становится очевидным, что МТВ становится глобальной критической ситуацией.

Синтетические лекарственные средства для лечения туберкулеза (ТБ) доступны свыше полувека, но число случаев этого заболевания по всему миру продолжает расти. Свыше 2 миллиардов людей в настоящее время инфицированы *M. tuberculosis*, причем в основном это латентные случаи, и по оценкам каждый год во всем мире возникает свыше 9 миллионов новых случаев, приводящих к от 1,7 до почти 2 миллионам смертей в год. Только в 2004 году ежедневно регистрировали приблизительно 24500 новых инфекций и почти 5500 смертей (смотри 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). Ко-инфекция с ВИЧ способствует увеличению заболеваемости (Williams, B. G.; Dye, C. *Science*, **2003**, 301, 1535), и причину смерти у 31% пациентов со СПИДом в Африке можно отнести к ТБ (смотри Corbett, E. L. et al., *Arch. Intl. Med.*, **2003**, 163, 1009, Septkowitz, A. et 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, ТВСТА), 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), пиразинамидом (1954) и этамбутолом (1961), с последующими еще 4 месяцами терапии изониазидом и рифампином (также известным как рифампицин). Альтернативно, фаза продолжения лечения могла включать изониазид и этамбутол в течение шести месяцев, когда соблюдение режима лечения нельзя оценить, но согласно этому отчету более длительная фаза продолжения связана с более высоким уровнем рецидива и неуспеха, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Более того, как подробно изложено в этом отчете, дозы используемых противотуберкулезных лекарственных средств должны соответствовать международным рекомендациям, и настоятельно рекомендуются комбинации фиксированных доз двух (изониазид и рифампицин), трех (изониазид, рифампицин и пиразинамид) и четырех (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол) лекарственных средств, особенно когда невозможно контролировать соблюдение пациентом режима лечения.

Ежесуточный прием доз требуется в эти фазы лечения, и плохое соблюдение режима лечения ведет к появлению и распространению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, которые являются проблемой для лечения. Срочно требуются более короткие курсы лечения более активными агентами, которые можно принимать реже, и которые создают барьер для появления устойчивости, т.е. агентами, которые эффективны против штаммов ТВ 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 (долгодействующего производного рифампицина) с моксифлоксацином (фторхинолоновым антибиотиком, который ранее не применяли в лечении ТВ) может обеспечивать лечение туберкулеза (ТВ) с приемом лекарственных средств один раз в неделю на протяжении четырехмесячной фазы продолжения лечения и достигать такого же стандарта лечения, как и продолжение лечения с ежесуточным приемом

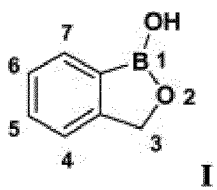
изониазида и рифампина. Такая фаза лечения может давать возможность контролировать лечение на всем протяжении фазы продолжения лечения, что повышает соблюдение режима лечения. Однако моксифлоксацин еще не получил разрешения для лечения ТБ, и протокол лечения с приемом один раз в неделю еще не индоссирован или не получил разрешения 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 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 цены/пользы продолжения лечения путем еженедельного приема рифапентина по сравнению с ежедневным приемом рифампицина еще не полностью оценен.

Противотуберкулезное лекарственное средство Sirturo™ (бедаквилин) было одобрено и разрешено в Соединенных Штатах в конце декабря 2012 года, и еще одно средство, деламаид, пытается получить разрешение регулятора 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 связи с появлением штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-TB) масштабы проблемы увеличиваются. Глобальный рост 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 открытии и разработке новых химических веществ для лечения ТВ (недавние лидеры рассмотрены в Grosset JH, Singer TG, Bishai WR. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Hope and Reality. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Aug; 16(8):1005-14).

Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям бензоксаборола, которые проявляют неожиданную селективность для ингибирования репликации *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) по отношению к ингибированию (токсическому действию) клеток человека по сравнению с другими соединениями бензоксаборола и демонстрируют субмикромольные значения МИС 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, бензоксаборол имеет следующую структуру и систему нумерации заместителей:



Некоторые бензоксаборолы, которые замещены в положении 7, образуют трициклическое соединение бензоксаборола. Когда результирующий трициклический бензоксаборол дополнительно замещен галогеновым заместителем в положении 4 и аминотильным заместителем в положении 3, тогда такие соединения 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 относительно ингибирующего действия (токсического действия) этих соединений на клетки человека по сравнению с другими соединениями бензоксаборола.

Борсодержащие молекулы, такие как бензоксаборолы, которые полезны в качестве противомикробных средств, были описаны ранее (смотри, например, “Benzoxaboroles - Old compounds with new applications” Adamczyk-Woźniak, A. et al., *Journal of Organometallic Chemistry* Volume 694, Issue 22, 15 October 2009, Pages 3533-3541, и патентные публикации США US20060234981, US20070155699, US20090227541, WO2012033858 и US2013165411.

В US20090227541 описаны многочисленные соединения, включая два трициклических соединения бензоксаборола с отличающейся антибактериальной активностью против панели грамотрицательных бактерий (смотри, например, Таблицы 1 и 2), но не раскрыты трициклические соединения бензоксаборола с замещением галогенами на бензоксаборольном кольце. В WO2012033858 раскрыты соединения бензоксаборола с активностью против *Mycobacterium tuberculosis*, включая некоторые соединения бензоксаборола (смотри, например, Примеры 1.A-1.V), но опять же не раскрыты никакие трициклические соединения бензоксаборола с замещением галогенами на бензоксаборольном кольце. В US2013165411 раскрыты трициклические соединения бензоксаборола, демонстрирующие активность против *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* (смотри Таблицу 1), но конкретно указано, что исследованные замещенные галогенами трициклические соединения (Примеры 17, 18 и 19) не обладают активностью против *A. Baumannii*, имея антибактериальную активность со значениями MIC ≥ 16 мкг/мкл (смотри Фиг. 1B).

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что трициклические соединения бензоксаборола, описанные в данном документе, демонстрируют неожиданную селективность ингибирования репликации *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) относительно ингибирующего действия (токсического действия) на клетки человека по сравнению с другими соединениями бензоксаборола. Эти трициклические соединения бензоксаборола демонстрируют субмикромолекулярные значения MIC против *M. tuberculosis*, которые сравнимы с или лучше, чем значения MIC для современных терапевтических средств, доступных для ингибирования *M. tuberculosis*. Кроме того, в других воплощениях трициклические соединения бензоксаборола, описанные в данном документе, предназначены для применения в комбинации с современными противотуберкулезными соединениями и предусмотрены для достижения большей эффективности в лечении животных, включая людей, инфицированных *M. tuberculosis*.

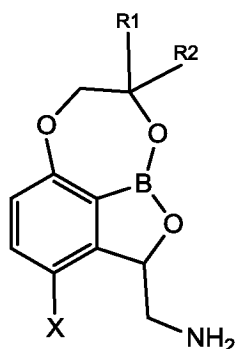
Устойчивость остается проблемой в лечении туберкулеза (ТВ), и одна клиническая стратегия заключается в том, чтобы сосредоточиться на своевременной комбинации с другими лекарственными средствами против ТВ и ускорить своевременную оценку эффективности соединений у пациентов. Соединения формулы II или формулы Ia дают уникальную возможность для решения серьезных проблем,

которые возникают во время лечения ТВ, таких как множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, реактивность и/или вредное взаимодействие между терапевтическими агентами в мультилекарственной комбинации и длительность лечения, тем самым удовлетворяя потребности потенциальных пациентов.

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

В иллюстративном воплощении изобретения предложено соединение, как оно описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретных воплощениях трициклический бензоксаборол представляет собой соединение или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль, имеющее структуру формулы II:



Формула II,

где X выбран из хлора, фтора, брома и йода; каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой хлор или бром; каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль,

где X представляет собой фтор, R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой хлор, R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой бром, R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

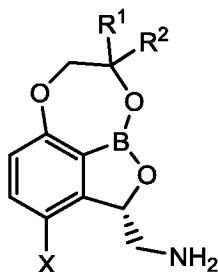
В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой йод, R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой хлор или бром, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой хлор или бром, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H и $-CH_3$.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой фтор или йод, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H и $-CH_3$.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa



Формула IIa,

где X представляет собой фтор, хлор, бром или йод, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$, или его соль, включая его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, где X представляет собой фтор, хлор, бром или йод, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$, или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, где X представляет собой фтор, хлор, бром или йод, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H и $-CH_3$, или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, или его соль, где X представляет собой фтор, и R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, или его соль, где X представляет собой хлор, и R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, или его соль, где X представляет собой бром, и R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

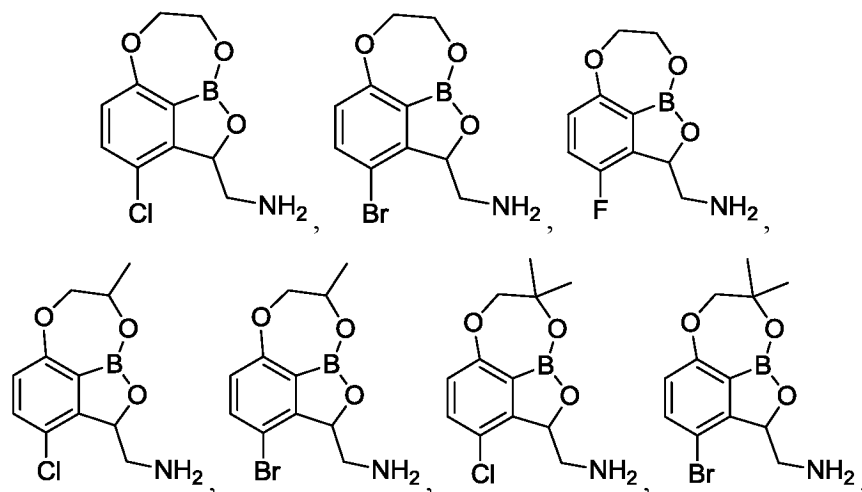
В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, или его соль, где X представляет собой йод, и R^1 и R^2 такие, как определено в данном документе.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, где X представляет собой хлор или бром, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, где X представляет собой хлор или бром, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

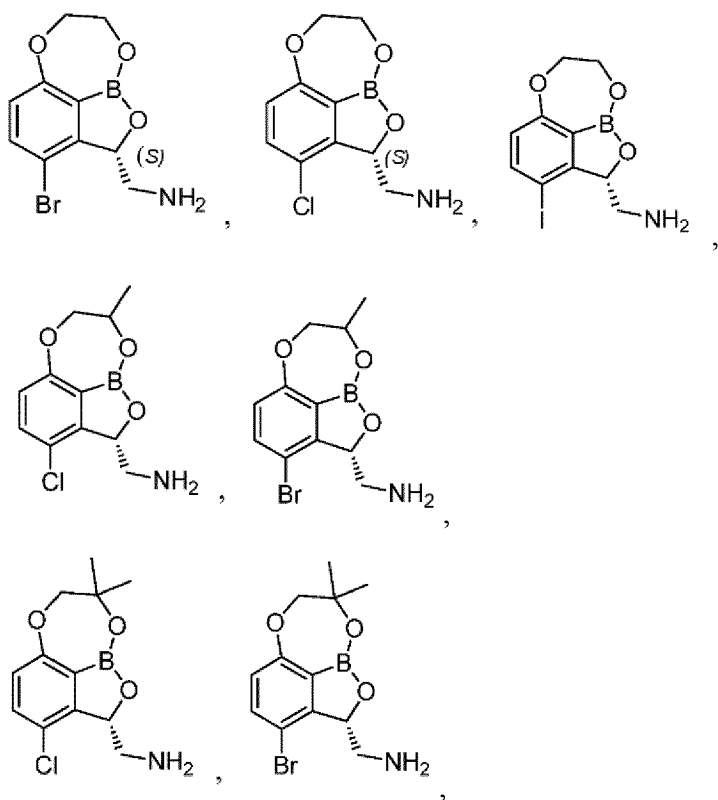
В конкретных воплощениях предложено соединение формулы IIa, где X представляет собой хлор или бром, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H и $-\text{CH}_3$, или его соль, включая его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретных воплощениях трициклический бензоксаборол представляет собой соединение формулы II, указанное ниже:



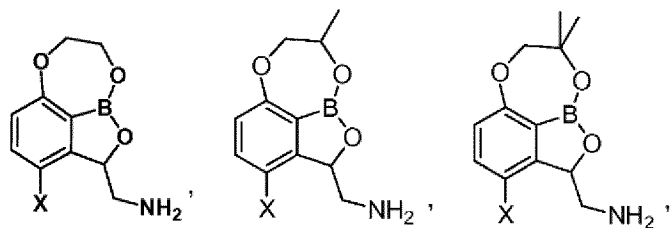
или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретных воплощениях трициклический бензоксаборол представляет собой соединение формулы IIa, указанное ниже:



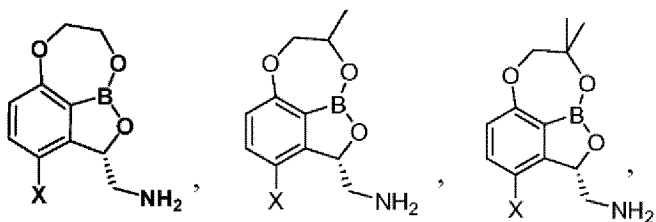
или его фармацевтически приемлемую соль.

В других воплощениях трициклический бензосаборол представляет собой соединение формулы II, указанное ниже:



где X такой, как определено в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

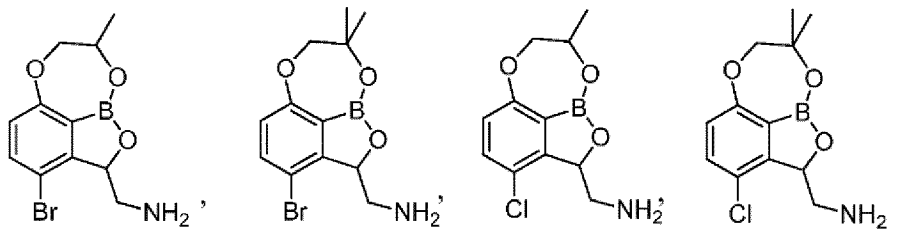
В других воплощениях трициклический бензосаборол представляет собой соединение формулы IIa, указанное ниже:



где X такой, как определено в данном документе, или его фармацевтически

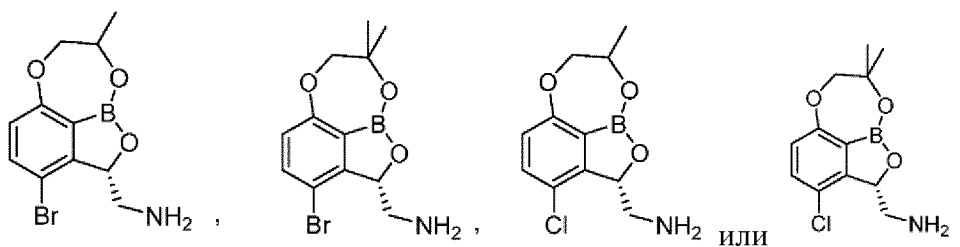
приемлемую соль.

В других воплощениях трициклический бензосаборол представляет собой соединение формулы II, указанное ниже:



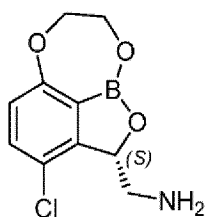
или его фармацевтически приемлемую соль.

В других воплощениях трициклический бензосаборол представляет собой соединение формулы IIa, указанное ниже:

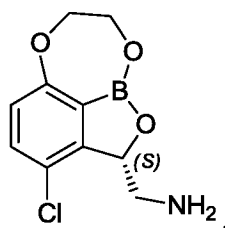


или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном воплощении предложено соединение, (S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин, имеющее формулу:



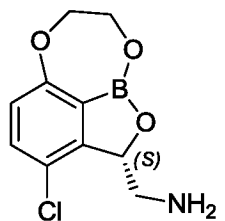
В еще одном воплощении предложено соединение, (S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин, имеющее формулу:



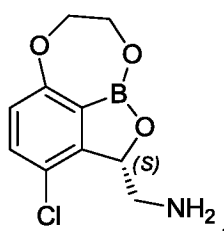
или его фармацевтически приемлемая соль.

В других воплощениях предложена фармацевтически приемлемая соль соединения, (S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-

ил)метанамина, имеющего формулу:

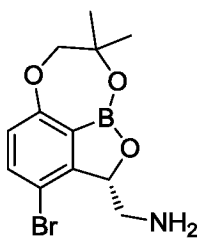


В еще одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, (S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин, имеющее формулу:

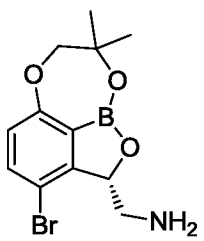


вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В еще одном другом воплощении предложено соединение, (S)-(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин, имеющее формулу:



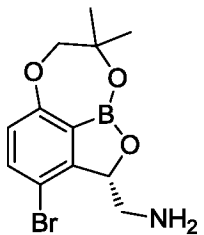
В еще одном другом воплощении предложено соединение, (S)-(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин, имеющее формулу:



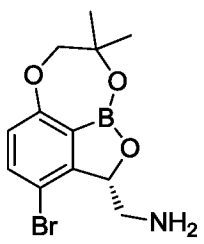
или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложена фармацевтически приемлемая соль соединения, (S)-(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-

борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина, имеющего формулу:



В еще одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, (S)-(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин, имеющее формулу:



вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В одном воплощении предложено соединение формулы II или формулы IIa или его соль, которое представляет собой:

(3-бром-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
(S)-(3-бром-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-хлор-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;
(S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;

(S)-(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамин;

(S)-(3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-фтор-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин;
или

(S)-(3-йод-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин.

В зависимом воплощении фармацевтически приемлемая соль выбрана из солей соляной, бромоводородной, азотной, угольной, моногидроугольной, фосфорной, моногидрофосфорной, дигидрофосфорной, серной, моногидросерной, йодоводородной или фосфористой кислоты и т.п. В других зависимых воплощениях фармацевтически приемлемая соль образована с органическими кислотами, включая уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, пробковую кислоту, фумаровую кислоту, глюкуроновую кислоту, галактуриновую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *пара*-толилсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту и т.п. В других зависимых воплощениях фармацевтически приемлемая соль включает соли с аминокислотами, такие как аргинат, лизинат и т.п.

В конкретных аспектах изобретения соединение формулы II или формулы Ia представляет собой смесь диастереомеров. В других конкретных аспектах изобретения соединение формулы II или формулы Ia представляет собой диастереомер. В других конкретных аспектах изобретения соединение формулы II представляет собой рацемическую смесь энантиомеров. В других конкретных аспектах изобретения соединение формулы II представляет собой конкретный энантиомер. В конкретных аспектах изобретения, когда R¹ и R² оба представляют собой H или CH₃, тогда соединение формулы II или формулы Ia имеет (S) стереохимию по хиральному центру. В одном воплощении предложена комбинация, содержащая: первый терапевтический агент, где первый терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в данном документе, 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 зависимом воплощении предложена комбинация, как описано, где возможный

второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент независимо выбран из изониазида, рифампина, пиразинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимины, бедаквилина (TMC207), нитроимидазо-оксазина PA-824, деламанида (OPC-67683), оксазолидинона, такого как линезолид, тедизолид, радезолид, сутезолид (PNU-100480) или посизолид (AZD-5847), аналога EMB (этамбутола) SQ109, бензотиазинона, динитробензамида или противовирусного агента, включающего противоретровирусный агент.

В зависимом воплощении предложена комбинация, как описано, где противоретровирусными агентами является зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставудин, адефовир, адефовира дипивоксил, фозивудин, тодоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвудитабин, невирапин, делавирдин, эфавиренз, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, лерсивирин, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, этравирин, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, бреканавир, дарунавир, атазанавир, типранавир, палинавир, ласинавир, энфувиртид, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 и BMS-626529, 5-Helix, ралтегравир, элвитегравир, GSK1349572, GSK1265744, викривирок (Sch-C), Sch-D, TAK779, маравирок, TAK449, диданозин, тенофовир, лопинавир или дарунавир.

В еще одном воплощении изобретения предложена комбинация, как описано, где второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент выбран из терапевтического агента, разрешенного или рекомендованного для лечения туберкулеза.

В одном воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая первый терапевтический агент, где указанный терапевтический агент представляет собой терапевтически эффективное количество соединения формулы II или формулы IIa согласно любому из воплощений, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В зависимом воплощении предложена комбинация, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель. В еще одном воплощении фармацевтическая композиция может дополнительно содержать второй терапевтический агент.

В еще одном воплощении предложен способ уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий, вызывающих заболевание у животного,

включающий приведение микобактерий в контакт с эффективным количеством соединения формулы II или формулы IIa, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, с тем чтобы уничтожить микобактерии и/или предупредить репликацию микобактерий.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ лечения микобактериальной инфекции у животного, включающий введение животному любого одного из: (1) терапевтически эффективного количества соединения формулы II или формулы IIa, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли; (2) терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей соединение формулы II или формулы IIa, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль; или (3) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы II или формулы IIa, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, с тем чтобы обеспечить лечение микобактериальной инфекции у животного.

В дополнительном аспекте изобретения 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 в контакт микобактерий с эффективным количеством соединения формулы II или формулы IIa, описанного в данном документе, с тем чтобы уничтожить микобактерии и/или ингибировать репликацию микобактерий, или включающий введение животному с микобактериальной инфекцией терапевтически эффективного количества соединения формулы II или соединения формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли. В иллюстративном воплощении соединение формулы II или соединение формулы IIa является частью фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В еще одном иллюстративном воплощении контактирование происходит в условиях, которые обеспечивают проникание комбинации в микобактерию.

В еще одном воплощении изобретения предложен способ, описанный в данном документе, где микобактерии выбраны 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 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 leprae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), комплекса *Mycobacterium avium* (MAC), комплекса *Mycobacterium avian-intracellulare* (MAIC), клады *Mycobacterium gordonae*; клады *Mycobacterium kansasii*; клады *Mycobacterium chelonae*; клады *Mycobacterium fortuitum*; клады *Mycobacterium parafortuitum*; и клады *Mycobacterium vaccae*.

В еще одном воплощении предложен способ лечения микобактериальной инфекции у животного, включающий введение животному любого одного из: (1) терапевтически эффективного количества соединения формулы II или формулы IIa, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли; (2) терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей соединение формулы II или формулы IIa, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли; или (3) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы II или формулы IIa, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соли, с тем чтобы обеспечить лечение микобактериальной инфекции у животного, где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию *M. tuberculosis*.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы II или формулы IIa, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией у животного, включая человека. В еще одном воплощении предложено соединение, описанное в данном документе, где заболевание выбрано из туберкулеза, лепры, болезни Джона, язвы Бурули или Бэрнсдэйла, болезни Крона, легочного заболевания или легочной инфекции, пневмонии, заболевания синовиальной сумки, синовиальных, сухожильных оболочек, локализованного абсцесса, лимфаденита, кожных инфекций и инфекций мягких тканей, синдрома леди Уиндермир, вызываемого MAC легочного заболевания, диссеминированного комплекса *Mycobacterium avium* (DMAC), диссеминированного комплекса *Mycobacterium avium intracellulare* (DMAIC), легочного

заболевания, связанного с пребыванием в горячей ванне, душе и т.п., вызываемого МАС мастита, вызываемого МАС пиомиозита, вызываемого *Mycobacterium avium* паратуберкулеза или гранулемы заболевания.

В одном воплощении предложено применение соединения формулы II или формулы IIa, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения микобактериальной инфекции у животного.

В еще одном воплощении предложен способ лечения заболевания, вызванного микобактериальной инфекцией у животного, в частности у млекопитающего, более конкретно у человека, включающий введение животному, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы II, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном воплощении предложен способ, как описано, где заболевание выбрано из туберкулеза, лепры, болезни Джона, язвы Бурули или Бэрнсдэйла, болезни Крона, легочного заболевания или легочной инфекции, пневмонии, заболевания синовиальной сумки, синовиальных, сухожильных оболочек, локализованного абсцесса, лимфаденита, кожных инфекций и инфекций мягких тканей, синдрома леди Уиндермир, МАС легочного заболевания, диссеминированного комплекса *Mycobacterium avium* (DMAC), диссеминированного комплекса *Mycobacterium avium* intracellulare (DMAIC), легочного заболевания, связанного с пребыванием в горячей ванне, душе и т.п., вызываемого МАС мастита, вызываемого МАС пиомиозита, вызываемого *Mycobacterium avium* паратуберкулеза или гранулемы заболевания.

