

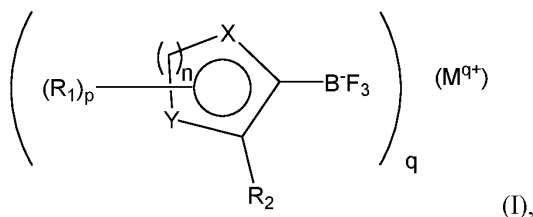
(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992153** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2020.02.25(51) Int. Cl. *A01N 55/08* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2017.10.05(54) **ГЕТЕРОАРИЛТРИФТОРБОРАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**(31) **62/404,365**(32) **2016.10.05**(33) **US**(86) **PCT/US2017/055230**(87) **WO 2018/067762 2018.04.12**(88) **2019.06.06**(71) Заявитель:
**ЗЕ ГЛОБАЛ ЭЛЛАЙЕНС ФО ТБ
ДРАГ ДЕВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US)**(72) Изобретатель:
Канеко Такуси, Фотухи Надер (US)(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе представлены соединения формулы (I)



а также их фармацевтически приемлемые соли, где заместители являются такими, как описано в настоящем документе. Эти соединения и содержащие их фармацевтические композиции можно применять для лечения туберкулеза.

201992153

A1

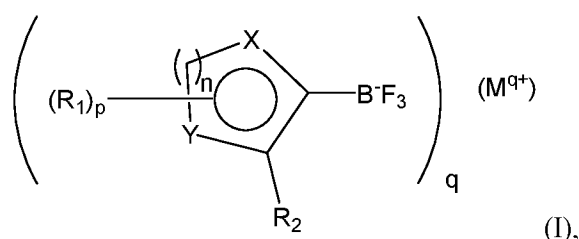
A1

201992153

ГЕТЕРОАРИЛТРИФТОРБОРАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится, например, к соединениям формулы (I):



и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, представляют собой антибактериальные средства и их можно применять для лечения туберкулеза и других микобактериальных инфекций.

Все документы, на которые ниже приведены цитаты или ссылки, прямо включены в настоящий документ при помощи ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Бактерия *Mycobacterium tuberculosis* («Mtb») является возбудителем туберкулеза («ТБ»), разрушительного инфекционного заболевания. По оценкам, ежегодно во всем мире умирает примерно 2 миллиона больных туберкулезом. Неспособность должным образом лечить туберкулез вызвала глобальную лекарственную устойчивость у Mtb и, таким образом, некоторые лекарственные средства стали неэффективными.

Пипразинамид (PZA) является одним из четырех современных противотуберкулезных лекарственных средств первого ряда. Его внедрение в 1970-х и 80-х годах позволило сократить продолжительность лечения туберкулеза с 9-12 месяцев до 6 месяцев. Несмотря на важность этого лекарственного средства, механизм действия PZA не совсем понятен. Но в целом общепризнанно, что PZA является пролекарством, которое при помощи пипразинамидазы (PncA) превращается в Mtb в активную форму пипразиновой кислоты (POA). Минимальная ингибирующая концентрация PZA в отношении Mtb

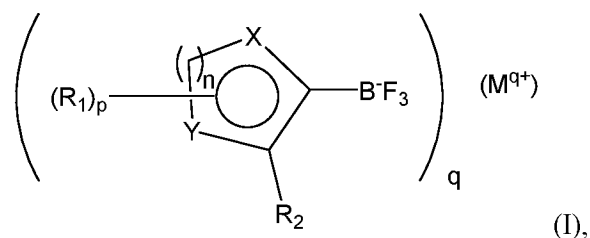
является высокой в стандартных условиях культивирования (> 200 мкМ), и активность проявляется, когда pH культуральной среды составляет примерно 5. Полагают, что POA подкисляет цитоплазму Mtb, что нарушает мембранный потенциал Mtb и/или воздействует на синтез пантотената и CoA (Y. Zhang, W. Shi, W. Zhang, D. Mitchison, 2014, Microbiol Spectr. 2(4):MGM2-0023-2013). Особенностью PZA является то, что он более эффективен в отношении стойких Mtb, чем быстро растущих Mtb. Другая характерная особенность PZA заключается в том, что он синергически сочетается с другими противотуберкулезными лекарственными средствами, что сильнее всего проявляется с рифампицином или бедаквилином.