В еще одном воплощении предложен способ лечения микобактериальной инфекции у животного, в частности у млекопитающего, включающий введение животному, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном воплощении предложен способ лечения микобактериальной инфекции у животного, в частности млекопитающего, где микобактериальной инфекцией является *Mycobacterium tuberculosis*.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая первый терапевтический агент, причем указанный терапевтический агент представляет собой терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически

приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель.

Более конкретно, предложена фармацевтическая композиция, содержащая первый терапевтический агент, который представляет собой соединение формулы II или формулы IIa, где указанный терапевтический агент представляет собой терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в любом воплощении, описанном в данном документе; фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант или разбавитель; и второй терапевтический агент, который не является соединением формулы II или формулы IIa. В зависимых аспектах фармацевтическая композиция содержит первый терапевтический агент, который представляет собой соединение формулы II или формулы IIa, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и возможно содержит второй терапевтический агент, который не является соединением формулы II или формулы IIa, 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 зависимых аспектах второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент представляет собой антимикобактериальный агент, иной, чем соединение формулы II или формулы IIa. В зависимых аспектах второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент выбран из изониазида, рифампина, пиразинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимина, бедаквилина (TMC207), нитроимидазо-оксазина PA-824, деламанида (OPC-67683), оксазолидинона, такого как линезолид, тедизолид, радезолид, сутезолид (PNU-100480) и посизолид (AZD-5847), аналога EMB SQ109, бензотиазинона, динитробензамида и противовирусного агента, включающего противоретровирусный агент. В зависимых аспектах второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент представляет собой терапевтический агент, разрешенный и/или рекомендованный для лечения туберкулеза.

В зависимом воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы II или формулы IIa или его соль и возможно содержащая второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент, где возможный первый, второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент представляет собой противоретровирусный агент, выбранный из зидовудина, диданозина, ламивудина, залцитабина, абакавира, ставудина, адефовира, адефовира

дипивоксила, фозивудина, тодоксила, эмтрицитабина, аловудина, амдоксовира, элвудитабина, невирапина, делавирдина, эфавиренза, ловирида, иммунокала, олтипразы, каправирин, лерсивирин, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, этравирин, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, брекенавир, дарунавир, атазанавир, типранавир, палинавир, ласинавир, 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 описано в данном документе, воплощения изобретения охватывают совместное введение одновременно, последовательно или в комбинации первого терапевтического агента, который представляет собой замещенный бензоксаборол или его соль, как описано в данном документе, предпочтительно замещенный бензоксаборол формулы II или формулы IIa, как описано в данном документе, 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 терапевтическим агентом, субъекту, подвергнутому воздействию или инфицированному виду микобактерий, включая вид *Mycobacterium tuberculosis*. В некоторых воплощениях первым терапевтическим агентом является трициклическое соединение бензоксаборола формулы II или формулы IIa, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, а вторым и/или третьим и/или четвертым терапевтическим агентом является противотуберкулезный агент. В некоторых воплощениях вид микобактерии представляет собой вариант с лекарственной устойчивостью; в некоторых воплощениях вид микобактерии 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 формулы II или формулы IIa, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, возможно приведение или субъекта в контакт клеток 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 в контакт клеток или субъекта с пятым и/или шестым терапевтическим агентом, чтобы контактирование уничтожало клетки микобактерии. В конкретных воплощениях первый терапевтический агент представляет собой замещенный бензоксаборол, который представляет собой соединение формулы II или формулы IIa, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и возможный второй, третий, четвертый, пятый и/или шестой терапевтический агент представляет 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, подвергшегося воздействию или инфицированного микобактериальными клетками, с первым терапевтическим агентом, который представляет собой соединение, как описано в данном документе, 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 терапевтическим агентом, чтобы приведение в контакт ингибировало репликацию микобактериальных клеток. В конкретных воплощениях, первым терапевтическим агентом является замещенный бензоксаборол, который представляет собой соединение, как описано в данном документе, или его соль, и возможным вторым, третьим, четвертым, пятым и/или шестым терапевтическим агентом является противотуберкулезный агент или его соль. В других конкретных воплощениях субъект был подвергнут воздействию или инфицирован *Mycobacterium tuberculosis*.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

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

На Фиг. 2 показана передача туберкулеза.

Фиг. 3 представляет собой график значений МІС (из Таблиц 1А и 1В) для соединения **Примера 4** G4-Cl по отношению к клиническим изолятам *M. tuberculosis*.

Фиг. 4 представляет собой график МІС (из Таблиц 2А, 2В, 2С и 2D) для соединения **Примера 2** и соединения **Примера 4** (G2-Br и G4-Cl соответственно) по отношению к клиническим изолятам *M. tuberculosis*.

В **Таблицах 1А и 1В** приведены значения МІС для соединения **Примера 4** G4-Cl, протестированного по отношению к 97 клиническим изолятам *M. tuberculosis*: чувствительные (А) и устойчивые (В). В **Таблице 1А** приведены результаты по МІС для соединения **Примера 4** по отношению к штаммам *M. Tuberculosis*, чувствительным к известным агентам против ТВ, и в **Таблице 1В** приведены результаты по МІС для соединения **Примера 4** по отношению к штаммам *M. Tuberculosis*, устойчивым к одному или более известным агентам против ТВ. Паттерн устойчивости клинических изолятов показан следующими аббревиатурами: Н: изониазид, R: рифампицин, Т: этионамид, S: стрептомицин, Е: этамбутол, Z: пиразинамид, К: канамицин, А: амикацин и СР: капреомицин.

В **Таблицах 2А и 2В** приведены значения МІС для соединения **Примера 4** G4-Cl, протестированного по отношению к 40 штаммам клинических изолятов *M. tuberculosis*: чувствительные (А) и устойчивые (В). В **Таблице 2А** приведены результаты по МІС для соединения **Примера 4** по отношению к штаммам *M. Tuberculosis*, чувствительным к (Стандарт агентов для лечения ТВ?), и в **Таблице 2В** приведены результаты по МІС для соединения **Примера 4** по отношению к штаммам *M. tuberculosis*, устойчивым к одному или более известным агентам против ТВ.

В **Таблицах 2С и 2D** приведены значения МІС для соединения **Примера 2** G2-Br, протестированного по отношению к 40 штаммам *M. Tuberculosis*. Клинические изоляты: чувствительные (А) и устойчивые (В) В **Таблице 2С** приведены результаты по МІС для соединения **Примера 2** по отношению к шаммам *M. Tuberculosis*, чувствительным к известным агентам против ТВ, и в **Таблице 2D** приведены результаты по МІС для соединения **Примера 2** по отношению к штаммам *M. Tuberculosis*, устойчивым к одному или более известным агентам против ТВ. Паттерн устойчивости клинических изолятов показан следующими аббревиатурами Н: изониазид, R: рифампицин, Т: этионамид, S: стрептомицин, Е: этамбутол, Z: пиразинамид, К: канамицин, А: амикацин и СР: капреомицин.

В **Таблице 3** приведены значения МІС по отношению к

немикомикобактериальным штаммам для соединений формулы II или формулы IIa.

В Таблице 4А представлены значения IC_{50} ингибирования LeuRS, значения MIC по отношению к стандартному штамму *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, значения токсичности по отношению к клеткам HepG2 человека и значения селективности для некоторых сравнительных трициклических соединений бензоксаборола.

В Таблице 4В представлена классификация данных, приведенных в Таблице 4А для соединений формулы II или формулы IIa.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ КОНКРЕТНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ

“Животное” в данном документе 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.

"Комбинация по изобретению" в данном документе относится к комбинациям соединений, рассматриваемых в данном документе, солей (например фармацевтически приемлемых солей), пролекарств, сольватов и гидратов этих соединений.

“Диастереомер” в данном документе относится к одному из пары стереоизомеров, который не является зеркальным отражением другого стереоизомера.

“Энантиомер” в данном документе относится к одному из пары не налагаемых друг на друга 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 в виде рацемической смеси смесь не вращает плоскость поляризованного света.

“Эффективное” количество соединения, его комбинации или его композиции означает количество соединения, которое является активным агентом, включая его комбинацию или композицию, то есть количество, достаточное для обеспечения целевого местного или системного эффекта. “Терапевтически эффективное” или “фармацевтически эффективное” количество относится к количеству соединения, включая его комбинацию или композицию, достаточное для достижения целевого терапевтического или фармацевтического результата.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" охватывает соль соединения, описанного в данном документе, которая получена с относительно нетоксичными кислотами или основаниями в зависимости от конкретных заместителей, находящихся

на соединениях, описанных в данном документе. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат относительно кислотные функциональные группы, тогда могут быть получены соли присоединения основания путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо неразбавленного, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают натриевую, калиевую, кальциевую, аммониевую соль, соль присоединения органического амина (таких 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 в данном документе, содержат относительно основные функциональные группы, тогда могут быть получены соли присоединения кислоты путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо неразбавленной, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, образуемые с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодоводородная или фосфористая кислота и т.п., а также соли, образуемые с относительно нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, яблочная, бензойная, янтарная, пробковая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, *пара*-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также охвачены соли с аминокислотами, такие как аргинат и т.п., и соли с органическими кислотами, такими как глюкуроновая или галактуриновая кислота и т.п. (смотри, например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения, описанные в данном документе, содержат и основные, 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 родительских соединений обычным способом. Родительская 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 в данном документе, легко подвергаются химическим превращениям в физиологических условиях с образованием соединений, описанных в данном документе. Дополнительно, пролекарства могут быть превращены в соединения по изобретению химическими или биохимическими способами *ex vivo*.

Некоторые соединения формулы II и формулы Ia могут образовывать соли присоединения кислоты с одним или более эквивалентами кислоты. Настоящее изобретение охватывает в своем объеме все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы.

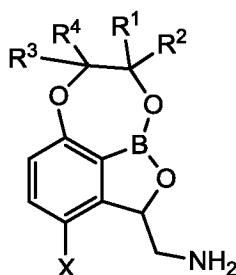
Соединения формулы II и формулы Ia могут быть получены в кристаллической или некристаллической форме и, если в кристаллической, то возможно могут быть сольватированы, например в виде гидрата. Данное изобретение охватывает в своем объеме стехиометрические сольваты (например гидраты), а также соединения, содержащие переменные количества растворителя (например воды). Рассматриваемое изобретение также охватывает меченые изотопом соединения, которые идентичны соединениям формулы II и формулы Ia, но отличаются тем, что один или более атомов заменены 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 в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I .

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. Меченые изотопом соединения по настоящему изобретению, например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H или ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Тритиированный, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны ввиду легкости их получения и обнаружения. Изотопы ^{11}C и ^{18}F особенно полезны в ПЕТ (позитронно-эмиссионная томография).

Поскольку соединения формулы II и формулы Ia, описанные в данном документе, предназначены для использования в фармацевтических композициях, будет

понятно, что каждое из них предпочтительно предоставлять в по существу чистой форме, например с чистотой по меньшей мере 60%, лучше с чистотой по меньшей мере 75% и предпочтительно с чистотой по меньшей мере 85%, особенно с чистотой по меньшей мере 98% (% массовые). Препараты соединений с примесями могут быть использованы для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

В одном воплощении предусмотрено трициклическое соединение бензоксаборола или его соль, имеющее структуру формулы II:



Формула II,

где X выбран из хлора, фтора, брома и йода; каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$.

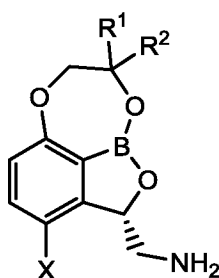
В одном воплощении предусмотрено соединение формулы II, где X представляет собой хлор или бром, и каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$.

В одном воплощении предусмотрено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой хлор или бром; R^1 и R^2 независимо представляют собой H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

В одном воплощении предусмотрено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой хлор или бром; R^1 и R^2 независимо выбраны из H и $-CH_3$.

В одном воплощении предусмотрено соединение формулы II или его соль, где X представляет собой фтор или йод; R^1 и R^2 независимо выбраны из H и $-CH_3$.

В еще одном воплощении предусмотрено соединение формулы IIa



Формула IIa,

где X представляет собой фтор, хлор, бром или йод, и R^1 и R^2 независимо представляют собой H или $-CH_3$,
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей.

В другом аспекте изобретения предложен также способ лечения микобактериальной инфекции у млекопитающего, в частности у человека, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, которым является соединение формулы II или соединение формулы IIa или его фармацевтически приемлемая соль или сольват. Зависимые воплощения дополнительно включают введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, которым является соединение формулы II или соединение формулы IIa или его фармацевтически приемлемая 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 зависимых аспектах воплощения возможный второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент представляет собой антимикобактериальный агент. В зависимых аспектах введение первого терапевтического агента и возможно введение второго, третьего, четвертого, пятого и шестого терапевтического агента

происходит параллельно, или введение первого терапевтического агента и возможно введение второго, третьего, четвертого, пятого и шестого терапевтического агента происходит последовательно. В других зависимых аспектах изобретения любой их второго, третьего, четвертого, пятого или шестого терапевтического агента выбран из противомикробного агента, противовирусного агента, противoinфекционного агента, анальгетика, витамина, пищевой добавки, противовоспалительного агента, анальгетика и стероида.

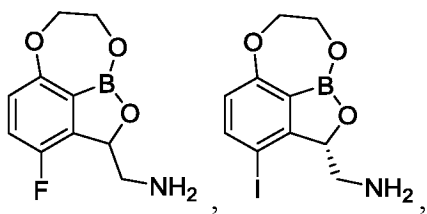
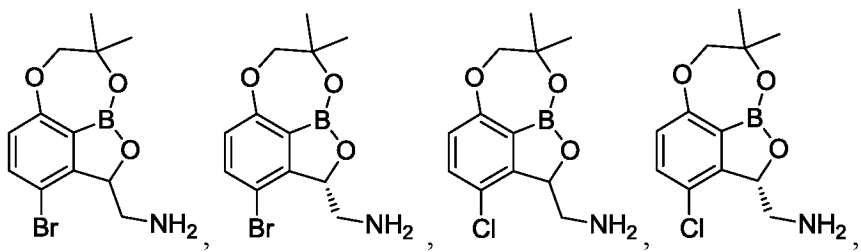
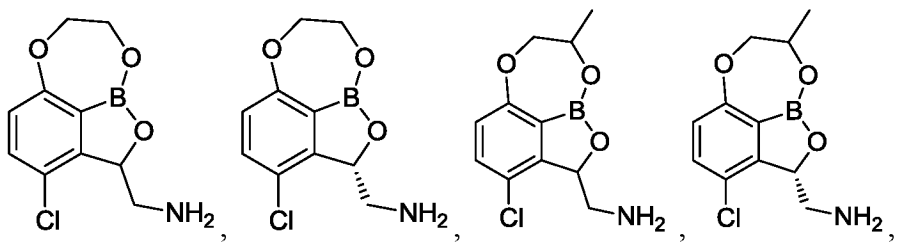
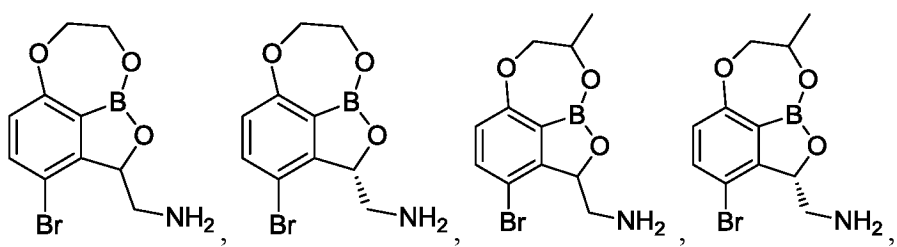
Согласно изобретению дополнительно предложено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении микобактериальной инфекции у млекопитающего, в частности у человека. В зависимых аспектах млекопитающим является человек, и микобактериальной инфекцией является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

Согласно изобретению дополнительно предложено применение соединения формулы II или формулы IIa 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 формулы II или формулы IIa или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей для применения в лечении микобактериальной инфекции у млекопитающего, в частности у человека.

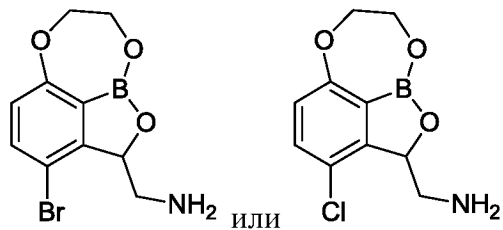
Согласно изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы II или формулы IIa или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей для применения в лечении микобактериальных инфекций у млекопитающего, в частности у человека.

В еще одном конкретном воплощении замещенный бензоксаборол в комбинации имеет структуру, которая представляет собой



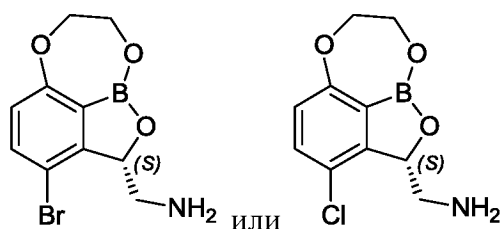
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном конкретном воплощении соединение представляет собой



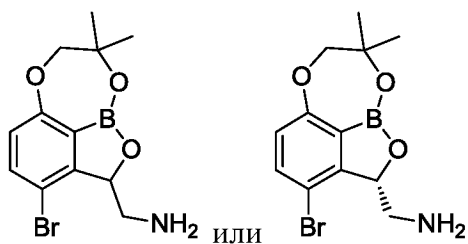
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном конкретном воплощении соединение представляет собой



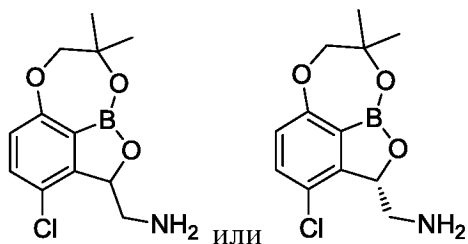
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном конкретном воплощении соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном конкретном воплощении соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В воплощении изобретения предложено соединение, которое представляет собой:

(3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамин;

(*S*)-(3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамин;

(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамин;

(*S*)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамин;

(3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамин;

(3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамин;

(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-

ил)метанамин;

(S)-(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин;

(S)-(3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин;

(3-фтор-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин;

(S)-(3-йод-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом конкретном воплощении лечение микобактериальной инфекции или состояния происходит через ингибирование редактирующего домена аминоксил-тРНК-синтетазы посредством связывания с редактирующим активным сайтом. В еще одном 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.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; (б) комбинацию по изобретению. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; и (б) комбинацию, описанную в данном документе. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; и (б) комбинацию, описанную в данном документе, или ее соль, пролекарство, гидрат или сольват. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; и (б) комбинацию, описанную в данном документе, или ее соль, гидрат или сольват. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; и (б) комбинацию, описанную в данном

документе, или ее соль, гидрат или сольват. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; и (б) соль комбинации, описанной в данном документе. В иллюстративном воплощении соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; и (б) пролекарство комбинации, описанной в данном документе. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит: (а) фармацевтически приемлемый эксципиент; и (б) комбинацию, описанную в данном документе. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой однократную стандартную лекарственную форму.

В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой одинарную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой двойную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой тройную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой четверную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой пятерную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой шестерную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении фармацевтическая композиция представляет собой одинарную, двойную, тройную, четверную, пятерную, шестерную или семерную стандартную лекарственную форму, содержащую первую стандартную лекарственную форму и вторую, третью, четвертую, пятую и/или шестую стандартную лекарственную форму, где первая стандартная лекарственная форма содержит а) терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, и б) первый фармацевтически приемлемый эксципиент; и вторая, третья, четвертая, пятая и/или шестая стандартная лекарственная форма содержит в) терапевтически приемлемое количество дополнительного терапевтического агента, который представляет собой антимикобактериальный агент, и г) второй фармацевтически приемлемый эксципиент.

Информацию относительно эксципиентов для использования в композициях по

изобретению можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Pharmaceutical Press (2011), который включен в данное описание посредством ссылки.

Комбинации

В иллюстративном воплощении изобретения предложен а) первый терапевтический агент, который представляет собой трициклическое соединение бензоксаборола или его соль, как описано в данном документе; 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 фармацевтической композиции, описанной в данном документе. Такие обстоятельства известны специалисту в данной области, и конкретные обстоятельства изложены в Примерах, приведенных в данном описании.

Лекарственные формы комбинации

Индивидуальные компоненты комбинаций по изобретению, например комбинации, описанной в данном документе, можно вводить либо одновременно, либо последовательно в стандартной лекарственной форме. Стандартная лекарственная форма может представлять собой одинарную или множественную стандартную лекарственную форму. В иллюстративном воплощении изобретения предложена комбинация в одинарной стандартной лекарственной форме. Примером одинарной стандартной лекарственной формы является капсула, где трициклическое соединение бензоксаборола и дополнительный терапевтический агент оба содержатся внутри одной и той же капсулы. В иллюстративном воплощении изобретения предложена комбинация в двойной стандартной лекарственной форме. Примером двойной стандартной лекарственной формы является первая капсула, которая содержит трициклическое соединение бензоксаборола, и вторая капсула, которая содержит дополнительный терапевтический агент. Таким образом, термин "одинарная единица", или "двойная единица", "множественная единица" относится к объекту, который проглатывает пациент, а не к внутренним компонентам объекта. Подходящие дозы трициклического соединения бензоксаборола без труда определяют специалисты в данной области. Подходящие дозы дополнительного терапевтического агента, который не является соединением формулы II или формулы ПА, без труда определяют специалисты в данной области. В одном конкретном воплощении трициклическое

соединение бензоксаборола присутствует в комбинации в терапевтически эффективном количестве. В одном конкретном воплощении дополнительный терапевтический агент, который не является соединением формулы II или формулы ПА, 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 в данном документе, могут также содержать дополнительный терапевтический агент или дополнительные терапевтические агенты. Поэтому изобретение предусматривает в первом аспекте комбинацию, содержащую трициклическое соединение бензоксаборола, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Таким образом, изобретение предусматривает в еще одном аспекте комбинацию, содержащую трициклическое соединение бензоксаборола, описанное в данном документе, 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 в себя: а) комбинацию по изобретению; и б) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В еще одном иллюстративном воплощении изобретение включает в себя: а) комбинацию по изобретению; б) первый дополнительный терапевтический агент; и в) второй дополнительный терапевтический агент. В еще одном иллюстративном воплощении изобретение включает в себя: 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 может быть выбран из дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе.

Комбинации для удобства могут быть представлены для применения в форме фармацевтической композиции. В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с одним или более

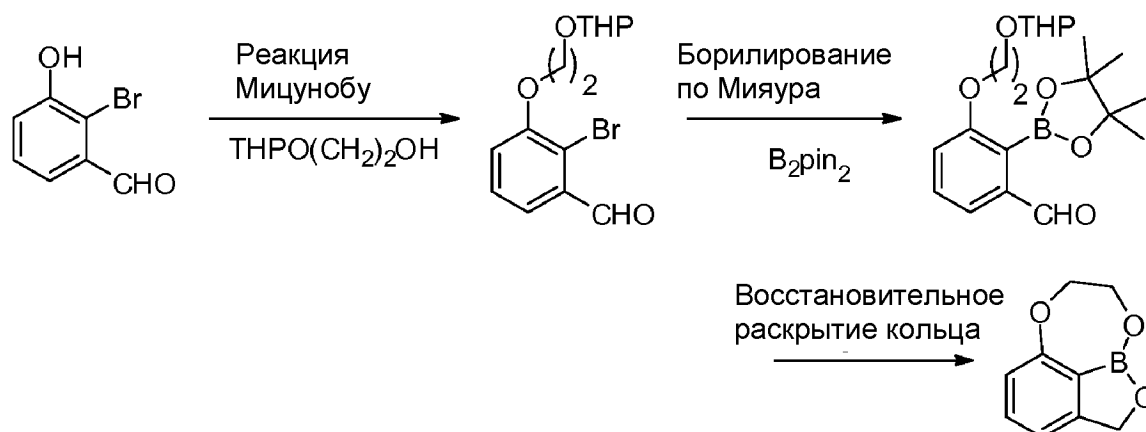
дополнительными терапевтическими агентами и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей. Индивидуальные компоненты таких комбинаций можно вводить либо одновременно, либо последовательно в отдельных фармацевтических композициях или в объединенной фармацевтической композиции удобным путем.

Когда дополнительный терапевтический агент используют с комбинацией, описанной в данном документе, против одного и того же болезненного состояния, тогда доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение используют одно. Подходящие дозы будут очевидны специалистам в данной области. Будет очевидно, что количество соединения, описанного в данном документе, необходимое для применения в лечении, будет варьировать в зависимости от природы состояния, которое лечат, и от возраста и состояния пациента и, в конечном счете, будет на усмотрении лечащего врача или ветеринара.

Получение борсодержащих соединений

Соединения по изобретению могут быть получены с использованием коммерчески доступных исходных веществ, известных промежуточных соединений или с использованием методов синтеза, описанных в данном документе или опубликованных в источниках информации, указанных и включенных в данное описание посредством ссылки, таких как US 7816344 и патентные публикации PCT WO2010080558 и WO2011127143. Общие методики, используемые для синтеза соединений формулы II и формулы IIa, изображены на реакционных Схемах 1-5 и проиллюстрированы Примерами.

Некоторые трициклические соединения бензоксаборола могут быть получены по реакции Мицунобу до превращения гидроксильного заместителя 2-бром-3-гидроксibenзальдегида в тетрагидропиранилоксиэтоксиэфир в результате взаимодействия с тетрагидропиранилоксиэтанолом в трифенилфосфине (PPh_3), тетрагидрофуране (THF) и диизопропилазодикарбоксилате (DIAD) с последующим борилированием по Мийяура заместителя, представляющего собой бром, с использованием бис(пиноколато)дибора дибора (B_2pin_2) с палладиевым катализатором (PdCl_2) и ацетатом калия (KOAc), и последующей восстановительной циклизацией с образованием трициклического соединения с использованием боргидрида натрия (NaBH_4) в безводном метаноле (MeOH), как показано на **Схеме 1**.

Схема I

THP-защищенный алкилбромид также можно использовать для присоединения заместителя к гидроксibenзальдегиду посредством $\text{S}_{\text{N}}2$ реакции с получением трициклических соединений бензоксиборолора. Примеры использования $\text{S}_{\text{N}}2$ реакции для получения трициклических соединений бензоксиборолора приведены в Примерах, описанных ниже, таких как Пример 1, стадия (б), и Пример 4, Способ В, стадия (в).

Другие трициклические соединения бензоксиборолора, описанные в данном документе, могут быть получены так, как показано на **Схемах 2 и 3**, где нитроальдольную реакцию осуществляют по заместителю альдегида, например 3-(2-бензилокси-этокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксиборолан-2-ил)-бензальдегида, с использованием нитрометана (MeNO_2) с основанием (NaOH) с получением нитрозамещенного бензил-замещенного бензоксиборольного соединения, с последующей циклизацией и восстановлением нитрозаместителя до амина с использованием $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ в ледяной уксусной кислоте с образованием целевого трициклического соединения бензоксиборолора.

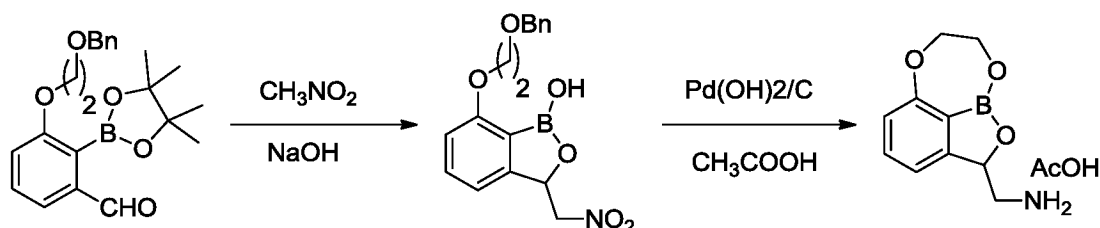
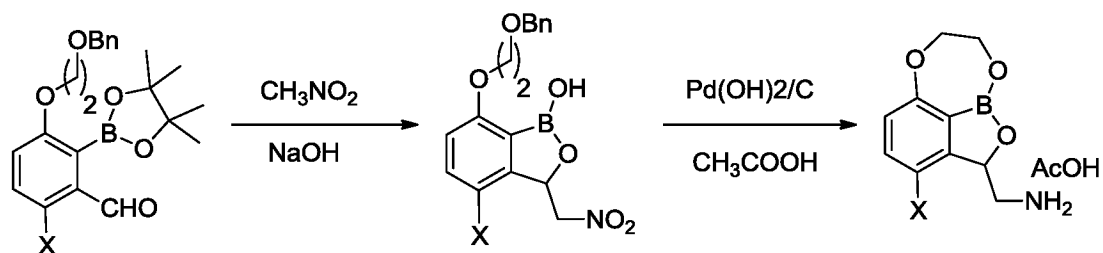
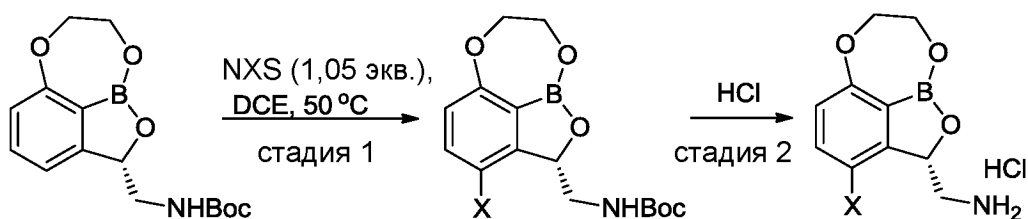
Схема 2

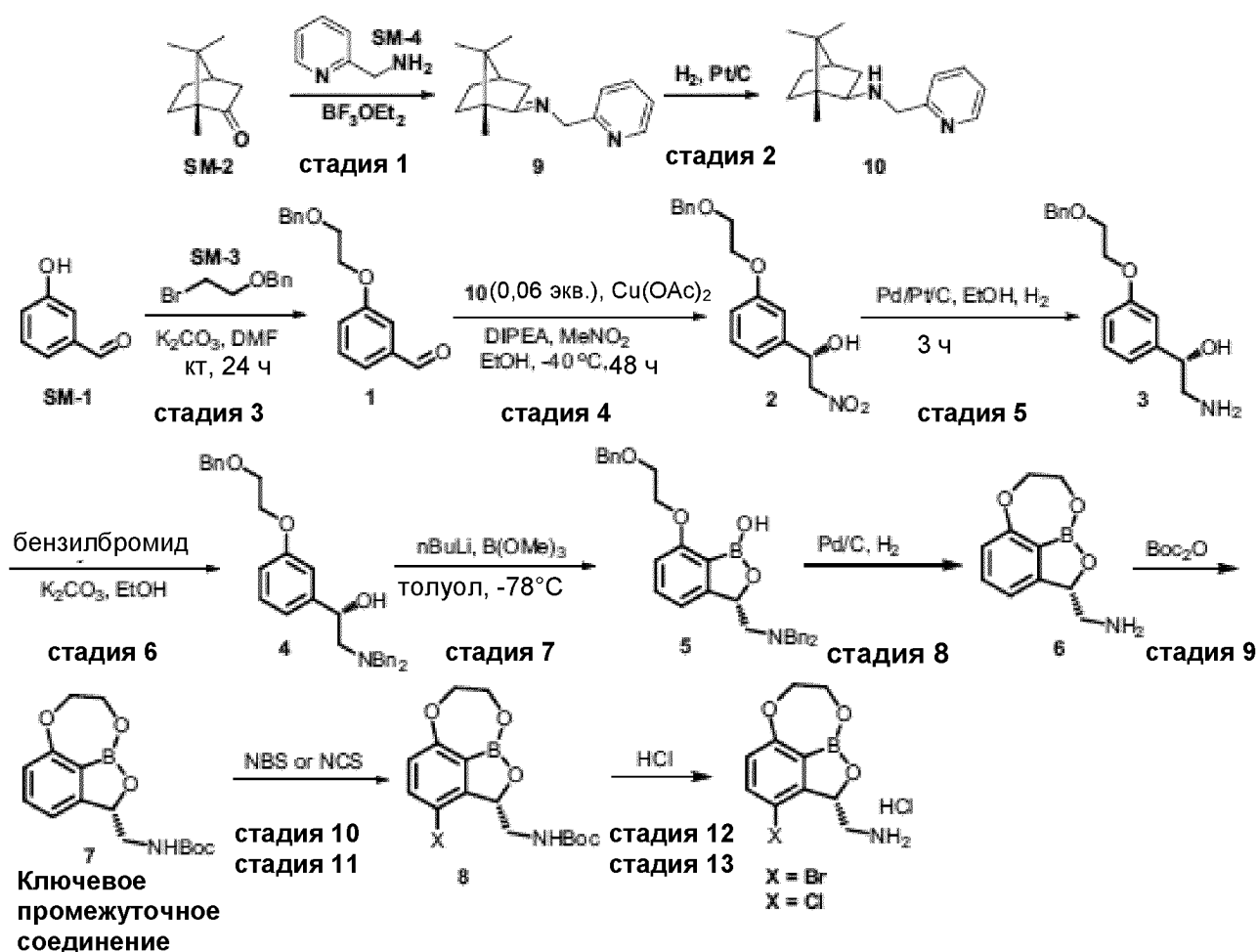
Схема 3

Другие трициклические соединения бензоксиборолы, описанные в данном документе, могут быть получены так, как показано на **Схеме 4**.

Схема 4

Другие трициклические соединения бензоксиборолы, описанные в данном документе, могут быть получены так, как показано на **Схеме 5**.

Схема 5

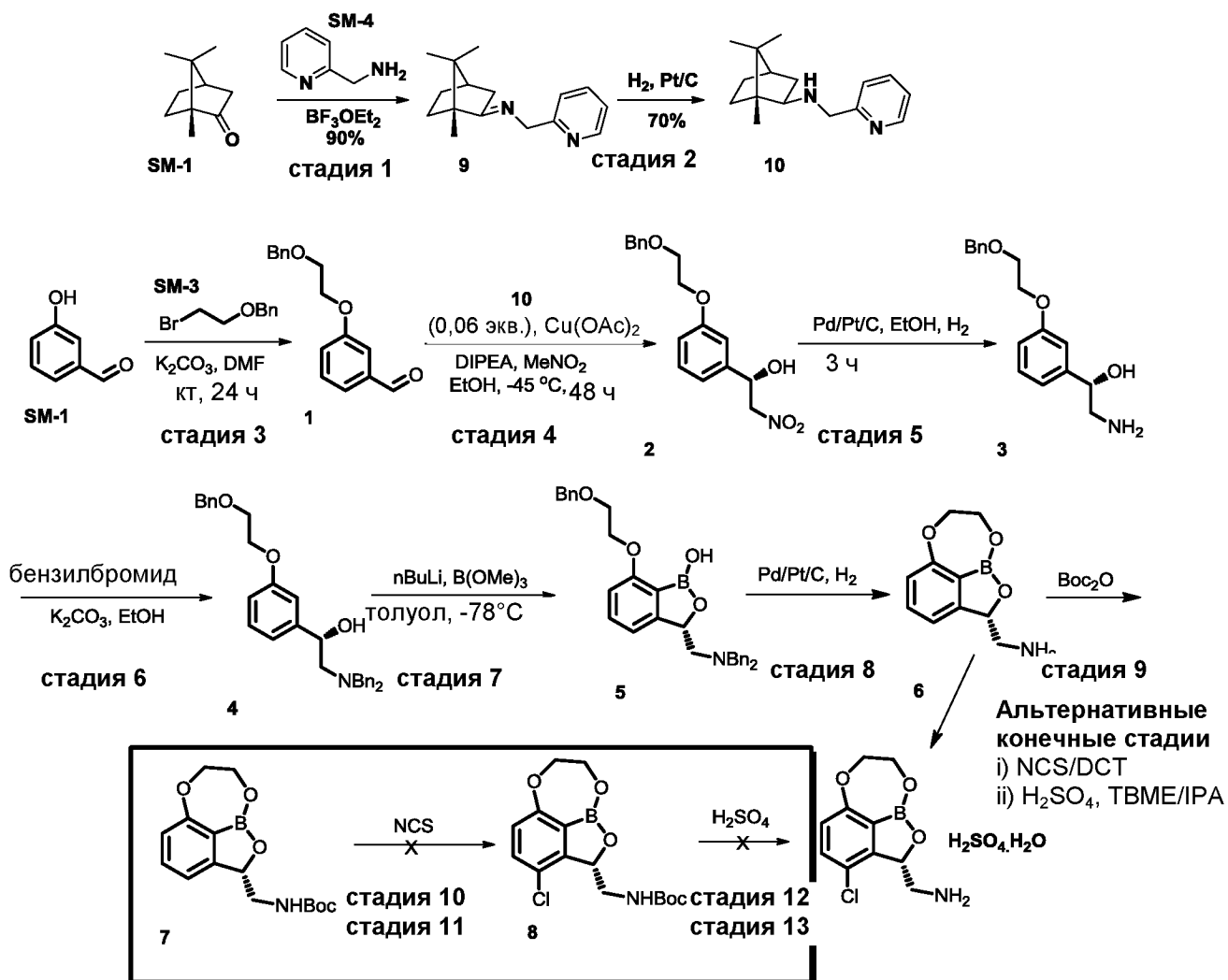


Альтернативно, некоторые трициклические соединения бензоксаборола могут быть получены так, как показано на **Схеме 6**.

Смесь (*S*)-*трет*-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9a-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (13,25 кг) и NCS (8,75 кг) в дихлорэтано (132,5 л) нагревали при 70°C до завершения реакции по результатам ВЭЖХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении, охлаждали до 25°C и добавляли ацетон (106 л). Суспензию фильтровали, промывая ацетоном (26,5 л). Мокрый остаток на фильтре суспендировали в воде (13,25 л) и 1,4-диоксане (66,25 л), нагревали до 50°C в течение 20-30 минут, охлаждали до 15°C, фильтровали, и остаток на фильтре промывали 1,4-диоксаном (26,5 л). Мокрый остаток на фильтре растворяли в метаноле (68,9 л), фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (66,25 л), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (78,7 л), изопропанол (8,7 л) и серную кислоту (4,6 л), смесь нагревали до 50°C и перемешивали, пока содержание сульфата не

достигло 24,32-29,72%. Смесь охлаждали до 25°C, перемешивали в течение 1 часа, фильтровали, остаток на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (17,5 л) и сушили с получением целевого продукта (42%).

Схема 6



Как можно видеть на **Схеме 6**, в этом пути синтеза конечные стадии 10/11 и 12/13 заменены альтернативными конечными стадиями, исключая стадии введения защитных групп/удаления защитных групп.

Композиция и препараты

Соединения, описанные в данном документе, могут быть приготовлены для введения любым удобным путем для применения в медицине или ветеринарии по аналогии с приготовлением антимикобактериальных агентов или приготовлением других противотуберкулезных агентов.

Перед введением пациенту соединения, описанные в данном документе, в норме, но не обязательно, будут приготовлены в виде фармацевтических композиций. В одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы II или соединение формулы Ia или фармацевтически приемлемую соль. В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы II или соединение формулы Ia или фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей. Носитель, эксципиент или разбавитель должен быть “приемлемым” в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и неопасным для реципиента.

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

Композиция может быть приготовлена для введения любым удобным путем. Для лечения туберкулеза композиции могут быть 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 стандартной дозы и могут содержать традиционные эксципиенты, такие как связывающие агенты, например сироп, 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 способами, известными в обычной фармацевтической практике. Пероральные жидкие препараты могут быть в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть представлены в виде 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 пищевые масла), например миндальное масло, масляные эфиры, такие как глицерин, пропиленгликоль или этиловый спирт; консерванты, например метил- или пропил-*пара*-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту, и, при желании, традиционные корригенты или красители.

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

Для парентерального введения жидкие стандартные лекарственные формы изготавливают, используя соединение и стерильный носитель, 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 стерилизовано фильтрованием, затем заполнено в подходящий сосуд 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 заполнения в сосуд, и вода может быть удалена под вакуумом. Сухой лиофилизированный порошок затем герметично закупоривают в сосуде, и сопровождающий сосуд воды для инъекций может поставляться для разведения порошка перед использованием. Парентеральные суспензии изготавливают по существу таким же способом, за исключением того, что соединение не растворяют, а суспендируют в носителе, и стерилизацию необязательно осуществляют фильтрованием. Соединение может быть стерилизовано под действием окиси этилена 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% масс., предпочтительно от 10 до 60% масс. активного вещества в зависимости от способа введения. Если композиции содержат дозировочные единицы, то каждая единица будет предпочтительно содержать

от 20 до 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. Предпочтительная дозировка составляет от 0,5 до 2 мг/кг в сутки, и более предпочтительная доза составляет менее 1 мг/кг в сутки.

Соединение формулы II или формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват может представлять собой единственный терапевтический агент в композициях, описанных в данном документе, или может присутствовать в композиции в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Поэтому изобретение предусматривает в дополнительном аспекте комбинацию, содержащую соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

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

Когда соединение формулы II или формулы Ia или его фармацевтически приемлемую соль или сольват используют в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, тогда доза соединения или агента может отличаться от дозы, когда используют только соединение или только агент. Подходящие дозы без труда определяют специалисты в данной области. Будет понятно, что количество соединения, описанного в данном документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, необходимое для применения в лечении, будет варьировать в зависимости от природы состояния, которое лечат, и от возраста и состояния пациента и, в конечном счете, будет на усмотрении лечащего врача или ветеринара.

Комбинации для удобства могут быть представлены для применения в форме фармацевтической композиции. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами и один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей. Индивидуальные компоненты таких комбинаций можно вводить либо последовательно, либо одновременно в отдельных фармацевтических композициях или объединенных фармацевтических композициях любым удобным путем.

Когда введение является последовательным, либо соединение по настоящему изобретению, либо один или более дополнительных терапевтических агентов можно вводить первым. Когда введение является одновременным, комбинацию можно вводить либо в одной и той же фармацевтической композиции, либо в разных фармацевтических композициях. Очевидно, что при объединении в одной и той же композиции соединение и агенты должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и с другими компонентами композиции. При раздельном приготовлении они могут быть предоставлены в удобной композиции таким способом, который известен для таких соединений в данной области.

Способы ингибирования роста бактерий или уничтожения бактерий

Предполагается, что комбинации по изобретению проявляют эффективность против микобактерий и, следовательно, обладают потенциалом уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации микобактерий. Предполагается, что комбинации по изобретению проявляют эффективность против микобактерий, обладающих устойчивостью к антимикобактериальным агентам современного стандарта лечения, и поэтому обладают потенциалом уничтожения микобактерий и/или ингибирования репликации таких “устойчивых” микобактерий. В аспектах изобретения соединения, описанные в данном документе, 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 $< 0,32$ мкМ, и большинство имеют значения MIC от 0,04 до 0,08 мкМ в 96 исследованных изолятах.

В еще одном аспекте изобретения 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 комбинации, описанной в данном документе, тем самым уничтожая микобактерии и/или ингибируя репликацию микобактерий, или включающий введение животному с микобактериальной инфекцией терапевтически эффективного количества комбинации по изобретению, где комбинация содержит соединение формулы II или соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемую соль. В иллюстративном воплощении комбинация является частью фармацевтической композиции, описанной в данном документе. 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 в данном документе. В иллюстративном воплощении микобактерию уничтожают или ее репликацию ингибируют, или микобактериальную инфекцию лечат путем внутривенного введения комбинации, как описано в данном документе. В иллюстративном воплощении микобактерию уничтожают или ее репликацию ингибируют, или микобактериальную инфекцию лечат путем подкожного введения комбинации, как описано в данном документе, где комбинация содержит соединение формулы II или соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемую соль.

В иллюстративных воплощениях микобактерию приводят в контакт с, или микобактериальную инфекцию лечат комбинацией, как описано в данном документе, содержащей первый терапевтический агент, который представляет собой соединение формулы II или соединение формулы Ia или его соль, и возможно содержащей второй, третий, четвертый, пятый и шестой терапевтический агент, в популяции микобактерий, содержащей устойчивую микобактерию с мутацией, придающей устойчивость к любому одному или более возможным вторым, третьим, четвертым, пятым и шестым терапевтическим агентам. В зависимых воплощениях возможным вторым, третьим, четвертым, пятым и шестым терапевтическим агентом или его солью является антимикобактериальный агент, в частности известный антимикобактериальный агент,

более предпочтительно антимикобактериальный агент стандарта лечения.

В еще одном иллюстративном воплощении предложен способ уничтожения и/или ингибирования репликации микобактерий, которые вызывают или ассоциированы с заболеванием у животного, или способ лечения микобактериальной инфекции у животного, включающий приведение микобактерий в контакт с эффективным количеством соединения формулы II или формулы IIa или его солью, с тем чтобы уничтожить и/или предотвратить репликацию микобактерий, или введение животному терапевтически эффективного количества соединения формулы II или формулы IIa или его соли, где микобактерии выбраны 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 gastris*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium hiberniae*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium trivialis*, *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium malmoeense*; *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 cookie*, *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 montefiorensis*, *Mycobacterium murale*, *Mycobacterium nebraskense*, *Mycobacterium saskatchewanense*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium shimoides*, *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 duvalii*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium gilvum*, *Mycobacterium hassiacum*, *Mycobacterium holsaticum*, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium moriokaense*, *Mycobacterium psychrotolerans*, *Mycobacterium pyrenivorans*, *Mycobacterium vanbaalenii*, *Mycobacterium pulveris*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium chlorophenolicum*, *Mycobacterium fluoroanthenvorans*, *Mycobacterium kumamotonense*, *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*; члена комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC); комплекса *Mycobacterium avian-intracellulare* (MAIC) и комплекса (*Mycobacterium avium* MAC).

В зависимых аспектах микобактерией является *Mycobacterium tuberculosis*. В других аспектах микобактерией является *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoeense*, *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 зависимых воплощениях микобактерией является подвида (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 микобактерией является *Mycobacterium intracellulare*. В еще одном зависимом воплощении микобактерией является член комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), комплекса *Mycobacterium avium* (MAC) или комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC). В зависимых воплощениях микобактерией является нетуберкулезный комплекс или клада, включая комплекс *Mycobacterium avium*; клада *Mycobacterium gordonae*; клада *Mycobacterium kansasii*; клада *Mycobacterium chelonae*; клада *Mycobacterium fortuitum*; клада *Mycobacterium parafortuitum*; и клада *Mycobacterium vaccae*.

В иллюстративном воплощении микобактерии в способах, описанных в данном документе, содержат устойчивую микобактерию. В иллюстративном воплощении устойчивой микобактерией является мутация микобактерий, описанных в данном документе.

Способы лечения и/или предупреждения заболевания

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

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения и/или предупреждения заболевания. Данный 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 медицинской терапии человека или ветеринарной терапии, в частности в лечении или профилактике ассоциированного с микобактериями заболевания. В иллюстративном воплощении комбинацией является комбинация, описанная в данном документе.

В другом иллюстративном воплощении животным представляет собой животное, определенное в данном документе. В другом иллюстративном воплощении заболеванием является системное заболевание или кожное заболевание. В другом иллюстративном воплощении заболеванием является респираторное заболевание.

Сокращения

В описании изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов. Сокращения и символы, использованные в данном документе, соответствуют общепринятым сокращениям и

символам, используемым специалистами в химических областях. Использованы следующие сокращения:

AcOH	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусная ангидрид
AIBN	2-2'-азобутиронитрил
Boc	N- <i>трет</i> -бутоксикарбонил
Boc ангидрид	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
B ₂ pin ₂	бис(пинаcolato)дибор дибор, также известный как 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)
Celite®	фильтрующий слой, состоящий из промытого кислотой диатомитового диоксида кремния (торговая марка корпорации Manville Corp., Denver, Colorado)
CTAB	бромид цетилтриметиламмония
DCM	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DME	диметоксиэтан
DCE	дихлорэтан
DMF	диметилформамид
DMSO-d ₆	дейтерированный диметилсульфоксид
DMSO	диметилсульфоксид
ЭРИ	электрораспылительная ионизация
ЭРИ MS	масс-спектрометрия с распылительной ионизацией
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
EtOAc, EA	этилацетат
ч	часы
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
КОAc	ацетат калия
ЖХ/МС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
mCPBA	мета-хлорпербензойная кислота
MeNO ₂	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
PPh ₃	трифенилфосфин
кт или к.т.	комнатная температура
RT	время удерживания
SFC	суперкритическая флюидная хроматография
t-BuOMe	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовое излучение

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение. Эти Примеры не предназначены для ограничения объема изобретения, но дают руководство специалистам по получению и использованию соединений, композиций и способов по изобретению. Несмотря на то, что описаны конкретные воплощения изобретения, специалисту будет понятно, что могут быть произведены различные изменения и модификации. Ссылки на получения, проведенные по аналогии с другими получениями или общим способом получения, могут охватывать вариации рутинных параметров, таких как время, температура, рабочие условия, незначительные изменения количеств реагентов и т.д.