Однако эффективность PZA снижается из-за возникновения устойчивости. По оценкам, 16,2% всех случаев ТБ устойчивы к PZA, в то время как среди случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью это количество достигает 60,5% (M. G. Whitfield, H. M. Soeters, R. M. Warren, T. York, S. L. Sampson, E. M. Streicher, P. D. van Helden, A. van Rie, 2015, PLoS One. 10(7):e0133869). В основном устойчивость к PZA приписывается мутациям в PncA, ферменте, который превращает PZA в POA.

Следовательно, в данной области техники существует потребность в выявлении новых химических веществ, которые могут функционировать подобно POA, но также могут преодолевать устойчивость к PZA. Кроме того, желательно, чтобы такой агент имел повышенную безопасность и/или более благоприятный профиль ФК по сравнению с POA.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



где:

X и Y, независимо друг от друга, представляют собой C, N, O или S, при условии, что X и Y не представляют собой одновременно C, что X и Y не представляют собой одновременно O или S, когда n равно 2, и что X представляет собой O или S и Y представляет собой N, когда n равно 1;

M представляет собой Ca, Cs, K, Li, Mg, Na или ион тетраалкиламмония $(R_3)_4N^+$;

R_1 представляет собой, в каждом случае индивидуально, водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил, галоген-низший алкил, CN, $-(CH_2)_tCN$, $-NR_3R_4$, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R_2 представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил, галоген-низший алкил, CN, $-(CH_2)_tCN$, $-NR_3R_4$, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R_3 и R_4 , независимо друг от друга, представляют собой водород или низший алкил; или R_3 и R_4 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

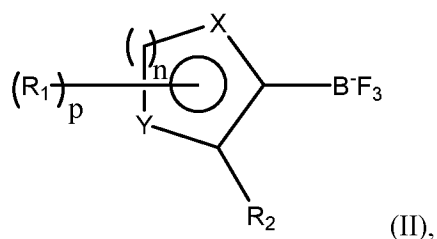
n равно 1 или 2;

p равно 1 или 2;

q равно 1 или 2; и

t равно 1, 2, 3 или 4.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы II:



где:

X и Y, независимо друг от друга, представляют собой C, N, O или S, при условии, что X и Y не представляют собой одновременно C, что X и Y не представляют собой одновременно O или S, когда n равно 2, и что X представляет собой O или S и Y представляет собой N, когда n равно 1;

R_1 представляет собой $[(R_3)_3N^+]$ - или $[(R_3)_3N^+(CH_2)_s]$ - при условии, что R_1 не представляет собой $[(R_3)_3N^+]$ -, когда n равно 1;

R_2 представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил;

каждый R_3 независимо представляет собой низший алкил или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

n равно 1 или 2;

p равно 1 или 2; и

s равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные соединения, и к способам лечения микробных инфекций, таких как туберкулез.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 приведено изменение внутреннего pH у Mtb при лечении PZA.

На фиг. 2 приведено изменение внутреннего pH у Mtb при лечении соединением 1-4.

На фиг. 3 приведено изменение внутреннего pH у Mtb при лечении изониазидом (INH, соединение отрицательного контроля).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена для описания определенных вариантов реализации и не предназначена для того, чтобы ограничивать настоящее изобретение. Кроме того, ниже будут описаны некоторые способы, устройства и материалы, хотя при практическом применении или испытании настоящего изобретения можно применять любые способы, устройства и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к новым гетероарилтрифторборатным солям, содержащим их составам и их применению в качестве лекарственных средств для лечения туберкулеза и других

микобактериальных инфекций, как по отдельности, так и в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. Указанные противотуберкулезные агенты включают, но не ограничиваются ими, рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, клофазимин, циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сутезолид, бедаквилин, деламанид, претоманид, моксифлоксацин и левофлоксацин.