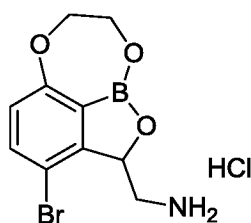
Регистрировали спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР), и химические сдвиги приведены в миллионных долях (δ) по нисходящей от внутреннего стандарта тетраметилсилана (TMS). Сокращения для ЯМР-данных следующие: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, dd = дублет дублетов, dt = дублет триплетов, app = видимый, br = уширенный. Масс-спектры получали с использованием методов электрораспылительной ионизации (ЭРИ). Все

температуры приведены в градусах Цельсия.

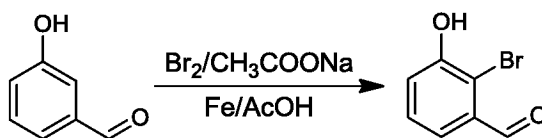
Реакции с участием гидридов металлов, включая гидрид лития, алюмогидрид лития, гидрид ди-изобутилалюминия, гидрид натрия, боргидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия, проводили в атмосфере аргона, если не указано иное.

СИНТЕЗ

Пример 1: 3-бром-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G1-Br)

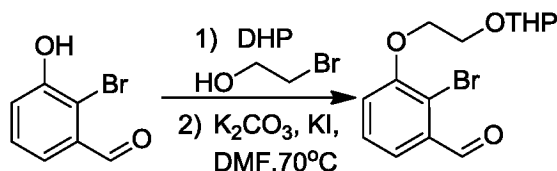


(а) 2-бром-3-гидроксибензальдегид



Суспензию 3-гидроксибензальдегида (5 г, 40 ммоль), порошка железа (172 мг, 3 ммоль) и ацетата натрия (6,72 г, 80 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) нагревали до получения прозрачного раствора и затем охлаждали до комнатной температуры. В эту смесь по каплям добавляли раствор брома (7,2 г, 45 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (10 мл) в течение 15 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем вливали в смесь лед-вода. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток подвергали перекристаллизации из дихлорметана с получением продукта (2,3 г, 28%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.75 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H).

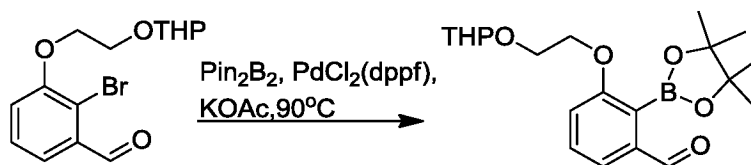
(b) 2-бром-3-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)бензальдегид



Дигидропиран (1,26 г, 15 ммоль) по каплям добавляли при 0°C к 2-бромэтанолю (1,875 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали 30 минут при 0°C и затем 2 ч при кт. В эту смесь добавляли 2-бром-3-гидрокси бензальдегид (2 г, 10 ммоль), затем карбонат калия

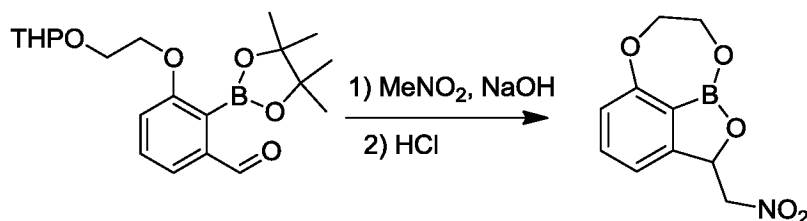
(1,518 г, 11 ммоль), йодид калия (332 мг, 2 ммоль) и сухой DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Раствор охлаждали до кт и разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл). Неорганические соли удаляли фильтрованием, и фильтрат разбавляли гексанами (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл×3) и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя этилацетат и петролейный эфир в качестве элюентов, с получением целевого соединения (3 г, 92%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ) $m/z = 351 [M+23]^+$, Rf=0,7 (PE:EA=3). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10.29 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 6H).

(с) 3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этоксид-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



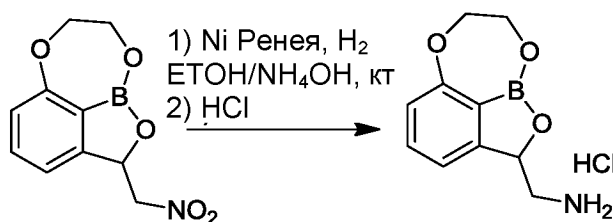
Раствор 2-бром-3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этоксид)-бензальдегида (160 г, 0,49 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (249 г, 0,98 моль), Pd(dppf)Cl₂ (20 г, 24,5 ммоль) и KOAc (144 г, 1,47 моль) в DMF (2,0 л) перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем реакционную смесь обрабатывали водой (4 л) и затем экстрагировали EtOAc (3×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 2:1) с получением целевого соединения в виде желтого масла (88 г, выход 48%). МС (ЭРИ) $m/z = 317 [M+H]^+$, Rf=0,4 (PE:EA=3). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9.88 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.31-7.28 (d, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 6H), 1.29 (m, 12H).

(d) 2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен



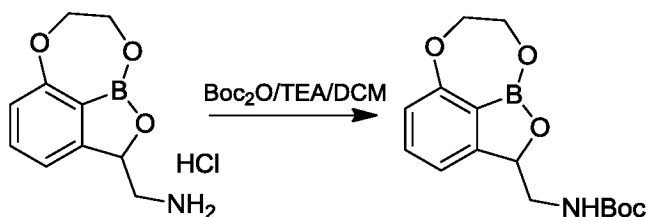
В раствор NaOH (4,8 г, 0,12 моль) в воде (100 мл) добавляли нитрометан (18,3 г, 0,3 моль) при 5-10°C. После перемешивания в течение 15 минут при 5-10°C в реакционную смесь добавляли бромид цетилтриметиламмония (СТАВ) (2,2 г, 6 ммоль) и затем добавляли 3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (45 г, 0,12 моль) при 5-10°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH=1, используя разбавленную соляную кислоту, и перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали с получением целевого соединения (14,5 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.50-7.45 (t, 1H), 7.16-7.13 (d, 1H), 6.91-6.88 (d, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.41-4.14 (m, 3H).

(е) (7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид



Раствор 2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулена (1,5 г, 6,4 ммоль), Ni Ренея (200 мг) и 2М NH_3 в EtOH (5 мл) в этаноле (40 мл) встряхивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч при кт. Смесь фильтровали через слой Celite, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный амин растворяли в EtOH (20 мл) и сразу добавляли насыщенный раствор HCl (газ) в Et_2O (30 мл). Через 1 ч суспензию фильтровали, и полученное твердое вещество промывали смесью ацетонитрил/гексаны (2:1, 2×20 мл) с получением соединения в виде белого твердого вещества (700 мг, 45%). МС (ЭРИ) $m/z = 206/224$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

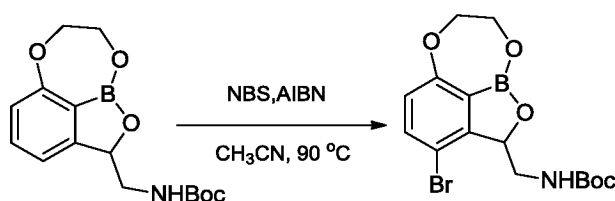
(f) трет-бутил-((7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



В смесь (7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина

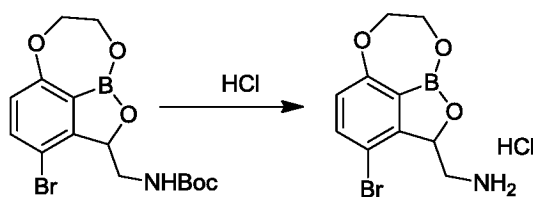
гидрохлорида (700 мг, 2,9 ммоль) и триэтиламина (878,7 мг, 8,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (948 мг, 4,35 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 (15 мл), и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя этилацетат и петролейный эфир в качестве элюентов, с получением целевого продукта (500 мг, 56%). МС (ЭРИ) $m/z = 250$ $[\text{M}-56]^+$.

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



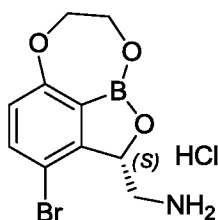
В раствор *трет*-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (0,5 мг, 1,64 ммоль) и NBS (354 мг, 2,0 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли AIBN (27 мг), и эту смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (300 мг, 50%). МС (ЭРИ) $m/z = 328/330$ $[\text{M}-56]^+$.

(h) Указанное в заголовке соединение



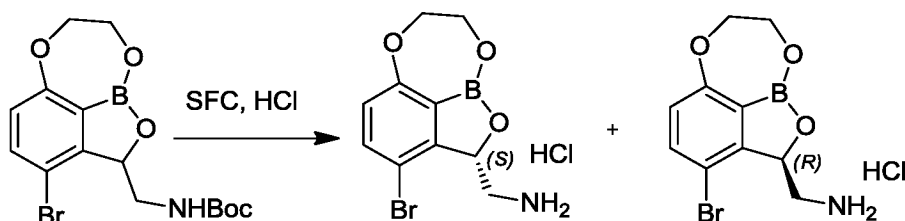
Смесь *трет*-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (0,2 г, 0,522 ммоль) в насыщенном растворе HCl (газ) в Et_2O (10 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч и концентрировали досуха (температура водяной бани $<30^\circ\text{C}$). Остаток растирали с ацетонитрилом (2×5 мл), и белое твердое вещество сушили под глубоким вакуумом с получением продукта (140 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.36 (s, 3H), 7.64-7.61 (d, 1H), 6.93-6.90 (d, 1H), 5.51-5.49 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H). МС (ЭРИ) $m/z = 284/286$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 2: (S)-(3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G2-Br)



Способ А

(а) Указанное в заголовке соединение



Рацемическое соединение *трет*-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат (Пример 1, (g)) разделяли суперкритической флюидной хроматографией (SFC) (хиральная колонка CHIRALCEL *OJ-H*, элюирование MeOH (15%) и CO₂ (85%)), и были получены два хиральных соединения (S)-*трет*-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат (изомер, элюирующийся вторым, RT= 3,8 мин) и (R)-изомер *трет*-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат (изомер, элюирующийся первым, RT=3,3 мин). Каждое из этих хиральных соединений (1,2 г, 3,13 ммоль) в насыщенном растворе HCl (газ) в Et₂O (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали досуха (водяная баня <30°C). Остаток промывали ацетонитрилом (2×5 мл), и белое твердое вещество сушили под глубоким вакуумом с получением продукта (900 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ) m/z = 284/286 [M + H]⁺.

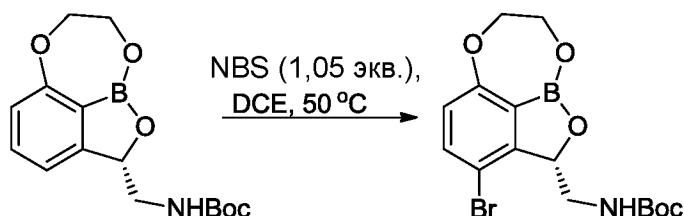
(S)-(3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.40 (s, 3H), 7.63-7.61 (d, 1H), 6.92-6.89 (d, 1H), 5.50-5.48 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H).

(R)-(3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.30 (s, 3H), 7.64-7.61

(d, 1H), 6.93-6.90 (d, 1H), 5.51-5.49 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H).

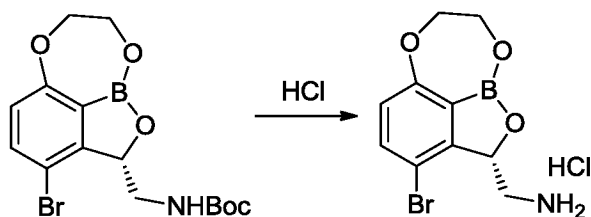
Способ В

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



Смесь (*S*)-трет-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (110,0 г, 360,50 ммоль) (Пример 4, Способ В, (ч)) и NBS (67,4 г, 378,53 ммоль) в DCE (1,1 л) нагревали при 50°C в течение 6 ч. Раствор промывали горячей водой (1 л) три раза, и органический раствор концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта (132,0 г, неочищенный) в виде желтой смолы (использовали на следующей стадии без очистки). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 7.57-7.55 (d, J=8 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85-6.83 (d, J=8 Гц, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.34-4.07 (m, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). ЖХ/МС: [M-55] = 327.8.

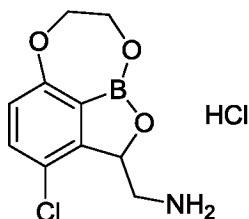
(b) Указанное в заголовке соединение



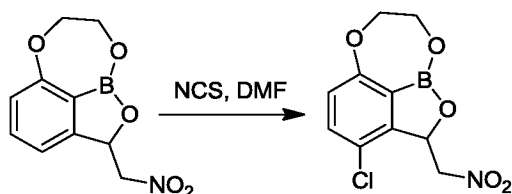
Раствор (*S*)-трет-бутил-((3-бром-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (130,0 г, неочищенный) и конц. HCl (100 мл) в 1,4-диоксане (500 мл) перемешивали при к.т. в течение 8 ч, выпавшее за это время в осадок бесцветное твердое вещество фильтровали и промывали 2-пропанолом (200 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом при 50°C в течение 6 ч с получением гидрохлоридной соли целевого продукта (60,0 г, 51,9% суммарный выход за две стадии) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 8.45 (s, 3H), 7.64-7.62 (d, J=8, 1H), 6.92-6.90 (d, J=8, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.37-4.15 (m, 3H), 3.74-3.50 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H). ¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 161.80, 151.28,

137.57, 118.64, 107.18, 80.04, 73.86, 69.18, 41.88. ЖХ/МС: $[M+1]^+ = 283,9$.

Пример 3: 3-хлор-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G3-Cl)

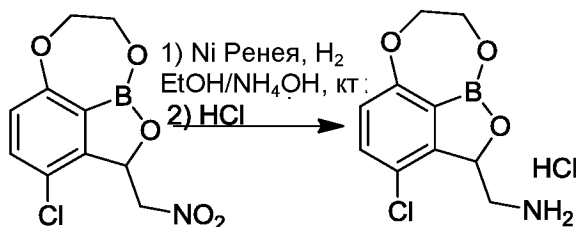


(а) 3-хлор-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен



В раствор 2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулена (29 г, 123,4 ммоль) (Пример 1, (d)) в DMF (250 мл) при 80°C добавляли раствор NCS (16,5 г, 123,4 ммоль) в DMF (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при 80°C. Реакционную смесь вливали в смесь лед-вода и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из смеси петролейный эфир/этилацетат (10:1) с получением 24 г неочищенного продукта. МС (ЭРИ) $m/z = 270$ $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.52-7.49 (d, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.80-4.61 (m, 2H), 4.43-4.17 (m, 3H).

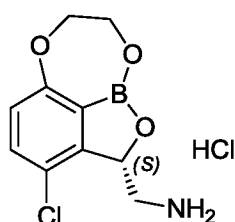
(b) Указанное в заголовке соединение



Раствор 3-хлор-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулена (24 г, 89,22 ммоль), Ni Ренея (4,0 г) и 7М NH_3 в MeOH (20 мл) в метаноле (300 мл) встряхивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч при кт. Смесь фильтровали через слой Celite, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный амин

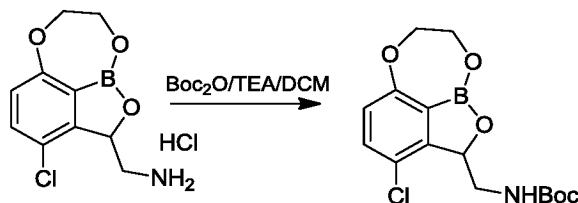
растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли концентрированную HCl (5 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали смесью ацетонитрил/гексаны (2:1, 2×200 мл) с получением целевого продукта (12 г, 50%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8.19 (s, 3H), 7.51-7.48 (d, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 5.56-5.54 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H). МС (ЭРИ) $m/z = 240$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 4-I: (S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G4-Cl)



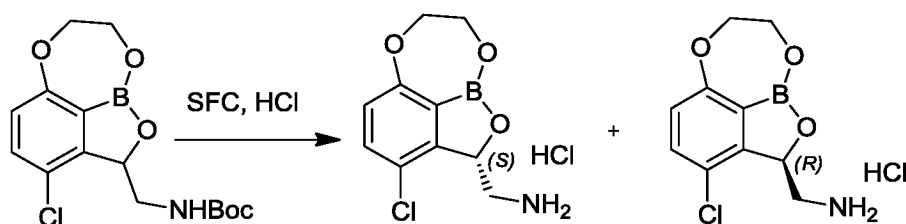
Способ А

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



В смесь (3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорида (8,0 г, 33,7 ммоль) (Пример 3,(b)) и триэтиламина (10,2 г, 101,2 ммоль) в дихлорметане (250 мл) при 0°C добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (11 г, 50,6 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 2 ч при кт. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (150 мл), и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Daisogel 10μ C18 (250 x 50 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA), с получением целевого продукта (4,6 г, 47%). МС (ЭРИ) $m/z = 284$ $[\text{M}-56]^+$.

(b) Указанное в заголовке соединение



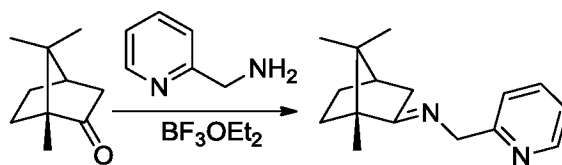
Рацемическое соединение *трет*-бутил-((3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат разделяли посредством SFC (хиральная колонка CHIRALCEL OJ-H), элюировали EtOH (15%) и CO₂ (85%), и получили два хиральных соединения (*S*)-*трет*-бутил-((3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат (изомер, элюирующийся вторым, RT = 2,9 мин) и (*R*)-*трет*-бутил-((3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат (изомер, элюирующийся первым, RT = 2,6 мин). Каждое из этих хиральных соединений (4,6 г, 13,6 ммоль) перемешивали при кт в 80 мл насыщенного раствора HCl (газ) в Et₂O в течение 1 ч и концентрировали досуха (температура водяной бани <30°C). Остаток растирали с ацетонитрилом (2×5 мл), и белое твердое вещество сушили под глубоким вакуумом с получением двух продуктов, (*S*)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорида (1,2 г) и (*R*)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорида (2,3 г) соответственно в виде белых твердых веществ. МС (ЭРИ) $m/z = 240 [M + H]^+$.

(*S*)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.30 (s, 3H), 7.51-7.48 (d, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 5.59-5.57 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H).

G4-Cl-(*R*)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.28 (s, 3H), 7.51-7.48 (d, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 5.58-5.56 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H).

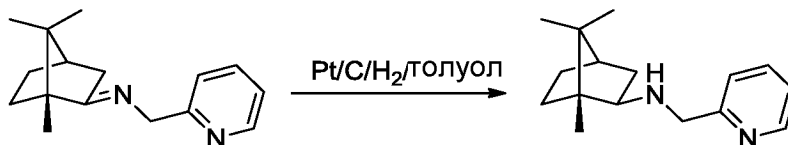
Способ В

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



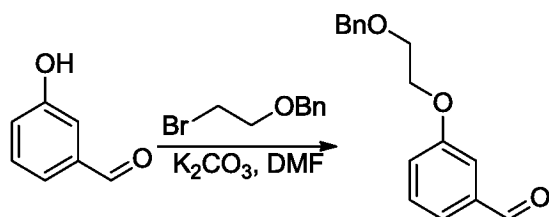
Смесь (+)-камфары (371 г, 2,44 моль), пиридин-2-илметанамина (277 г, 2,56 моль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (17 г, 0,12 моль) в толуоле (3,7 л) загружали в 5-литровую круглодонную колбу, оснащенную ловушкой Дина-Старка, дефлегматором, термометром и входом для азота. Смесь нагревали до образования флегмы с азеотропным удалением воды в течение 20 ч. Смесь охлаждали до 15°C и гасили 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия (2,5 л), органическую фазу отделяли и промывали водой ($1,25 \text{ л} \times 2$), затем смесь концентрировали до 2 л под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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). ЖХ/МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243$.

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



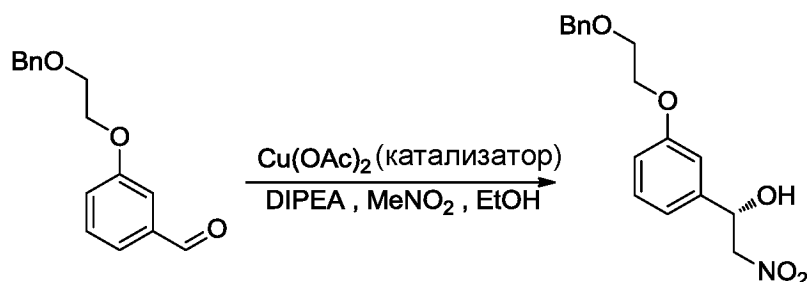
5% Pt/C (40 г) загружали в 5-литровый сосуд для работы под давлением, затем загружали раствор (Z)-1-(пиридин-2-ил)-N-((1R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)метанамина (2,44 моль) в толуоле (2 л). В сосуд нагнетали водород под давлением 100 фунт/кв.дюйм (690 кПа) в течение периода времени 12 ч. Твердое вещество отфильтровывали через Celite[®], и остаток на фильтре промывали толуолом (1 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта (получили 435 г, суммарный выход 73% за две стадии) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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), ЖХ/МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245$.

(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 к.т. в течение 24 ч. В реакционную смесь добавляли воду (15 л) и *трет*-бутил-метилловый эфир (23 л). Органическую фазу отделяли и промывали последовательно 1 н. NaOH (2X15 л) и водой (15 л), а затем концентрировали до минимума. Добавляли этанол (23 л), и раствор концентрировали под вакуумом с получением целевого 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). ЖХ/МС: $[M+Na]^+ = 279$.

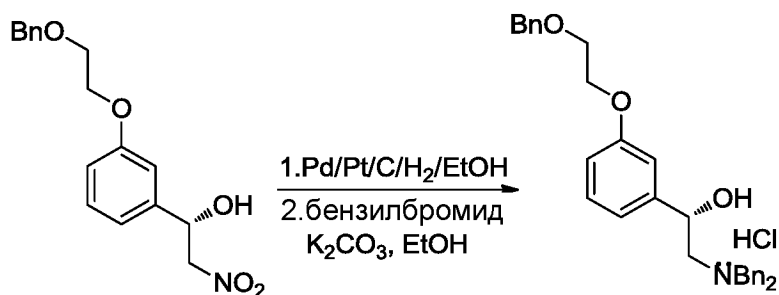
(d) (S)-1-(3-(2-(бензилокси)этокси)фенил)-2-нитроэтанол



Смесь ацетата меди(II) (167 г, 0,92 моль), (1*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(пиридин-2-илметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (269 г, 1,10 моль) в этаноле (19 л) перемешивали при к.т. 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 $-30^\circ C$ до $-40^\circ C$ и затем по каплям добавляли нитрометан (9,9 л, 183,40 моль), поддерживая температуру ниже $-30^\circ C$, после чего добавляли диизопропилэтиламин (285 г, 2,20 моль). Реакционную смесь перемешивали при $-30^\circ C$ 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). Выделенную органическую фазу промывали водой (24 л) и затем концентрировали под вакуумом. Остаток добавляли в смесь петролейный эфир/этилацетат=5:1 (10 л). Затем выпавшее в осадок желтое твердое вещество собирали фильтрованием с

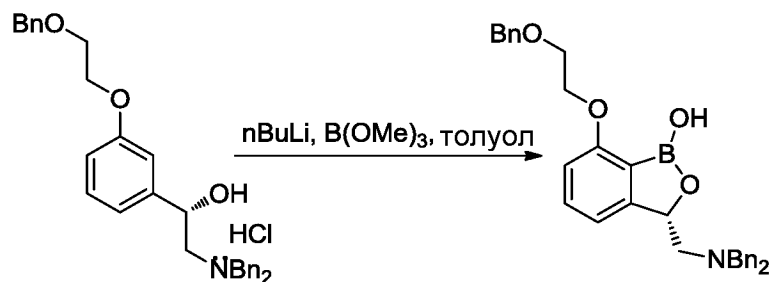
использованием воронки Бюхнера и сушили под вакуумом при 40°C в течение 6 ч с получением целевого продукта (5,00 кг, 86%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 7.38-7.25 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 7.01-6.99 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.90-6.87 (dd, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.09-6.08 (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: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 340$.

(e) (S)-1-(3-(2-(бензилокси)этокси)фенил)-2-(дибензиламино)этанола гидрохлорид

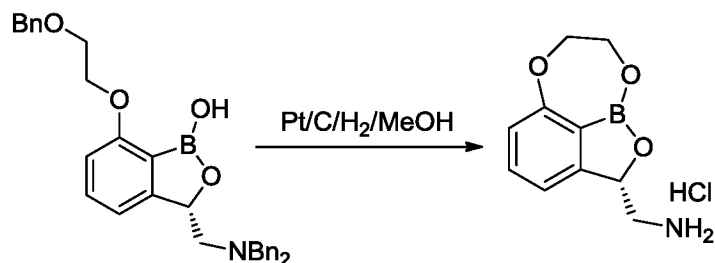


10% Pd/C (800 г) и 10% Pt/C (200 г) загружали в сосуд для работы под давлением, затем загружали раствор (S)-1-(3-(2-(бензилокси)этокси)фенил)-2-нитроэтанола (5,00 кг, 15,76 моль) в этаноле (50 л). В сосуд нагнетали водород под давлением 100 фунт/кв.дюйм (690 кПа) в течение периода времени 12 ч при к.т. Твердое вещество отфильтровывали через Celite®, и остаток на фильтре промывали этанолом (5 л). В фильтрат последовательно добавляли K_2CO_3 (4,80 кг, 34,67 моль) и бензилбромид (5,93 кг, 34,67 моль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. 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 минут 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 еще 30 мин. Продукт фильтровали и промывали 20%-ным водным раствором этанола (1 л) с получением гидрохлоридной соли целевого продукта (5,00 кг, 63% за две стадии) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 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: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468$.

(f) (S)-7-(2-(бензилокси)этокси)-3-((дибензиламино)метил)-

бензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-ол

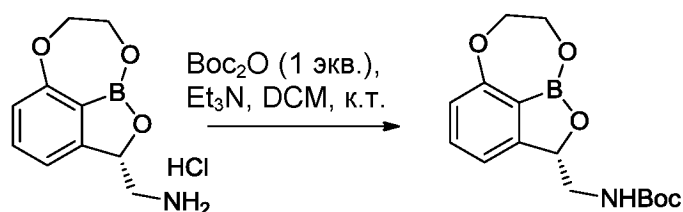
В раствор (*S*)-1-(3-(2-(бензилокси)этоксифенил)-2-(дибензиламино)этанола гидрохлорида (3,85 кг, 7,64 моль) в сухом толуоле (39 л) при -30°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли *n*-BuLi (15,3 л, 38,20 моль) в течение 6 ч. После добавления смесь перемешивали при -30°C в течение еще 1 ч и затем охлаждали до -70°C . По каплям добавляли триметилборат (3,97 кг, 38,20 моль), поддерживая температуру ниже -60°C . После добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 5%-ным водным раствором NaHCO_3 (20 л) и энергично перемешивали в течение 15 минут. Полученную суспензию фильтровали, и фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (20 л x 3) и концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=5:1, с получением целевого продукта (1,80 кг, 48%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494$.

(g) (*S*)-(7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид

10% Pd/C (180 г) загружали в сосуд для работы под давлением, затем загружали раствор (*S*)-7-(2-(бензилокси)этоксифенил)-3-((дибензиламино)метил)-бензо[с][1,2]-оксаборол-1(3Н)-ола (1,80 кг, 3,65 моль) в метаноле (18 л), толуол (3,6 л) и 1 г. HCl (4 л). В сосуд нагнетали водород под давлением 100 фунт/кв.дюйм в течение периода

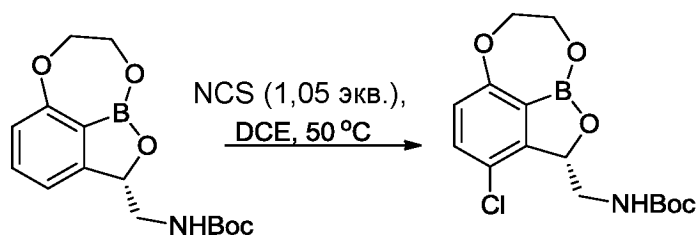
времени 12 ч при 50°C. Твердое вещество отфильтровывали через Celite, и остаток на фильтре промывали метанолом (1 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток обрабатывали 2-пропанолом (3,6 л) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали 2-пропанолом (500 мл) и сушили под вакуумом при 50°C в течение 6 ч с получением целевого продукта (680 г, 77%) в виде бледно-желтого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 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: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206$.

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



В раствор (*S*)-(7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорида (390 г, 1,62 моль) и Et_3N (163,4 г, 4,85 моль) в DCM (4.6 л) по каплям добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (353,0 г, 1,62 моль) в течение 2 ч при к.т. После добавления реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 3 ч. Реакцию гасили 1 н. HCl (4 л), и органическую фазу отделяли, промывали водой (4 л) и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта (460 г, 93%) в виде палево-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 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: $[\text{M}-55] = 250$.

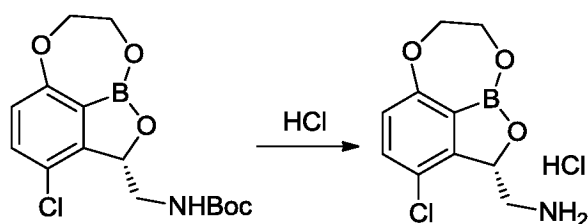
(i) (*S*)-трет-бутил-((3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат



Смесь (*S*)-трет-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-

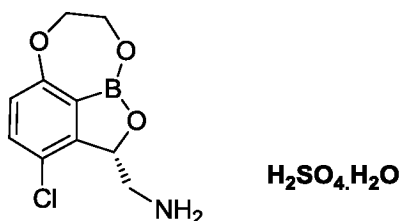
ил)метил)карбамата (315,0 г, 1,03 моль) и NCS (144,5 г, 1,08 моль) в дихлорэтано (3,5 л) нагревали при 50°C в течение 24 ч. Раствор промывали горячей водой (50°C, 4 л x 3), и органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта (400,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 7.44-7.42 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 3H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). ЖХ/МС: [M-55] = 284.

(j) Указанное в заголовке соединение



Раствор (*S*)-*трет*-бутил-((3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (400,0 г, неочищенный) и конц. HCl (500 мл) в 1,4-диоксане (2 л) перемешивали при к.т. в течение 8 ч, выпавшее за это время в осадок бесцветное твердое вещество собирали и промывали 2-пропанолом (200 мл). Твердое вещество подвергали перекристаллизации из H₂O и диоксана (400 мл/2000 мл) с получением гидрохлоридной соли целевого продукта (110,0 г, 39% за две стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 8.48-8.35 (br, 3H), 7.52-7.50 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.00-6.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H). ¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 161.22, 149.15, 134.61, 119.35, 118.31, 79.14, 73.92, 69.22, 41.88. ЖХ/МС: [M+H]⁺ = 240.

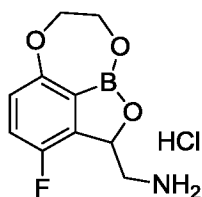
Пример 4-II: (S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина дигидросульфат•H₂O (G4-Cl)



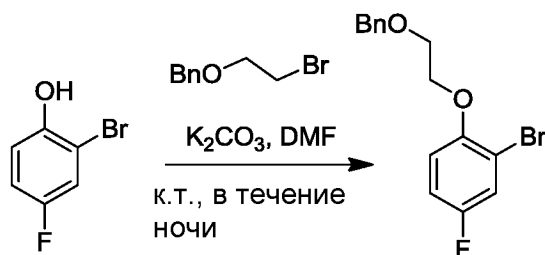
Смесь (*S*)-*трет*-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (13,25 кг) и NCS (8,75 кг) в дихлорэтано (132,5 л) нагревали при 70°C до завершения реакции по результатам ВЭЖХ. Смесь концентрировали при

пониженном давлении, охлаждали до 25°C и добавляли ацетон (106 л). Суспензию фильтровали, промывая ацетоном (26,5 л). Мокрый остаток на фильтре суспендировали в воде (13,25 л) и 1,4-диоксане (66,25 л), нагревали до 50°C в течение 20-30 минут, охлаждали до 15°C, фильтровали, и остаток на фильтре промывали 1,4-диоксаном (26,5 л). Мокрый остаток на фильтре растворяли в метаноле (68,9 л), фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (66,25 л), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (78,7 л), изопропанол (8,7 л) и серную кислоту (4,6 л), смесь нагревали до 50°C и перемешивали до содержания сульфата 24,32-29,72%. Смесь охлаждали до 25°C, перемешивали в течение 1 часа, фильтровали, и остаток на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (17,5 л) и сушили с получением целевого продукта (42%).

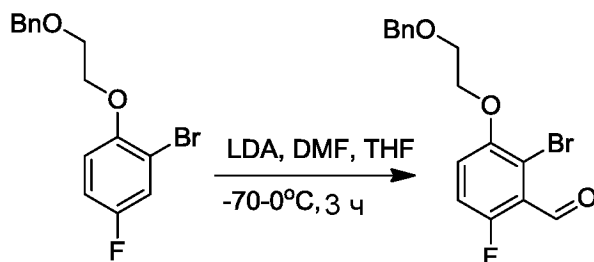
Пример 5: (3-фтор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G5-F)



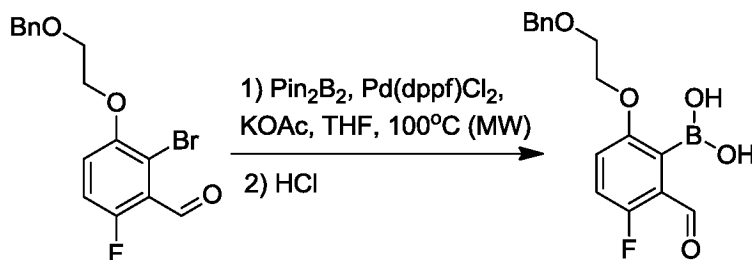
(а) 1-(2-(бензилокси)этокси)-2-бром-4-фторбензол



Раствор 2-бром-4-фторфенола (1,91 г, 10 ммоль), ((2-бромэтокси)метил)бензола (2,6 г, 12 ммоль) и K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль) в 40 мл DMF перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем смесь вливали в 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (200 мл), промывали водой (200 мл) и рассолом (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролевым эфиром (1:5), с получением продукта (3,1 г, 95%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7.55 (dd, 1H), 7.36-7.15 (m, 7H), 4.60 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H).

(b) 3-(2-(бензилокси)этоксид)-2-бром-6-фторбензальдегид

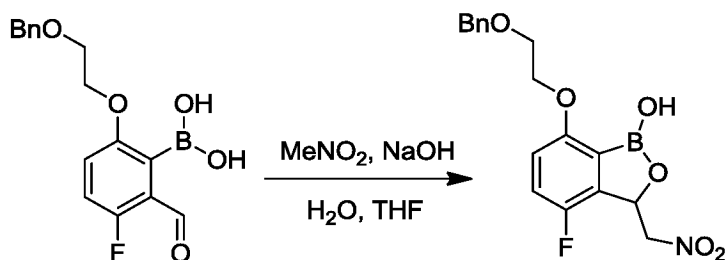
Раствор 1-(2-(бензилокси)этоксид)-2-бром-4-фторбензола (1,6 г, 4,9 ммоль) в 30 мл THF охлаждали до -70°C и по каплям добавляли LDA (2,0М в THF, 3,5 мл, 7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при низкой температуре, после чего добавляли раствор DMF (1,1 г, 15 ммоль) в THF (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем оставляли нагреваться до 0°C . Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:3), с получением продукта (1,2 г, 69%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 7.48-7.27 (m, 7H), 4.60 (s, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H).

(с) 6-(2-(бензилокси)этоксид)-3-фтор-2-формилфенилбороновая кислота

Раствор 3-(2-(бензилокси)этоксид)-2-бром-6-фторбензальдегида (1 г, 2,8 ммоль), Pin_2B_2 (1 г, 4 ммоль), KOAc (0,56 г, 6 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (0,05 г) в 30 мл THF дегазировали с использованием N_2 шесть раз. Затем смесь нагревали при 100°C (под действием микроволнового излучения) в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:5). Фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (20мл) и 6 н. HCl (4 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После экстрагирования

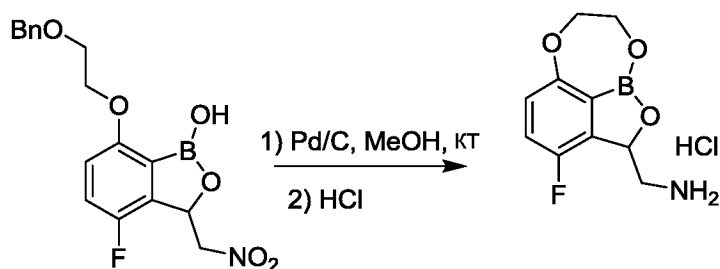
этилацетатом (20 мл x 3) объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0,5 г, 56%). Его напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: 336,0 $[M+H_2O]^+$.

(d) 7-(2-(бензилокси)этоксид)-4-фтор-3-(нитрометил)-бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол



В перемешиваемый раствор 6-(2-(бензилокси)этоксид)-3-фтор-2-формилфенилбороновой кислоты (0,5 г, 1,6 ммоль) и CH_3NO_2 (0,2 г, 3,5 ммоль) в 10 мл THF добавляли раствор NaOH (0,028 г, 0,7 ммоль) в 3 мл воды при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и подкисляли конц. HCl до pH=1 при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл), и органический слой промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролевым эфиром (1:10), с получением неочищенного продукта (0,5 г, 88%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: 379,0 $[M+H_2O]^+$.

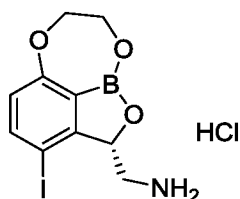
(e) Указанное в заголовке соединение



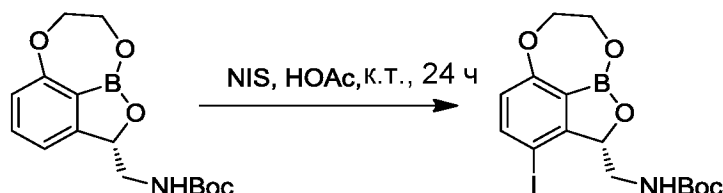
Раствор 7-(2-(бензилокси)этоксид)-4-фтор-3-(нитрометил)-бензо[с][1,2]-оксаборол-1(3H)-ола (0,5 г, 1,4 ммоль) и Pd/C (10%, 0,1 г) в 20 мл метанола гидрировали под давлением 1 атм H_2 при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем его фильтровали через слой Celite, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ,

используя колонку Daisogel 10 μ C18 (250 x 50 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (5 мл) и добавляли 2 н. HCl (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,035 г, 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: 223,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.22 (brs, 3H), 7.33 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 5.68 (d, 1H), 4.69 (brs, 1H), 4.37-4.23 (m, 3H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.03 (t, 1H).

Пример 6: (S)-(3-йод-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G6-I)

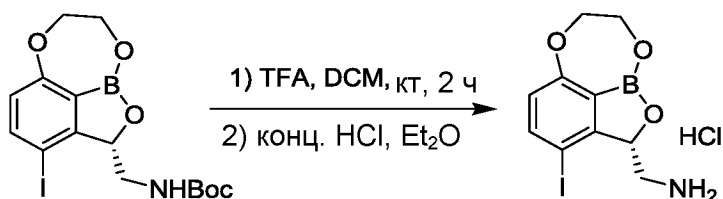


(a) (S)-трет-бутил-((3-йод-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



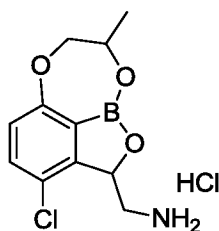
Раствор (S)-трет-бутил-((7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (300 мг, 0,98 ммоль) (Пример 4, Способ В, (h)) и NIS (265 мг, 1,18 ммоль) в 6 мл AcOH перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Daisogel 10 μ C18 (250 x 50 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA), с получением продукта (200 мг, 47%) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС: 432 [M+H]⁺.

(b) Указанное в заголовке соединение

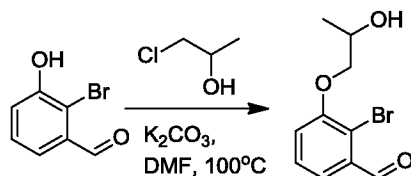


Раствор (*S*)-*трет*-бутил-((3-йод-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо-*[cd]*азулен-2-ил)метил)карбамата (140 мг, 0,32 ммоль) и TFA (0,5 мл) в 5 мл DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (5 мл) и добавляли 2 н. HCl в воде (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: 332,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.47 (brs, 3H), 7.80 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.72-4.53 (m, 1H), 4.49-4.08 (m, 3H), 3.78-3.5_l (m, 1H), 3.06-2.78 (m, 1H).

Пример 7: (3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо-*[cd]*азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G7-Cl**)**

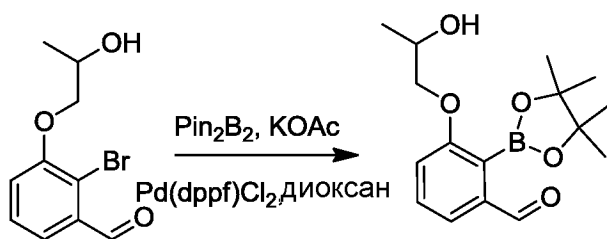


(а) 2-бром-3-(2-гидроксипропокси)бензальдегид



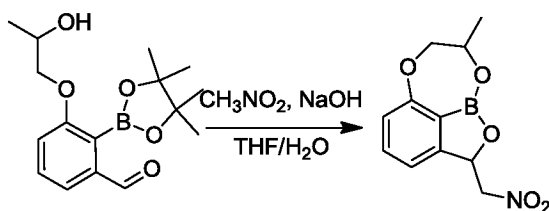
Раствор 2-бром-3-гидроксибензальдегида (6,0 г, 29,85 ммоль), 1-хлорпропан-2-ола (8,46 г, 89,55 ммоль) и K₂CO₃ (8,24 г, 59,7 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (4 л) и затем экстрагировали EtOAc (3x1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 2:1) с получением целевого неочищенного соединения (8,77 г). МС (ЭРИ) *m/z* = 259/261 [M+H]⁺.

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



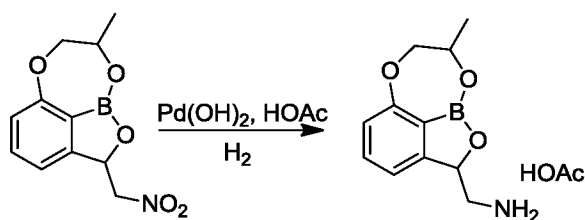
Раствор 2-бром-3-(2-гидроксипропокси)бензальдегида (8,77 г, 34 ммоль) 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (17,27 г, 68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (2,49 г, 3,4 ммоль) и KOAc (9,99 г, 102 ммоль) в диоксане (200 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:1) с получением целевого неочищенного соединения (6 г). МС (ЭРИ) m/z = 307 [M + H]⁺.

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



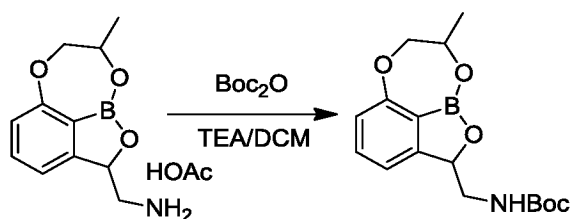
В раствор NaOH (261,4 мг, 6,54 ммоль) в воде (8 мл) добавляли нитрометан (1,2 г, 19,6 ммоль) при 5-10°C. После перемешивания в течение 15 минут при 5-10°C в реакционную смесь добавляли СТАВ (0,19 г, 0,52 ммоль) и затем добавляли 3-(2-гидроксипропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (2,0 г, 6,54 ммоль) при 5-10°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH=1, используя разбавленную соляной кислоту, и перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали с получением целевого соединения (541 мг, 33%).

(d) (8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина ацетат



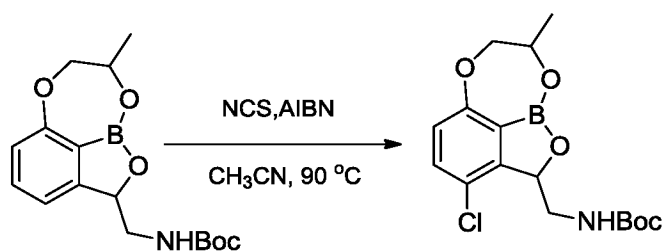
Раствор 8-метил-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулена (541 мг, 2,173 ммоль) и гидроксида палладия (300 мг) в уксусной кислоте (10 мл) встряхивали в атмосфере H_2 в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой Celite, и фильтрат концентрировали в вакууме 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



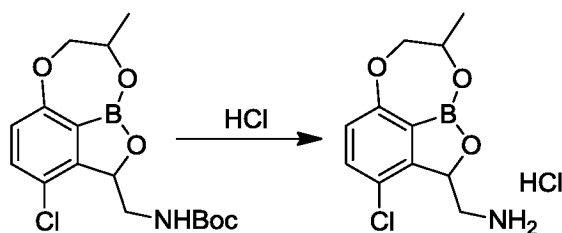
В смесь неочищенного соединения (8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина ацетата (3,0 г, 10,75 ммоль) и триэтиламина (6,5 г, 64,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,5 г, 16,13 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным $NaHCO_3$ (15 мл), и полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3x80 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Daisogel 10 μ C18 (250 x 50 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05%TFA), с получением продукта (700 мг). МС (ЭРИ) $m/z = 264$ [$M-56$] $^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): 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).

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



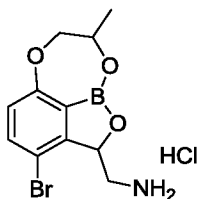
В раствор *трет*-бутил-((8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (300 мг, 0,94 ммоль) и 1-хлорпирролидин-2,5-диона (151,4 мг, 1,13 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (15,4 мг, 0,094 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь затем концентрировали под глубоким вакуумом, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini[®] 5μ C18 (150 x 21,2 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA), с получением целевого продукта (150 мг, 45%). МС (ЭРИ) m/z = 298 [M - 56]⁺.

(g) Указанное в заголовке соединение

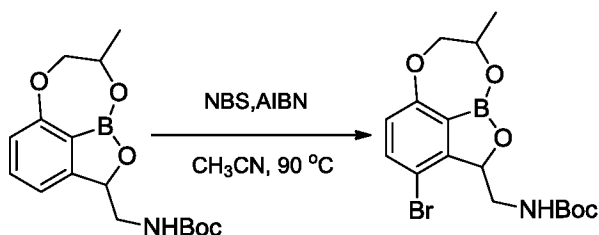


трет-Бутил-((3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат (150 мг, 0,425 ммоль) в Et₂O/HCl и Et₂O (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха (водяная баня <30°C). Остаток промывали ацетонитрилом (2x5 мл), и белое твердое вещество сушили в глубоком вакууме с получением продукта (120 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.28 (s, 3H), 7.51-7.48 (d, 1H), 7.02-6.99 (d, 1H), 5.58-5.56 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.33-4.17 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H). МС (ЭРИ) m/z = 254 [M + H]⁺.

Пример 8: (3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G8-Br)

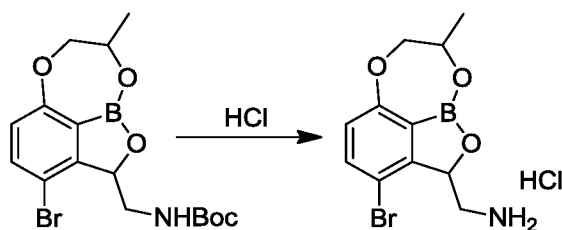


(а) *трет*-бутил-((3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат



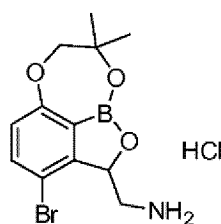
В раствор *трет*-бутил-((8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (180 мг, 0,564 ммоль) (Пример 5, (е)) и 1-бромпирролидин-2,5-диона (120 мг, 0,677 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил (9,2 мг, 0,056 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь затем концентрировали в глубоком вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini[®] 5 μ C18 (150 x 21,2 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA), с получением продукта (60 мг). МС (ЭРИ) $m/z = 342/344$ [$\text{M} - 56$]⁺.