Используемый в настоящем документе термин «алкил», отдельно или в комбинации с другими группами, относится одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до шестнадцати атомов углерода, более предпочтительно от одного до десяти атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил», отдельно или в сочетании с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, имеющему олефиновую связь.

Термин «циклоалкил» относится к одновалентному моно- или поликарбоциклическому радикалу, содержащему от трех до десяти атомов углерода, предпочтительно от трех до шести атомов углерода. Этот термин далее иллюстрируется радикалами, такими как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, адамантил, инданил и тому подобное. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения «циклоалкильные» фрагменты могут быть необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями. Каждый заместитель может независимо представлять собой алкил, алкокси, галоген, amino, гидроксил или кислород, если специально не указано иное. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими: необязательно замещенный циклопропил, необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный цикlopентил, необязательно замещенный цикlopентенил, необязательно замещенный циклогексил, необязательно замещенный циклогексилен, необязательно замещенный циклогептил и тому подобное или такие группы, которые отдельно приведены в настоящем документе в качестве примера.

Термин «гетероциклоалкил» обозначает моно- или полициклическое алкильное кольцо, где один, два или три атома углерода в кольце заменены на гетероатом, такой как N, O или S. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, морфолинил, тиоморфолинил,

пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксанил и тому подобное. Гетероциклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными, и присоединение может быть через их углеродный каркас или через их гетероатом(ы), где это необходимо.

Используемый в настоящем документе термин «низший алкил», отдельно или в комбинации с другими группами, относится алкильному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему от одного до девяти атомов углерода, предпочтительно от одного до шести атомов углерода, более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода. Этот термин далее иллюстрируется радикалами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 3-метилбутил, н-гексил, 2-этилбутил и тому подобное.

Термин «арил» относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу, содержащему 6-12 атомов углерода, содержащему по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,2-дигидронафтил, инданил, 1Н-инденил и тому подобное.

Алкильные, низшие алкильные и арильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В случае замещенных групп обычно присутствуют, например, от 1 до 4 заместителей. Эти заместители необязательно совместно с алкильной, низшей алкильной или арильной группой, с которой они связаны, могут образовывать кольцо. Заместители могут включать, например: углеродсодержащие группы, такие как алкил, арил, арилалкил (например, замещенный и незамещенный фенил, замещенный и незамещенный бензил); атомы галогена и галогенсодержащие группы, такие как галогеналкил (например, трифторметил); кислородсодержащие группы, такие как спирты (например, гидроксил, гидроксилалкил, арил(гидроксил)алкил), простые эфиры (например, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, арилоксиалкил, более предпочтительно, например, метокси и этокси), альдегиды (например, карбоксальдегид), кетоны (например, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, арилкарбонилалкил), кислоты (например, карбокси, карбоксиалкил), производные кислот, такие как сложные эфиры (например, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкилкарбонилокси, алкилкарбонилоксиалкил), амиды (например, аминокарбонил, моно- или ди-алкиламиникарбонил, аминокарбонилалкил, моно- или диалкиламиникарбонилалкил, ариламиникарбонил), карбаматы (например, алкоксикарбониламино, арилоксикарбониламино, аминокарбонилокси, моно- или диалкиламиникарбонилокси,

ариламинокарбонокси) и мочевины (например, моно- или диалкиламинокарбониламино или ариламинокарбониламино); азотсодержащие группы, такие как амины (например, amino, моно- или диалкиламино, aminoалкил, моно- или диалкиламиноалкил), азиды, нитрилы (например, циано, цианоалкил), нитро; серосодержащие группы, такие как тиолы, тиоэфиры, сульфоксиды и сульфоны (например, алкилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтиоалкил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонилалкил, арилтио, арисульфинил, арисульфонил, аритиоалкил, арилсульфинилалкил, арилсульфонилалкил); а также гетероциклические группы, содержащие один или более гетероатомов (например, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиранил, пиронил, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиперидил, гексагидроазепинил, пиперазинил, морфолинил, тианафтил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, оксииндолил, изоиндолил, индазолил, индолинил, 7-азаиндолил, бензопиранил, кумаринил, изокумаринил, хинолинил, изохинолинил, нафтридинил, циннолинил, хиназолинил, пиридопиридил, бензоксазинил, хиноксалинил, хроменил, хроманил, изохроманил, фталазинил и карболинил).