(b) Указанное в заголовке соединение

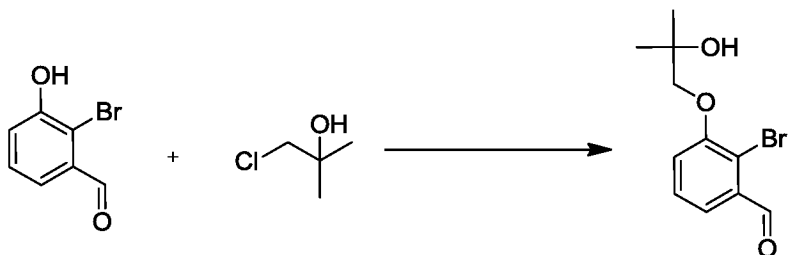


трет-Бутил-((3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат (60 мг, 0,15 ммоль) в насыщенном растворе HCl (газ) в Et_2O (10 мл) перемешивали при кт в течение 2 ч и концентрировали досуха (температура водяной бани <30°C). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini[®] 5 μ C18 (150 x 21,2 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA), с получением продукта (20 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (br, 3H), 7.65 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.29-1.21 (d, 3H). МС (ЭРИ) $m/z = 298/300$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

Пример 9: (3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G9-Br)

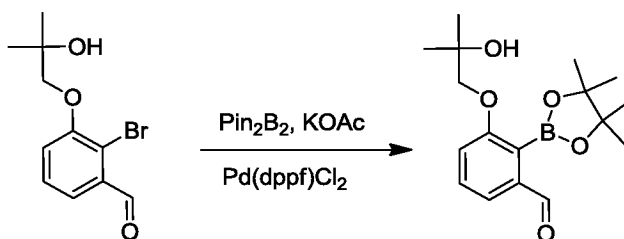


(а) 2-бром-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегид



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 часов. 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 хроматографией на силикегеле, 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).

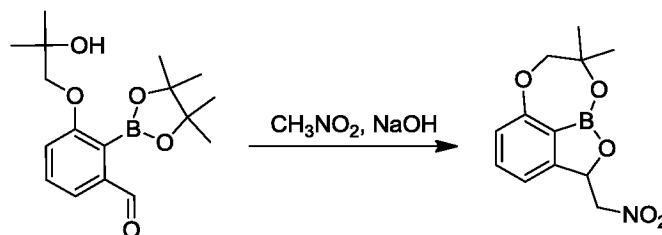
(b) 3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



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 дегазировали N_2 шесть раз. Затем реакционную смесь перемешивали при 99°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, затем упаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали

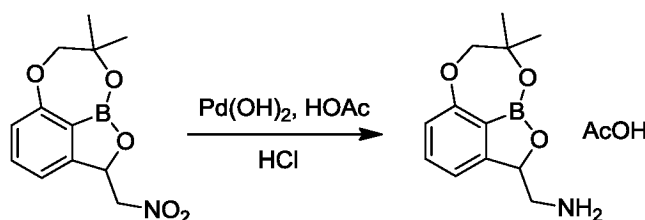
хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат и петролейный эфир (1:5), с получением указанного в заголовке соединения (10 г, неочищенный), содержащего де-Вг побочный продукт (использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки).

(с) 8,8-диметил-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2Н-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-диоксaborолан-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 часов. Затем реакционную смесь подкисляли конц. HCl до pH=1 при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали водой (30 мл), затем рассолом (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:10), с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 36,5%) в виде бесцветного масла.

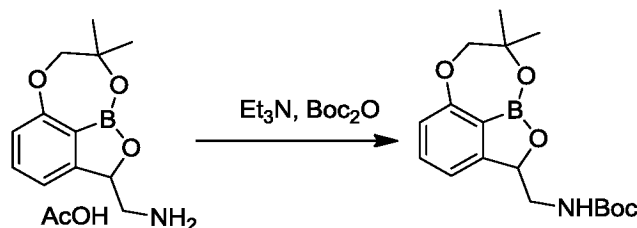
(d) (8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метанамина ацетат



Раствор 8,8-диметил-2-(нитрометил)-7,8-дигидро-2Н-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 при 1 атм H_2 при кт в течение 16 часов. Затем смесь фильтровали, и растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, неочищенный) в виде масла (соль ацетат).

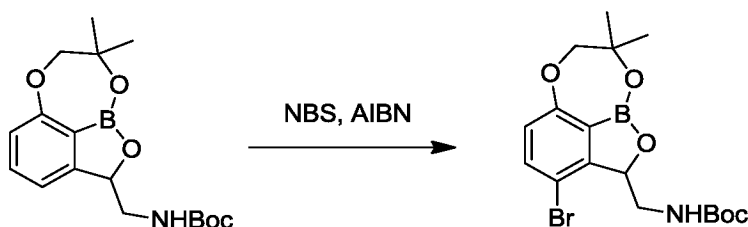
ЖХ/МС: 234,1 $[M+H]^+$.

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



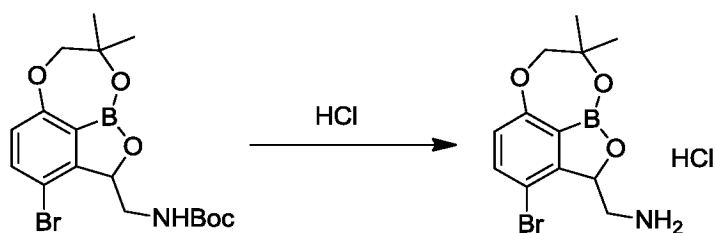
В перемешиваемый раствор (8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина ацетата (0,7 г, 2,39 ммоль) в 70 мл CH_2Cl_2 , охлажденного до $0^\circ C$, добавляли Et_3N (0,61 г, 6,0 ммоль). Затем одной порцией добавляли Boc_2O (0,98 г, 4,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь промывали 0,3 н. HCl (30 мл), водой (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при $40^\circ C$ при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией 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 $[M+H-100]^+$.

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



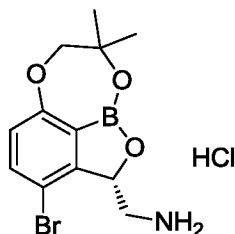
Раствор *трет*-бутил-((8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метил)карбамата (232 г, 0,70 ммоль), NBS (143 мг, 0,80 ммоль) и AIBN (20 мг) в 30 мл ацетонитрила перемешивали при температуре дефлегмации в течение 1 часа. Растворитель выпаривали при $40^\circ C$ при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией 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 $[M+H-100]^+$.

(g) Указанное в заголовке соединение

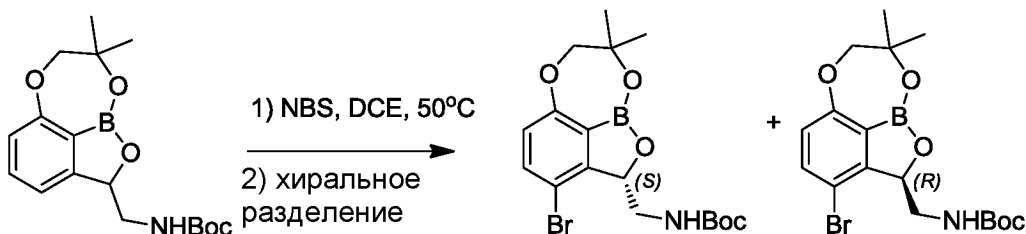


Раствор *трет*-бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (260 мг, 0,63 ммоль) в насыщенном растворе HCl в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini® 5 μ C18 (150 x 21,2 мм), элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA) и обрабатывая 0,1 мл концентрированной HCl, с получением целевого продукта (20 мг, 9,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: 311,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.63 (d, 1H, J=8), 6.95 (d, 1H, J=8), 5.52~5.45 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, J=12), 4.17 (d, 1H, J=16), 4.09~3.85 (m, 1H), 3.13~2.98 (m, 1H), 1.37~1.30 (m, 6H).

Пример 10: (*S*)-(3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G10-Br**):**



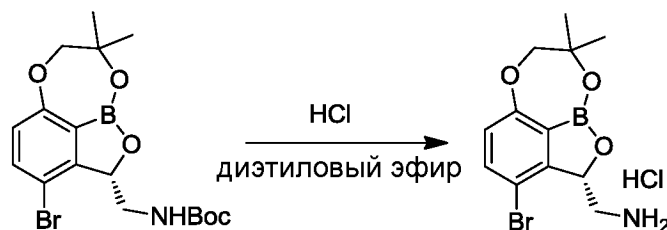
(а) (*S*)-трет-бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат



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) (Пример 9, (е)) и NBS (3,2 г, 18,2 ммоль) в 100 мл дихлорэтана перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:10), с получением

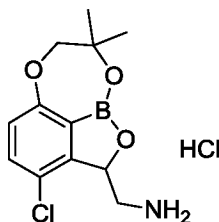
указанного в заголовке соединения (5,9 г, 86,5%) в виде масла. Рацемическое соединение разделяли посредством SFC (хиральная колонка CHIRALPAK AD-H, элюирование EtOH (20%) и CO₂ (80%)) с получением 2,2 г (S)-изомера (изомер, элюирующийся первым, RT = 3,0 мин) и 2,2 г (R)-изомера (изомер, элюирующийся вторым, RT = 4,1 мин). ЖХ/МС: 312,0/314,0 [M+H-100]⁺.

(b) Указанное в заголовке соединение

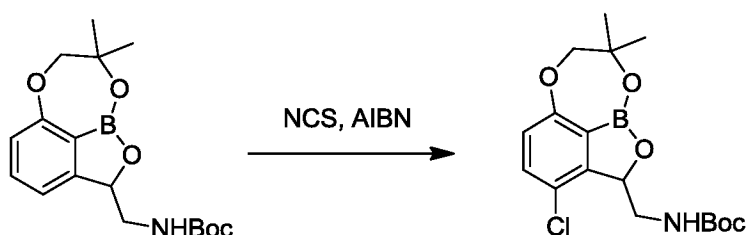


Сухой газ HCl барботировали через раствор (S)-*трет*-бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (2,2 г, 5,34 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов, и смесь затем перемешивали в течение 18 часов. Раствор фильтровали, и остаток на фильтре сушили в вакууме с получением (S)-изомера (1,4 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: 311,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.23 (brs, 3H), 7.64 (d, 1H, J=8), 6.96 (d, 1H, J=8), 5.48~5.46 (m, 1H), 4.43~4.40 (m, 1H), 4.21~4.10 (m, 1H), 3.75~3.55 (m, 1H), 3.05~2.95 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H). Аналогично, в результате обработки кислотой (R)-*трет*-бутил-((3-бром-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата получили соответствующий (R)-изомер в виде белого твердого вещества (1,4 г, 76%). ЖХ/МС: 312,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.29 (brs, 3H), 7.65 (d, 1H, J=8), 6.96 (d, 1H, J=8), 5.48~5.46 (m, 1H), 4.42~4.39 (m, 1H), 4.22~4.10 (m, 1H), 3.75~3.50 (m, 1H), 3.03~2.93 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H).

Пример 11: (3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G11-Cl)

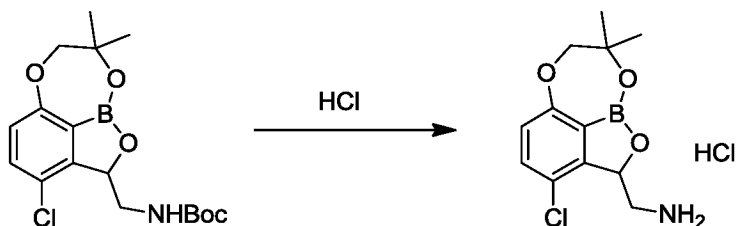


(a) *трет*-бутил-((3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат



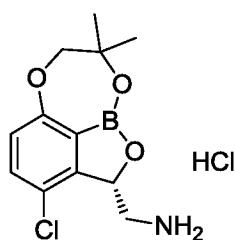
Раствор *трет*-бутил-((8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9a-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (519 мг, 1,56 ммоль) (Пример 9, (е)), NCS (250 мг, 1,87 ммоль) и AIBN (30 мг) в 50 мл ацетонитрила перемешивали при температуре дефлегмации в течение 1 часа. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:5), с получением целевого продукта (300 мг, 52,4%, содержащего 6-Cl изомер) в виде твердого вещества. ЖХ/МС: 268,1 [M+H-100]⁺.

(b) Указанное в заголовке соединение

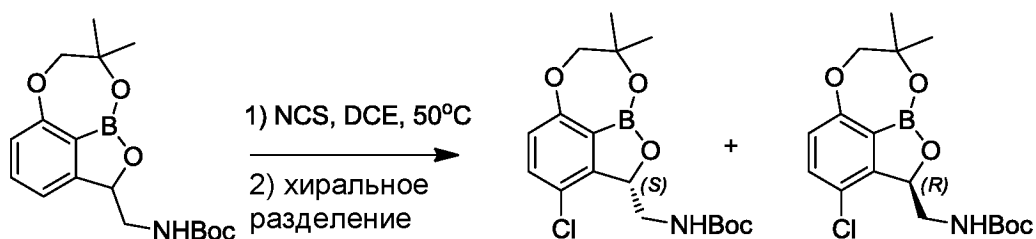


Раствор *трет*-бутил-((3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9a-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (300 мг, 0,82 ммоль) в насыщенном растворе HCl в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini[®] 5μ C18 (150 x 21,2 мм), элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA), затем обрабатывали 0,1 мл конц. HCl с получением целевого продукта (94 мг, 37,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: 268,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.40 (brs, 3H), 7.52 (d, 1H, J=8), 7.02 (d, 1H, J=8), 5.60~5.58 (m, 1H), 4.42~4.38 (m, 1H), 4.23~4.07 (m, 1H), 3.67~3.57 (m, 1H), 3.02~2.92 (m, 1H), 1.36~1.27 (m, 6H).

Пример 12: (*S*)-(3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9a-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метанамина гидрохлорид (G12-Cl)

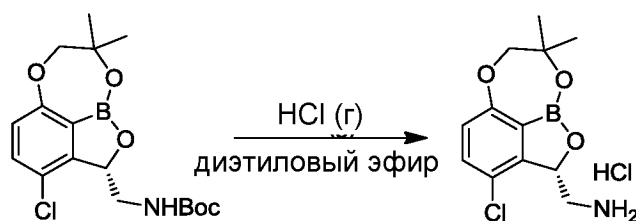


(a) *(S)*-*трет*-бутил-((3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамат



Раствор *трет*-бутил-((8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (4,1 г, 12,3 ммоль) (Пример 9, (е)) и NCS (1,73 г, 13 ммоль) в 100 мл дихлорэтана перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:10), с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 58%) в виде масла. Рацемическое соединение разделяли посредством SFC (хиральная колонка CHIRALPAK AD-H, элюирование EtOH (20%) и CO₂ (80%)) с получением 1,2 г (*S*)-изомера (изомер, элюирующийся первым, RT = 2,6 мин) и 1,2 г (*R*)-изомера (изомер, элюирующийся вторым, RT = 3,5 мин). ЖХ/МС: 268,0 [M+H-100]⁺.

(b) Указанное в заголовке соединение

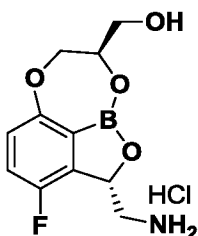


Сухой HCl барботировали через раствор (*S*)-*трет*-бутил-((3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата (1,2 г, 3,27 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов, и смесь затем перемешивали в течение 18 часов. Растворитель фильтровали, и остаток на фильтре сушили в вакууме с получением (*S*)-изомера (0,8 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: 268 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (brs, 3H),

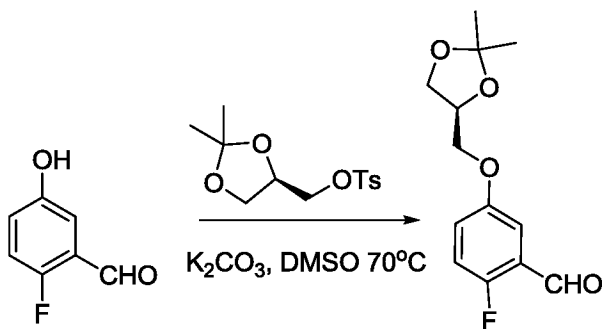
7.52 (d, 1H, J=8), 7.02 (d, 1H, J=8), 5.58~5.56 (m, 1H), 4.42~4.39 (m, 1H), 4.22~4.07 (m, 1H), 3.67~3.53 (m, 1H), 3.03~2.95 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H).

Аналогично, в результате обработки кислотой (R)-*трет*-бутил-((3-хлор-8,8-диметил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-2-ил)метил)карбамата получили соответствующий (R)-изомер (G25-Cl(R)) в виде белого твердого вещества (1,2 г, 80%). ЖХ/МС: 268 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.33 (bs, 3H), 7.52 (d, 1H, J=8), 7.02 (d, 1H, J=8), 5.58 (m, 1H), 4.42~4.39 (m, 1H), 4.21~4.07 (m, 1H), 3.67~3.54 (m, 1H), 3.03~2.95 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H).

Пример 13: ((2*S*,8*R*)-2-(аминометил)-3-фтор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[*cd*]азулен-8-ил)метанола гидрохлорид (C15-F)

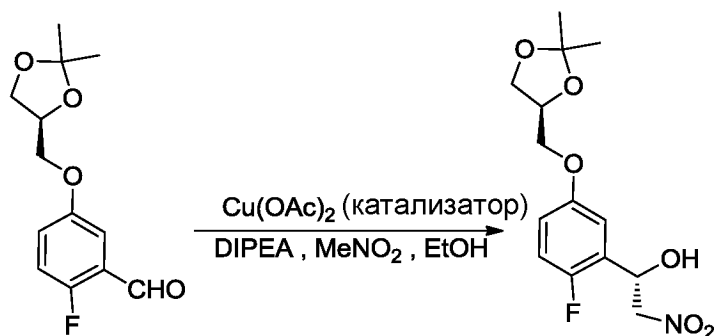


(a) (*S*)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторбензальдегид



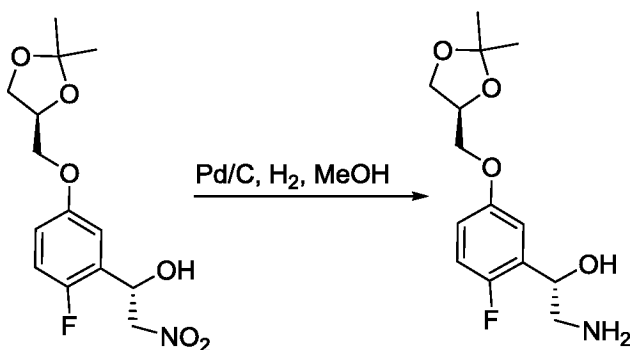
Раствор 2-фтор-5-гидроксибензальдегида (1,9 г, 13,6 ммоль), (*R*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (4,3 г, 15 ммоль) и K₂CO₃ (2,37 г, 17,2 ммоль) в 40 мл DMSO перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем смесь вливали в 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (200 мл), промывали водой (200 мл) и рассолом (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при 40°C при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:5), с получением продукта (2,9 г, 84%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: 255,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 10.30 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.18-3.85 (m, 4H), 1.45-1.40 (d, 6H).

(b) (*S*)-1-(5-(((*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторфенил)-2-нитроэтанол



Смесь ацетата меди(II) (0,2 г, 1,1 ммоль), (1*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(пиридин-2-илметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (0,3 г, 1,23 ммоль) (Пример 4, Способ В, (b)) в этаноле (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем добавляли раствор (*S*)-5-(((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторбенальдегида (2,9 г, 11,4 ммоль) в этаноле (50 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры от -35°C до -40°C и затем по каплям добавляли нитрометан (7 г, 115 ммоль), поддерживая температуру ниже -35°C, после чего добавляли диизопропилэтиламин (0,32 г, 2,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -35°C в течение 24 ч и затем гасили трифторуксусной кислотой (0,29 г, 2,5 ммоль). В полученный раствор добавляли EtOAc (200 мл). Выделенную органическую фазу промывали водой (200 мл) и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:10), с получением продукта (3,3 г, 92%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: 316,1 [M+H]⁺.

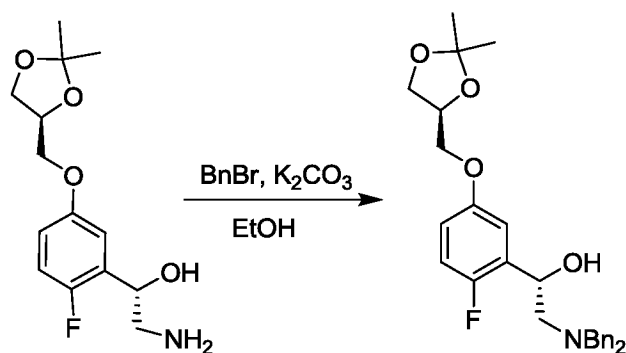
(c) (*S*)-2-амино-1-(5-(((*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторфенил)этанол



Раствор (*S*)-1-(5-(((*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторфенил)-2-нитроэтанол (3,2 г, 10,2 ммоль) и Pd/C (10%, 0,5 г) в 70 мл метанола гидрировали под

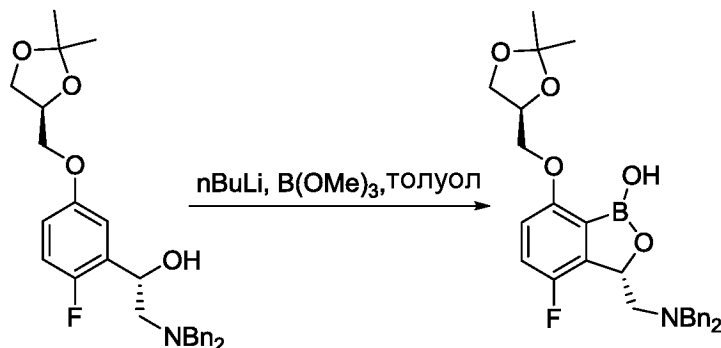
давлением H_2 1 атм при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем его фильтровали через слой Celite, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2,9 г, 100%) в виде бесцветного масла. Его напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: 286,2 $[M+H]^+$.

(d) (S)-2-(дибензиламино)-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторфенил)этанол



В перемешиваемый раствор (S)-2-амино-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторфенил)этанола (2,9 г, 10,2 ммоль) в 50 мл EtOH добавляли K_2CO_3 (2,8 г, 20,3 ммоль) и BnBr (3,6 г, 21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:10), с получением продукта (3,8 г, 80%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: 466,2 $[M+H]^+$

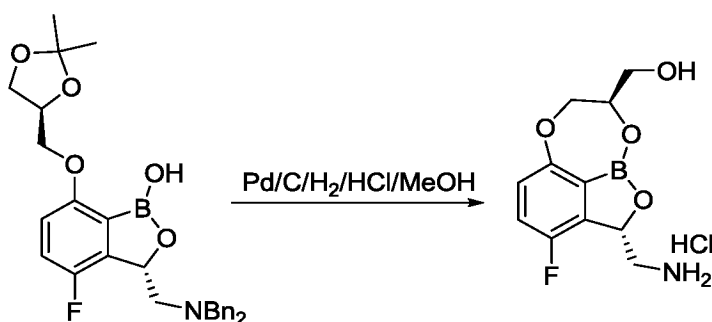
(e) (S)-3-((дибензиламино)метил)-7-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-фторбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-ол



В раствор (S)-2-(дибензиламино)-1-(5-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-фторфенил)этанола (3,3 г, 7,1 ммоль) в сухом толуоле (40 мл) при $-30^\circ C$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 20 мл, 50 ммоль) в течение

30 минут. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение еще 2 ч и затем охлаждали до -70°C; по каплям добавляли триметилборат (5,2 г, 50 моль), поддерживая температуру ниже -50°C. После добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до -40°C в течение 3 ч и затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 5%-ным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и энергично перемешивали в течение 15 минут. Полученную суспензию фильтровали, и фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (20 мл x 3) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (3 г, 86%) в виде желтого масла. ЖХ/МС: 492,2 [M+1]⁺.

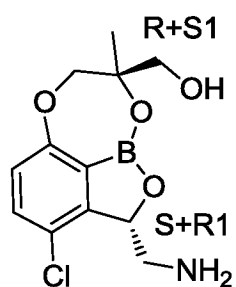
(f) Указанное в заголовке соединение



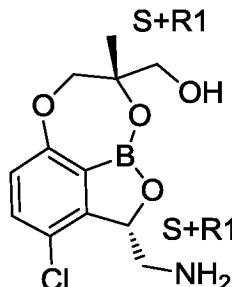
Раствор (S)-3-((дибензиламино)метил)-7-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-фторбензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ола (3 г, 6,1 ммоль) и Pd/C (10%, 0,7 г) в 50 мл метанола с 2 мл конц. HCl гидрировали при 1 атм H₂ при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем его фильтровали через слой Celite, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Daisogel 10μ C18 (250 x 50 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (30 мл) и насыщенном растворе HCl (г) в диэтиловом эфире (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: 254,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7.20-7.16 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.19-3.14 (m, 1H).

Пример 14: ((2S, 8R или 2R, 8S)-2-(аминометил)-3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол (C16-Cl)

Пример 15: ((2S, 8S или 2R, 8R)-2-(аминометил)-3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол (G17-Cl)

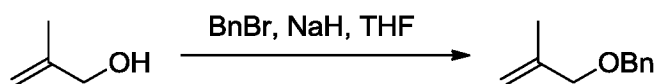


Пример 14



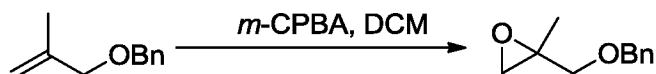
Пример 15

(а) ((2-метилаллилокси)метил)бензол



Раствор метилаллиспирта (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 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток дистиллировали с получением целевого 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).

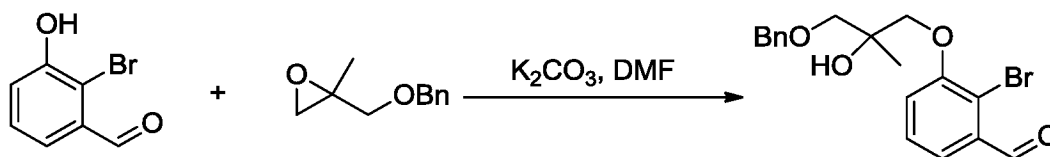
(2-(бензилоксиметил)-2-метилоксиран



((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 хроматографией 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).

3-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-бромбензальдегид



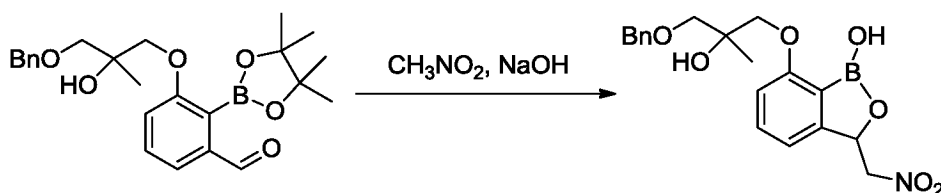
В раствор (2-(бензилоксиметил)-2-метилоксирана (26 г, 145,9 ммоль) в DMF (700 мл) добавляли K_2CO_3 (42 г, 304,3 ммоль), затем добавляли 2-бром-3-гидроксибензальдегид (30 г, 149,3 ммоль). Суспензию перемешивали при $90^\circ C$ в течение 6 ч. Смесь, охлажденную до комнатной температуры, разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Органический растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали хроматографией 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, $DMSO-d_6$): δ 10.29 (s, 1H), 7.512-7.41 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 4.53 (dd, $J_1 = 12.4$ Гц, $J_2 = 17.2$ 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).

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



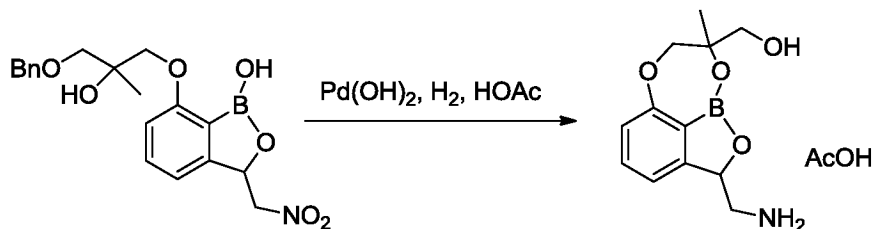
Раствор 3-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-бромбензальдегида (21,3 г, 56,2 ммоль), Pin_2B_2 (28,6 г, 112,4 ммоль), KOAc (6,1 г, 61,9 ммоль), $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (1,23 г, 1,7 ммоль) в DMF (150 мл) дегазировали 3 раза азотом. Смесь нагревали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. После обработки реакционной смеси этилацетатом и рассолом остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:20), с получением целевого продукта (15,3 г, 64%) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС: 367,1 $[344+Na]^+$.

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



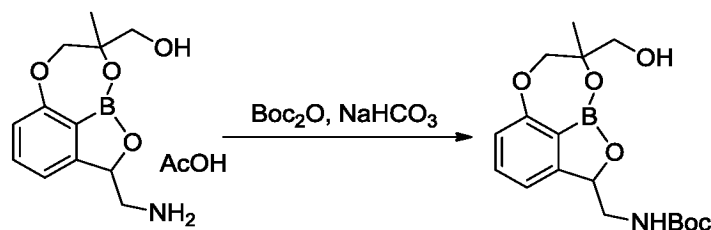
В охлажденный на льду раствор 3-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (18,8 г, 44,1 ммоль) в THF добавляли раствор NaOH (1,76 г, 44,1 ммоль) в воде (100 мл). После перемешивания в течение 15 минут добавляли CH_3NO_2 (3,3 г, 53 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционный раствор подкисляли AcOH до pH 3-5. Суспензию экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой выпаривали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией 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 [M-1].

(2-(аминометил)-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанола ацетат



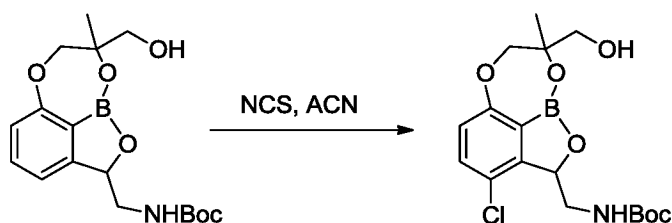
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (200 мг) добавляли в раствор 7-(3-(бензилокси)-2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(нитрометил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ола (1 г, неочищенный) в AcOH (20 мл). Раствор дегазировали 3 раза H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали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

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



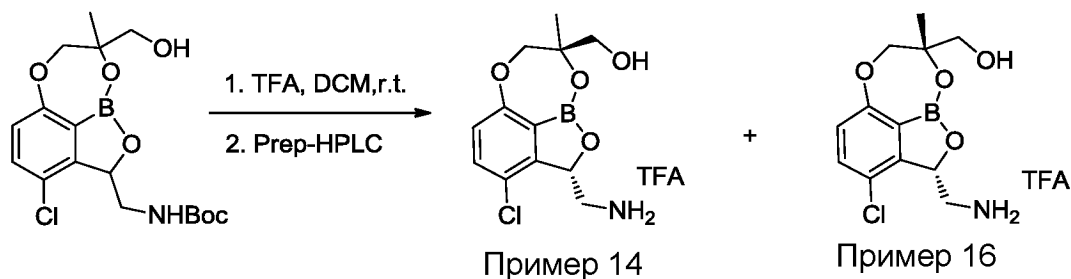
NaHCO₃ (437 мг, 5.2 ммоль) добавляли в раствор (2-(аминометил)-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанола ацетата (650 мг, 2,1 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) и H₂O (10 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 минут добавляли (Boc)₂O (854 мг, 3,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подкисляли AcOH до pH 6-7 и экстрагировали DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:3), с получением целевого продукта (400 мг, 55%) в виде (courses) масла. ЖХ/МС: 294,1 [M-55]⁺.

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



В раствор трет-бутил-((8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамата (200 мг, 0,57 моль) в ACN (10 мл) добавляли NCS (77 мг, 0,57 ммоль), и раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:3), с получением неочищенного продукта (240 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ/МС: 284,1 [283+H]⁺

Указанные в заголовке соединения

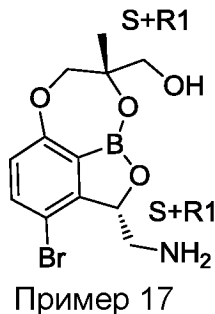
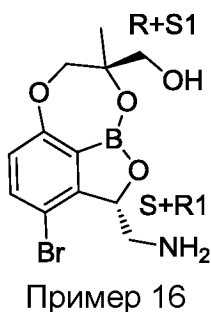


трет-Бутил-((3-хлор-8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат (240 мг, неочищенный) растворяли в растворе TFA (1 мл) в DCM (10 мл). Раствор перемешивали при комнатной

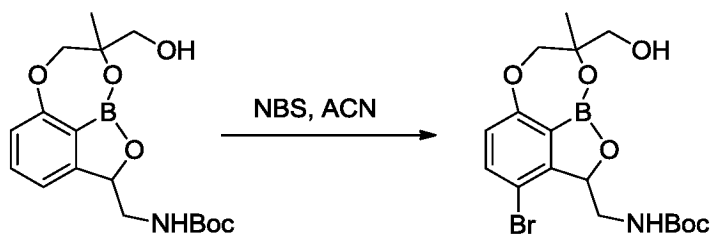
температуре в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Daisogel 10 μ C18 (250 x 50 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений. ((2S, 8R или 2R, 8S)-2-(аминометил)-3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол ЖХ/МС: 284,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.23 (s, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 5.56 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Гц, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.21 (s, 3H). ((2S, 8S или 2R, 8R)-2-(аминометил)-3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол ЖХ/МС: 284,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.12 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.24-3.92 (m, 1H), 3.78-3.29 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 1.25 (s, 3H).

Пример 16: ((2S, 8R, или 2R, 8S)-2-(аминометил)-3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол (C18-Br)

Пример 17: ((2S, 8S, или 2R, 8R)-2-(аминометил)-3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол (G19-Br)



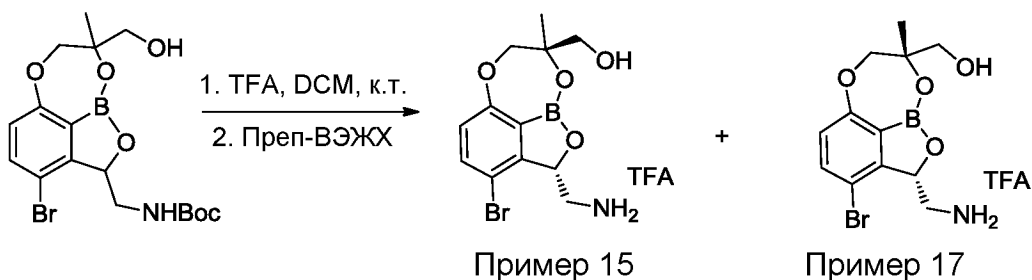
трет-бутил-((3-бром-8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат



В раствор трет-бутил-((8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[cd]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 NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (20 мл х

3). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом и петролейным эфиром (1:3), с получением продукта (230 мг, неочищенный) в виде палевого твердого вещества. ЖХ/МС: 328,1 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

Указанные в заголовке соединения



трет-Бутил-((3-бром-8-(гидроксиметил)-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9a-борабензо[cd]азулен-2-ил)метил)карбамат (230 мг, неочищенный) растворяли в растворе TFA (1 мл) в DCM (10 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Daisogel 10 μ C18 (250 x 50 мм) и элюируя градиентно смесью вода/ацетонитрил (0,05% TFA). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений. ((2S, 8R или 2R, 8S)-2-(аминометил)-3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9a-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол ЖХ/МС: 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (s, 3H), 7.65 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.07-6.88 (m, 1H), 5.56-5.39 (m, 1H), 5.36-5.17 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.62 (d, J = 11.9 Гц, 1H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.18 (s, 3H). ((2S, 8S, или 2R, 8R)-2-(аминометил)-3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9a-борабензо[cd]азулен-8-ил)метанол ЖХ/МС: 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.13 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.26-5.06 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.19-3.97 (m, 1H), 3.83-3.56 (m, 1H), 3.51-3.26 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).

Анализы in vitro

Пример 18

Определение МИС против микобактерий

Измерение минимальной ингибирующей концентрации (МИС) против штаммов *M. tuberculosis* для каждого протестированного соединения осуществляли в 96-луночных полистирольных микротитровальных планшетах с плоским дном в конечном

объеме 100 мкл. Выполняли десять двукратных разведений в неразбавленном DMSO, начиная при 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 при 160 мкг/мл. Инокулят стандартизировали до приблизительно 1×10^7 КОЕ/мл и разводили 1 к 100 в бульоне Middlebrook 7H9 (Difco). Этот инокулят (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 подготавливали путем 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 (Spectramax M5 Molecular Devices, длина волны возбуждения 530 нм, длина волны эмиссии 590 нм) через 48 часов для определения значения МІС.

Пример 19

МІС против клинических штаммов

Систему ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson) использовали для проведения определения МІС в клинических изолятах (Institute Carlos III), следуя инструкциям производителя. Паттерн устойчивости клинических изолятов указан следующими сокращениями: Н: изониазид, R: рифампицин, Т: этионамид, S: стрептомицин, Е: этамбутол, Z: пипразинамид, К: канамицин, А: амикацин и СР: капреомидин. Результаты для соединения **ПРИМЕРА 4** G4-Cl показаны в Таблицах 1А, 1В, 2А и 2В и на Фиг. 3 и 4. Результаты для соединения **ПРИМЕРА 2** G2-Br показаны в Таблицах 2С и 2D и на Фиг. 4.

Таблица 1. Значения МІС для соединения Примера 4 G4-Cl, протестированного против чувствительных (А) и устойчивых (В) клинических изолятов *M. tuberculosis*

А

Штамм	362	457	3	356	357	370	137	169	192	199	206	207	208	223
МІС (мкМ)	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	231	237	247	248	249	250	253	255	256	257	261	265	269	281

МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	292	296	311	314	316	317	322	323	324	326	327	328	329	332
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	333	337	358	361	371	385	391	424	440	442	460	481	716	729
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	730	731	733	734	736	737	52	267	374	274	325	705	161	
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,16	0,16	0,16	0,31	

В

Штамм	1819	670	330	198	242	409	141	415	330
Устойчивость	HSRZ	HRZ	RSR	H	H	HR	HRT	HRT	HS
МИС (мкМ)	≤0,02	0,04	0,04	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	175	709	732	201	202	277	605	123	106
Устойчивость	S	S	S	HRE	S	H	HSERZ	HSERZ	HR
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,16	0,16	0,16
Штамм	562	139	514	1672	167	254	297	192	CR
Устойчивость	HSERZ	HSERZK	HSRT	HSRZ	HSRZ	H	HSR	HS	HSERZ
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,16	0,16	0,31	0,31

На Фиг. 3 представлено графическое изображение МИС-данных, приведенных в Таблицах 1А и 1В для соединения Примера 4 G4-Cl, выраженных в виде количества штаммов с конкретным значением МИС (y) против конкретного полученного значения МИС (x) в мкМ. Как можно видеть на Фиг. 3, G4-Cl (соединение Примера 4) продемонстрировало значение МИС менее 1 мкМ против более чем 85 клинических изолятов штаммов из 97 протестированных (чувствительных и устойчивых), что свидетельствует о хорошей активности этого соединения против значительного количества клинических изолятов штаммов *M. tuberculosis*. Анализ показал измеренную МИС ≤0,2 мкМ против 1 штамма; измеренную МИС 0,04 мкМ против 8 штаммов; измеренную МИС 0,08 мкМ против 76 штаммов; измеренную МИС

0,16 мкМ против 8 штаммов; и измеренную МИС 0,31 мкМ против 3 штаммов.

Таблицы 2А и 2В. Значения МИС для соединения Примера 4 G4-Cl, протестированного против чувствительных (А) и устойчивых (В) клинических изолятов *M. tuberculosis*

А

Штамм	137	169	192	199	206	207	208	223	231	237	247	248
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	249	255	261	265	269	281	292	314	316	317	322	323
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	324	326	327	328	329	332	333	358				
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08				

В

Штамм	175	198	242	330	141
Устойчивость	S	H	H	HSR	HRT
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	1819	1672	167	139	123
Устойчивость	HSRZ	HSRZ	HSRZ	HSERZKTACp	HSERZKTACp
МИС (мкМ)	0,02	0,08	0,08	0,08	0,16

Таблицы 2С и 2D. Значения МИС для соединения Примера 2 G2-Br, протестированного против чувствительных (А) и устойчивых (В) клинических изолятов *M. tuberculosis*

С

Штамм	137	169	192	199	206	207	208	223	231	237	247	248
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	249	255	261	265	269	281	292	314	316	317	322	323
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	324	326	327	328	329	332	333	358				
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08				

D

Штамм	175	198	242	330	141
Устойчивость	S	H	H	HSR	HRT
МИС (мкМ)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Штамм	1819	1672	167	139	123
Устойчивость	HSRZ	HSRZ	HSRZ	HSERZKTACp	HSERZKTACp
МИС (мкМ)	0,04	0,08	0,08	0,08	0,08

На Фиг. 4 представлено графическое изображение МИС-данных, приведенных в Таблицах 2A-2D для соединения G2-Br (соединение Примера 2, светлый столбик) и соединения G4-Cl (соединения Примера 4, темный столбик), выраженных в виде количества штаммов с конкретным значением МИС (y) против конкретного полученного значения МИС (x) в мкМ. Как можно видеть на Фиг. 4, G4-Cl (соединение Примера 4) и G2-Br (соединение Примера 2) продемонстрировали значение МИС менее 1 мкМ против всех, кроме 1, из 40 клинических изолятов штаммов *M. tuberculosis*, протестированных в этом эксперименте. Анализ показал измеренную МИС $\leq 0,2$ мкМ против 1 штамма (соединение ПРИМЕРА 4); измеренную МИС 0,04 мкМ против 1 штамма (соединение ПРИМЕРА 2); измеренную МИС 0,08 мкМ против 40 штаммов (соединение ПРИМЕРА 2 и соединение ПРИМЕРА 4); измеренную МИС 0,16 мкМ против 1 штамма (соединение ПРИМЕРА 2 и соединение ПРИМЕРА 4); и МИС 0,31 мкМ, не измеренную ни для соединения ПРИМЕРА 2, ни для соединения ПРИМЕРА 4 против любого штамма.

Пример 20Анализ 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 Таблице 3 приведены значения МИС против бактериальных штаммов K12; *E. coli* K12 tolC/Tn10; *A. baumannii* ATCC 17978; и *P. aeruginosa* PA01 для соединений,

раскрытых в Примерах. Как можно видеть, соединения из Примеров в большинстве случаев не обладают значительной активностью против нескольких патогенных грамотрицательных бактерий, а также дефицитных по эффлюксному насосу *E. coli*. Но, как показано в Таблице 4 ниже, соединения, раскрытые в Примерах, обладают значительной активностью против *M. tuberculosis*. Более того, как можно видеть, сравнительные трициклические бензоксаборолы, не имеющие 4-галогена (например C2-H, C5-H и C12-H), обладают более высокой активностью против этих бактериальных штаммов, а трициклические соединения бензоксаборола с третьим кольцом, представляющим собой семичленное кольцо между 1 и 7 положениями бензоксаборола, дополнительно имеющие замещение 4-галогеном, 3-аминометилем с (S) стереохимией по 3 положению (например G2-Br и G4-Cl), имеют очень плохую активность против этих бактерий. Это заметно контрастирует с их соответствующими активностями против *M. tuberculosis*, где 4-галоген-соединения обычно проявляют очень хорошую активность, но трициклические бензоксаборолы без 4-галогена хуже (сравните *M. tuberculosis* MIC значения для такого комплекта соединений в Таблицах 4А и 4В).

Таблица 3. Значения MIC против немикобактериальных штаммов для соединений формулы II или формулы IIa

Соединение	MIC: <i>E. coli</i> K12 [мкг/мл]	MIC: <i>E. coli</i> K12 tolC::Tn10 [мкг/мл]	MIC: <i>A.</i> <i>baumannii</i> ATCC 17978 [мкг/мл]	MIC: <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> PA01 [мкг/мл]
Пример 1 G1-Br	>64	>64	>64	>64
Пример 2 G2-Br	64	64	64	64
Пример 3 G3-Cl	>64	>64	>64	>64
Пример 4 G4-Cl	64	64	64	64
Пример 5 G5-F	32	64	>64	4

Соединение	MIC: <i>E. coli</i> <i>K12</i> [мкг/мл]	MIC: <i>E. coli</i> <i>K12 tolC::Tn10</i> [мкг/мл]	MIC: <i>A. baumannii</i> ATCC 17978 [мкг/мл]	MIC: <i>P. aeruginosa</i> PA01 [мкг/мл]
Пример 6 G6-I	-	-	-	-
Пример 7 G7-Cl	>64	>64	>64	>64
Пример 8 G8-Br	>64	>64	>64	>64
Пример 9 G9-Br	>64	>64	>64	>64
Пример 10 G10-Br	>64	>64	>64	>64
Пример 11 G11-Cl	>64	>64	>64	>64
Пример 12 G12-Cl	>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	-	-	-	-

Соединение	MIC: <i>E. coli</i> <i>K12</i> [мкг/мл]	MIC: <i>E. coli</i> <i>K12 tolC::Tn10</i> [мкг/мл]	MIC: <i>A. baumannii</i> ATCC 17978 [мкг/мл]	MIC: <i>P. aeruginosa</i> PA01 [мкг/мл]
C16-Cl GSK3309930A AN12471.01	-	-	-	-
C17-Cl GSK3309934A AN12470,01	-	-	-	-
C18-Br GSK3337512A AN12344.01	-	-	-	-
C19-Br GSK3309932A AN12343.01	-	-	-	-

Пример 21

Экспрессия и очистка LeuRS

Для биохимических анализов LeuRS с N-концевой шесть-гистидиновой меткой сверхэкспрессировали в *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-гистидиновой меткой сверхэкспрессировали и очищали согласно Novagen (Madison, WI, USA), используя обеспечивающий сверхэкспрессию штамм *E. coli* BL21(DE3), несущий ген T7 РНК-полимеразы.

Пример 22

Анализ аминокислотирования

Эксперименты выполняли в 96-луночных микротитровальных 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% (масс./об.) BSA (бычий сывороточный альбумин), 1 mM DTT, 0,2 пМ LeuRS и 4 mM ATP (аденозинтрифосфат) при 30°C. Реакции запускали добавлением 4 mM ATP. Через 7

минут реакции гасили, и тРНК осаждали добавлением 50 мкл 10% (масс./об.) ТСА (трихлоруксусная кислота) и переносили в 96-луночные нитроцеллюлозные мембранные фильтр-планшеты (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50). Каждую лунку затем промывали три раза 100 мкл 5% ТСА. Фильтр-планшеты затем сушили под нагревательной лампой, и выпавший в осадок L-[^{14}C]лейцин tRNA^{Leu} количественно определяли путем подсчета жидкостных сцинтилляций, используя жидкостной сцинтилляционный счетчик Wallac MicroBeta Trilux, модель 1450 (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). Различие было лишь с цитоплазматическим LeuRS человека, когда использовали tRNA, выделенную из пивных дрожжей (Roche Diagnostics GmbH).

Пример 23

Определение IC₅₀

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

Пример 24

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 мМ L-глутамином) за сутки до субкультивирования планшетов. В день засева планшетов подготавливали 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 лунок столбца 11, в которые вносили 100 мкл только культуральной среды. Планшеты инкубировали в течение 24 ч. Был создан диапазон 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 по 150 мкл разведений тестируемых соединений добавляли в двух повторах 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 и обеспечивали 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, показываемое изменением цвета от нефлуоресцентного синего до восстановленной флуоресцентной розовой формы. Степень флуоресценции резазурина является, следовательно, показателем 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).

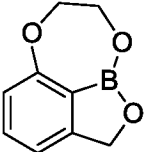
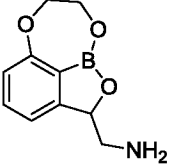
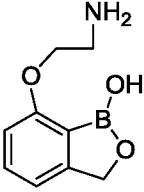
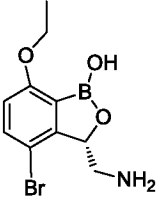
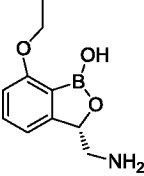
Значение флуоресценции каждой лунки корректировали путем вычитания фонового значения (среднее значение для лунок столбца 11) из абсолютного значения. Проценты ингибирования вычисляли относительно контрольных лунок с DMSO (среднее значение для лунок столбца 12). Для каждого соединения вычисляли среднее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

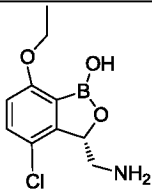
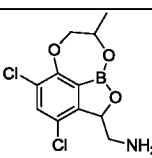
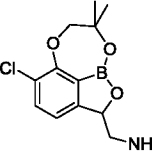
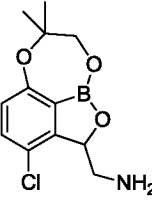
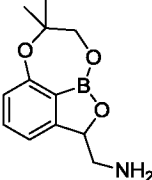
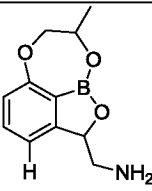
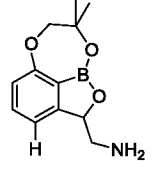
Пример 25

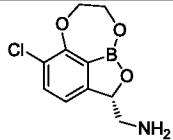
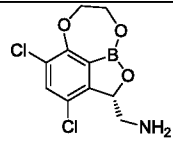
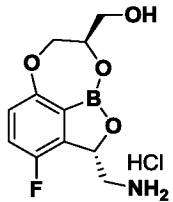
Эффект соединений, описанных в данном документе, против *Mycobacterium tuberculosis*

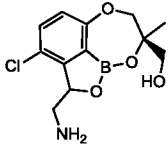
Соединения по настоящему изобретению были протестированы на антибактериальную активность против вида *Mycobacterium tuberculosis*, а также были протестированы на токсичность для клеток печени человека HepG2. Иллюстративные соединения по изобретению сравнивали со сравнительными соединениями C1-H по C19-Br, как показано в Таблицах 4А и 4В.

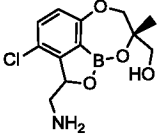
Таблица 4А. Значения IC_{50} ингибирования LeuRS, значения MIC против стандартного штамма *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, значения токсичности по отношению к клеткам HepG2 человека, и значения селективности для некоторых сравнительных трициклических соединений бензоксаборола

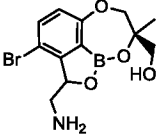
Обозначение соединения	Структура соединения	Mtb LeuRS IC_{50} (мкМ)	цито LeuRS человека IC_{50} (мкМ)	мито LeuRS человека IC_{50} (мкМ)	Mtb H37Rv MIC (мкМ) (B)	Клетки HepG2 48 ч Tox50 (мкМ) (A)	Индекс селективности (A/B)
C1-H		12,2	101	-	31	-	-
C2-H (рацемическое)		0,506	272	>300	1,88	>50	>26
C3-H		17,6	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

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)
C6-Cl		0,05	38,8	>300	0,1	36,3	363
C7-Cl ₂		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

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)
C13-Cl		2,16			5,0	>50	>10
C14-Cl ₂		4,67			>5,0	>50	>10
ПРИМЕР 13 C15-F ((2 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-2-(аминометил)-3-фтор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-бора-бензо[cd]-азулен-8-ил)-метанол		0,48	-	-	0,55	>50	>10

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)
ПРИМЕР 14 C16-Cl ((8R)-2-(аминометил)-3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-бора-бензо[cd]-азулен-8-ил)-метанол		4,17	-	-	1,25	>50	>4

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) (В)	Клетки HepG2 48 ч Tox50 (мкМ) (А)	Индекс селективности (А/В)
ПРИМЕР 15 C17-Cl ((8S)-2-(аминометил)-3-хлор-8-метил-7,8-дигидро-2Н-1,6,9-триокса-9а-бора-бензо[cd]-азулен-8-ил)-метанол		3,13	-	-	0,93	>50	>50

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)
ПРИМЕР 16 C18-Br ((8R)-2-(аминометил)-3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-бора-бензо[cd]-азулен-8-ил)-метанол		2,69	-	-	1,25	>50	>40

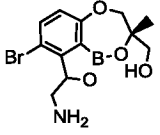
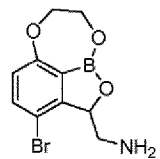
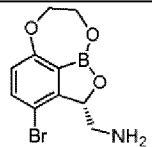
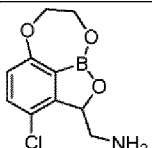
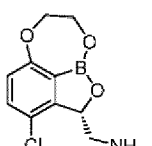
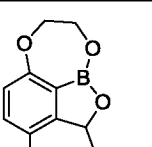
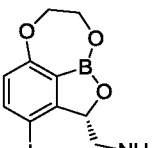
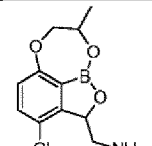
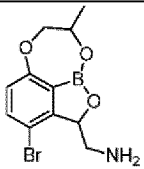
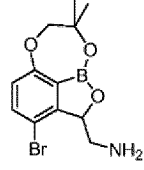
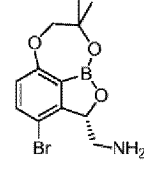
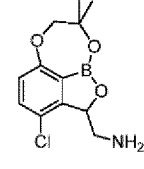
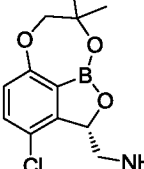
Обозначение соединения	Структура соединения	Mtb LeuRS IC ₅₀ (мкМ)	цито LeuRS человека IC ₅₀ (мкМ)	мито LeuRS человека IC ₅₀ (мкМ)	Mtb H37Rv MIC (мкМ) (B)	Клетки HepG2 48 ч Tox50 (мкМ) (A)	Индекс селективности (A/B)
ПРИМЕР 17 C19-Br ((8S)-2-(аминометил)-3-бром-8-метил-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-бора-бензо[cd]-азулен-8-ил)-метанол		1,97	-	-	0,925	>50	>50

Таблица 4В. Значения IC₅₀ ингибирования LeuRS, значения MIC против стандартного штамма *M. tuberculosis* Mtb H37Rv, значения токсичности по отношению к клеткам HepG2 человека, и значения селективности для соединений формулы II или формулы IIIa

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 h Tox50 (мкМ) (A)	Индекс селективности (A/B)
ПРИМЕР 1 G1-Br		0,154			0,18	>50	>277

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) (В)	Клетки HepG2 48 h Tox50 (мкМ) (А)	Индекс селективности (А/В)
ПРИМЕР 2 G2-Br		0,115	118	>300	0,07	292,4	4177
ПРИМЕР 3 G3-Br		0,244			0,47	>50	>106
ПРИМЕР 4 G4-Cl		0,148	94,7	>300	0,08	>1000	>12500
ПРИМЕР 5 G5-F		0,46			0,6	49,1	164
ПРИМЕР 6 G6-I		0,33			0,3	36,4	121
ПРИМЕР 7 G7-Cl		1,08	>300	-	0,20	>50	>250

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 h Tox50 (мкМ) (A)	Индекс селективности (A/B)
ПРИМЕР 8 G8-Br		1.43	>300	-	0.30	>50	>167
ПРИМЕР 9 G9-Br		1,25	>300	-	0,30	>50	>167
ПРИМЕР 10 G10-Br		1,13	>300	-	0,16	460	2875
ПРИМЕР 11 G11-Cl		0,68	>300	-	0,27	>50	>185
ПРИМЕР 12 G25-Cl		0,78	>300	-	0,08	322	4025

Как видно из Таблицы 4В, соединения Примеров 2, 4, 10 и 12 (G2-Br, G4-Cl, G10-Br и G12-Cl) проявляют повышенную селективность для ингибирования роста *M. tuberculosis* по сравнению с токсичностью для клеток HepG2 человека для трициклического соединения бензоксаборола в третьем кольце, представляющем собой семичленное кольцо между положениями 1 и 7 бензоксаборола, дополнительно

имеющем заместители 4-галоген и 3-аминометил с (S) стереохимией по положению 3.

В Таблицах 4А и 4В показано сравнение некоторых трициклических соединений бензоксаборола с галогеновым заместителем и без галогенового заместителя, некоторых трициклических соединений бензоксаборола с галогеновым заместителем и без галогенового заместителя в положении 4 бензоксаборольной кольцевой структуры и некоторых бициклических соединений. Из значений MIC для Mtb H37Rv (В) и значений Tox₅₀ для клеток HepG2 48 ч (А) можно определить селективность для ингибирования *M. tuberculosis* относительно ингибирующего действия (токсического действия) на клетки человека для этих соединений (смотри крайнюю правую графу в Таблицах 4А и 4В).

Было установлено, что соединения **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl имеют индексы селективности по отношению к *M. tuberculosis* 4177 и >12500 соответственно (смотри Таблицу 4В). Далее, как видно из Таблицы 4В, было установлено, что значения IC₅₀ для этих соединений против *M. tuberculosis* являются субмикромольными, 0,3 и 0,1 соответственно. Как можно видеть, индекс селективности (SI) соединений **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl по отношению к *M. tuberculosis* неожиданно является повышенным по сравнению с другими соединениями бензоксаборола. Соединения **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl, которые являются трициклическими соединениями бензоксаборола, имеющими галогеновый заместитель в положении С-4 бензоксаборольного кольца и аминотильный заместитель в положении С3 бензоксаборольного кольца, имеющего “(S)” относительную стереохимию в этом стереоцентре, к удивлению являются более селективными в отношении активности против *M. Tuberculosis*, чем другие соединения бензоксаборола, не имеющие некоторых из этих признаков, относительно ингибирующего действия (токсического действия) на клетки человека для этих соединений. Кроме того, значения MIC против штамма *M. tuberculosis* H37Rv для соединений **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl составляют <0,1 мкМ в отличие от других соединений бензоксаборола в этом исследовании.

Таким образом, как видно из Таблицы 4В, соединения **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl имеют SI по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* 4177 (**Пример 2** G2-Br) и >12500 (**Пример 4** G4-Cl) соответственно. Эти значения SI неожиданно являются лучшими, чем у любого из сравнительных соединений, протестированных на данный момент.

Добавление хлор- или бром-заместителя в положение С4 бензоксаборольного

кольца придает неожиданное увеличение индекса селективности. C2-H (рацемическое соединение; галогеновый заместитель отсутствует в положении C4 бензоксаборольного кольца) имеет индекс селективности >26 , тогда как соединение **Примера 1** G1-Br (рацемическое; бром-заместитель в положении C-4 бензоксаборольного кольца) имеет $SI >277$. Аналогично, соединение **Примера 3** G3-Cl (рацемическое; хлор-заместитель в положении C-4 бензоксаборольного кольца) имеет $SI >106$ по сравнению с C2-H с $SI >26$.

Образование третьего кольца с вовлечением положения 1 и 7 бензоксаборольного кольца придает неожиданное увеличение индекса селективности. C4-Br, (S) энантиомер сравнительного нетрициклического соединения бензоксаборола с Br в положении C4 бензоксаборольного кольца, имеет SI 320, тогда как соединение **Примера 2** G2-Br, (S) энантиомер трициклического бензоксаборола с Br в положении C-4, имеет SI 4177. Аналогично, C6-Cl, (S) энантиомер нетрициклического сравнительного соединения бензоксаборола с Cl в положении C4 бензоксаборольного кольца, имеет SI 363, тогда как соединение **Пример 4а** G4-Cl, (S) энантиомер трициклического бензоксаборола с Cl в положении C-4, имеет $SI >12500$.

Если сравнивать SI соединения **Примера 2** G2-Br и соединения **Примера 4** G4-Cl с SI соединения C5-H, (S) энантиомера нетрициклического сравнительного соединения бензоксаборола с H в положении C4 бензоксаборольного кольца, то можно видеть, что SI такого соединения без галогенового заместителя в положении C4 составляет только 3, что указывает на то, что такое соединение имеет весьма незначительную селективность для ингибирования *M. tuberculosis* относительно уничтожения клеток человека.

Некоторые замещения 7-членного трициклического кольца придают неожиданное увеличение индекса селективности. В Таблице 4В показано соединение **Примера 9** G9-Br и соединение **Примера 11** G11-Cl с индексами $SI >167$ и >185 соответственно, тогда как сравнительные соединения C9-Cl (трициклический бензоксаборол с хлор-заместителем в положении C4 и $-CH_3$ на R^3 и R^4 7-членного кольца) и C10-H (трициклический бензоксаборол с водородом в положении C4 и $-CH_3$ на R^3 и R^4 7-членного кольца) имеют индексы SI 10. Это вероятней всего указывает на то, что это замещение в положениях R^3 и R^4 не способствует селективности в отношении *M. tuberculosis* по сравнению с ингибирующим действием (токсическим действием) на клетки человека для этих соединений. Это также свидетельствует о том,

что наличие замещения галогеном в положении C4 бензоксаборольного кольца (смотри C9-Cl) недостаточно для ослабления негативного эффекта замещения метилом как в положении R³, так и в положении R⁴ 7-членного трициклического кольца в положении R³/R⁴.

В других отношениях соединения **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl также имеют значения SI неожиданно выше, чем родственные бензоксаборолы с раскрытым кольцом (замещенные бензоксаборолы), не имеющие галогенового заместителя в положении C4 бензоксаборольного кольца. Сравните SI для C5-H (5) со значениями SI для соединений **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl. Бензоксаборолы, которые не являются трициклическими бензоксаборолами, но которые имеют галоген в положении C4 бензоксаборольного кольца, демонстрируют повышенные значения SI по сравнению с отсутствием галогена, но все еще демонстрируют значения SI значительно ниже, чем значения SI для соединений **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl (сравните C5-H с C3-Br и C6-Cl; но затем сравните все три соединения C5-H, C3-Br и C6-Cl со значениями SI соединений **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl).

Таким образом, трициклические бензоксаборолы по изобретению, в частности соединения **Примера 2** G2-Br и **Примера 4** G4-Cl, демонстрируют неожиданно более высокие значения SI по сравнению со значениями SI родственных бензоксаборолов для *M. tuberculosis* относительно клеток человека.

Следует иметь в виду, что изобретение охватывает все комбинации аспектов со всеми другими подходящими аспектами и/или иллюстративными воплощениями, описанными в данном документе. Следует иметь в виду, что изобретение охватывает все комбинации иллюстративных воплощений со всеми другими подходящими аспектами и/или иллюстративными воплощениями, описанными в данном документе.

Понятно, что примеры и воплощения, описанные в данном документе, представлены только в иллюстративных целях, и предполагается, что различные модификации или изменения в их свете, которые будут предложены специалистами в данной области, находятся в пределах замысла и сферы охвата данной заявки и входят в объем притязаний согласно прилагаемой формуле изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, процитированные в данном описании, включены в него посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
к ответу на уведомление экспертизы от 02.07.2019

1. Способ лечения заболевания, вызванного инфекцией комплекса *Mycobacterium tuberculosis*, у животного, включающий введение животному, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения, представляющего собой (S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамин, или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой ((S)-(3-хлор-7,8-дигидро-2H-1,6,9-триокса-9а-борабензо[сd]азулен-2-ил)метанамина дигидросульфат • Н₂О.

3. Способ по п. 1, где соединение вводят в виде фармацевтической композиции с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

4. Способ по п. 1, где соединение вводят в комбинации с вторым терапевтическим агентом, который не является соединением или его фармацевтически приемлемой солью по п. 1.

5. Способ по п. 4, где второй терапевтический агент независимо выбран из изониазида, рифампина, пиразинамида, этамбутола, моксифлоксацина, рифапентина, клофазимины, бедаквилина (TMC207), нитроимидазо-оксазина РА-824, деламанида (OPC-67683), оксазолидинона, аналога ЕМВ (этамбутола) SQ109, бензотиазинона и динитробензамида.

6. Способ по п. 5, где оксазолидинон представляет собой линезолид, тедизолид, радезолид, сутезолид (PNU-100480) или посизолид (AZD-5847).

7. Способ по п. 4, где второй терапевтический агент представляет собой противовирусный агент.

8. Способ по п. 7, где противовирусный агент представляет собой противоретровирусный агент.

9. Способ по п. 8, где противоретровирусным агентом является зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставудин, адефовир, адефовира дипивоксил, фозивудин, тодоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвцитатабин, невирапин, делавирдин, эфавиренз, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, лерсивирин, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, этравирин, саквинавир, ритонавир,

индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, бреканавир, дарунавир, атазанавир, типранавир, палинавир, ласинавир, энфувиртид, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 и BMS-626529, 5-Helix, ралтегравир, элвитегравир, GSK1349572, GSK1265744, викривирок (Sch-C), Sch-D, TAK779, маравирок, TAK449, диданозин, тенофовир, лопинавир или дарунавир.

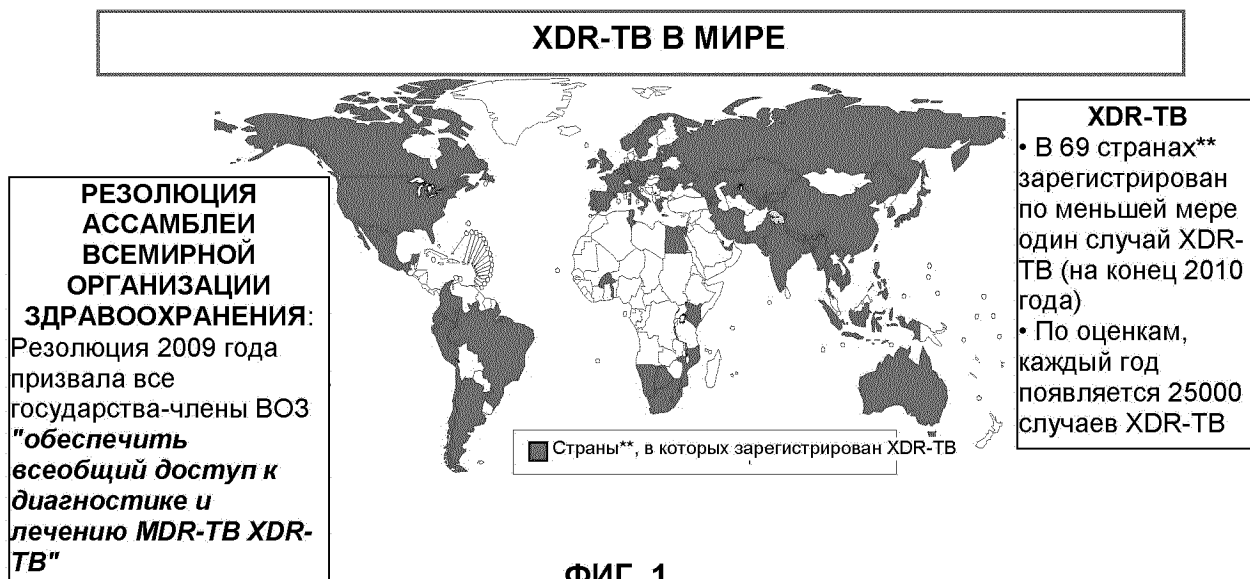
10. Способ по п. 4, где второй терапевтический агент представляет собой терапевтический агент, разрешенный или рекомендованный для лечения туберкулеза.

11. Способ по п. 4, где комбинация включает фармацевтически приемлемые эксципиент, адъювант или разбавитель.

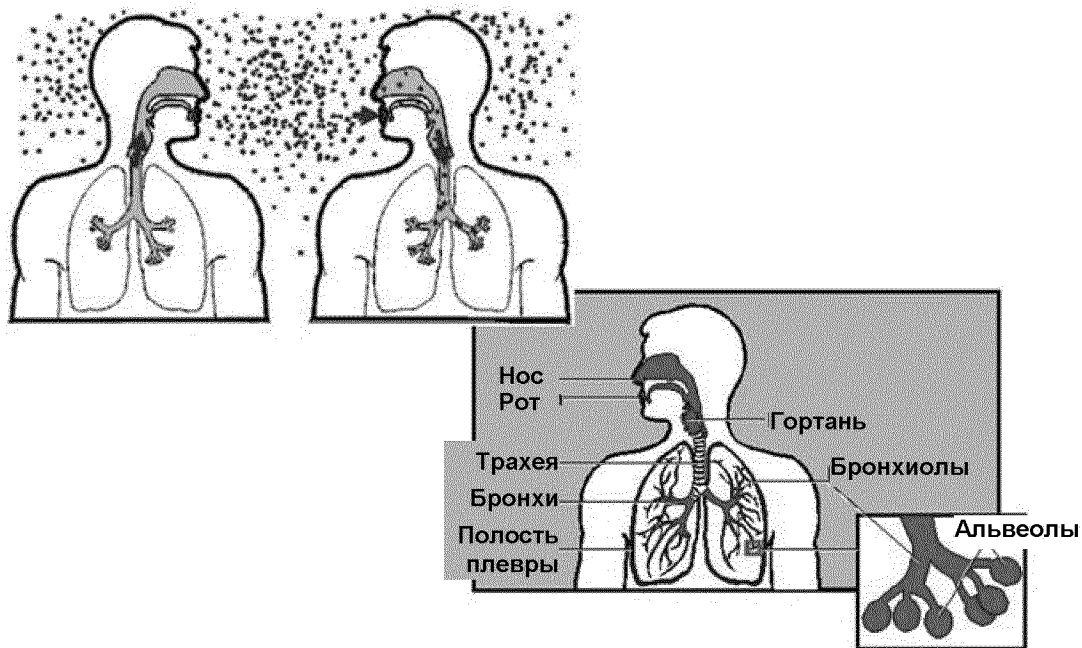
12. Способ по п. 1, где заболевание представляет собой туберкулез.

13. Способ по п. 1, где животное представляет собой человека.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОКСАБОРОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

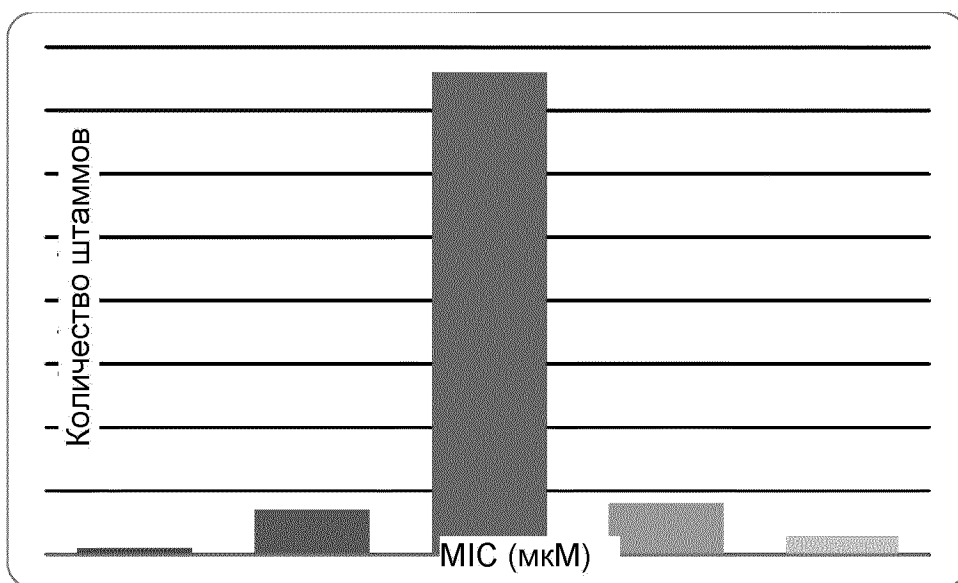


Передача *M. tuberculosis*



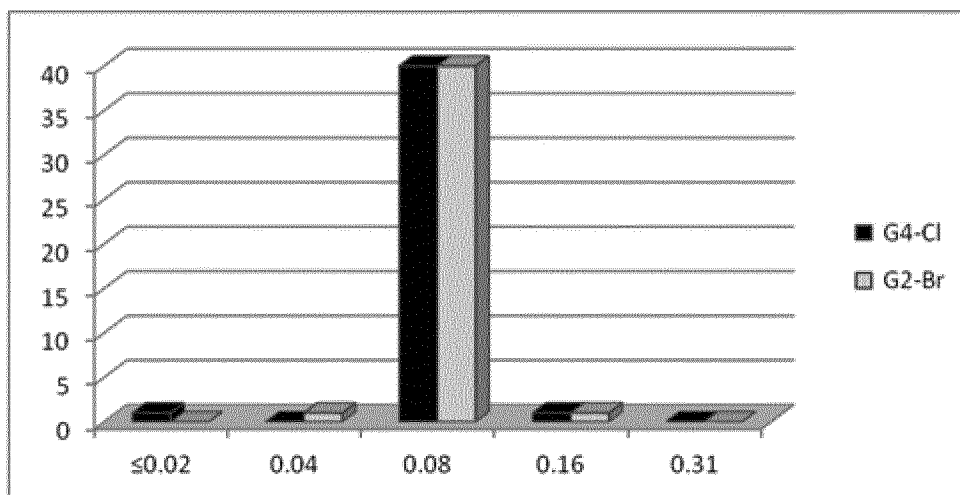
ФИГ. 2

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ
БЕНЗОКСАБОРОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ



ФИГ. 3

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОКСАБОРОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ



ФИГ. 4

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201990934

Дата подачи: 08 августа 2014 (08.08.2014) Дата испрашиваемого приоритета: 09 августа 2013 (09.08.2013)

Название изобретения: Трициклические соединения бензоксаборола и их применение

Заявитель: ГЛАКСОСМИТКЛАЙН ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ (№2) ЛИМИТЕД и др.

☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК: A61K 31/69 (2006.01)

СПК: A61K 31/69 (2013-01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61P 31/06 (2013-01)

A61K 2121/00 (2013-01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/00, 31/69, A61P 31/00, 31/06

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2013/093615 A1 (MICURX PHARMACEUTICALS, INC et al.) 27.06.2013	1-13
A	US 2012/0115813 A1 (ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.) 10.05.2012	1-13
A	US 2009/0227541 A1 (ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.) 10.09.2009	1-13
A	US 2013/0035501 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 07.02.2013	1-13
A	WO 2008/157726 A1 (ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 24.12.2008	1-13

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Г" более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с

другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 26 августа 2019 (26.08.2019)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб.,

д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

А.Н. Банченко

Телефон № (499) 240-25-91