Термин «гетероарил» относится к ароматическому моно- или полициклическому радикалу из 5-12 атомов, содержащему по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, пиридилил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, оксазолил, тиазолил и тому подобное.

Описанная выше гетероарильная группа может быть независимо замещена одним, двумя или тремя заместителями. Заместители могут включать, например: углеродсодержащие группы, такие как алкил, арил, ариалкил (например, замещенный и незамещенный фенил, замещенный и незамещенный бензил); атомы галогена и галогенсодержащие группы, такие как галогеналкил (например, трифторметил); кислородсодержащие группы, такие как спирты (например, гидроксил, гидроксилалкил, арил(гидроксил)алкил), простые эфиры (например, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, арилоксиалкил), альдегиды (например, карбоксальдегид), кетоны (например, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, арилкарбонил, ариалкилкарбонил, арилкарбонилалкил), кислоты (например, карбокси, карбоксиалкил), производные кислот, такие как сложные эфиры (например, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкилкарбонилокси, алкилкарбонилоксиалкил), амиды (например, аминокарбонил, моно- или ди-алкиламинокарбонил, аминокарбонилалкил, моно- или

диалкиламинокарбонилалкил, ариламинокарбонил), карбаматы (например, алкоксикарбониламино, арилоксикарбониламино, аминакарбонилокси, моно- или диалкиламинокарбонилокси, ариламинокарбонилокси) и мочевины (например, моно- или диалкиламинокарбониламино или ариламинокарбониламино); азотсодержащие группы, такие как амины (например, амино, моно- или диалкиламино, аминоалкил, моно- или диалкиламиноалкил), азиды, нитрилы (например, циано, цианоалкил), нитро; серосодержащие группы, такие как тиолы, тиоэфиры, сульфоксиды и сульфоны (например, алкилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтиоалкил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонилалкил, арилтио, арилсульфинил, арилсульфонил, арилтиоалкил, арилсульфинилалкил, арилсульфонилалкил); а также гетероциклические группы, содержащие один или более гетероатомов (например, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиранил, пиронил, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиперидил, гексагидроазепинил, пиперазинил, морфолинил, тианафтил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, оксииндолил, изоиндолил, индазолил, индолинил, 7-азаиндолил, бензопиранил, кумаринил, изокумаринил, хинолинил, изохинолинил, нафтридинил, циннолинил, хиназолинил, пиридопиридил, бензоксазинил, хиноксалинил, хроменил, хроманил, изохроманил, фталазинил, бензотиазолил и карболинил).

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» обозначает алкил-О-; и термин "алкоил" обозначает алкил-СО-. Замещающие алкокси-группы или алкоксисодержащие заместители могут быть замещены, например, одной или более алкильными или галогеновыми группами.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» обозначает радикал фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно радикал фтора, хлора или брома.

Соединения формулы I могут содержать один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереоизомеры, смеси диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смеси диастереоизомерных рацематов. Оптически активные формы можно получить, например, путем разделения рацематов, асимметричным синтезом или асимметричной хроматографией (хроматография с хиральными адсорбентами или элюентом). Настоящее изобретение охватывает все эти формы.

При практическом осуществлении способа согласно настоящему изобретению эффективное количество любого одного из соединений согласно настоящему изобретению или комбинации любого из соединений согласно настоящему изобретению вводят с помощью любого из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники по отдельности или в комбинации. Таким образом, указанные соединения или композиции можно вводить, например, в глаз, перорально (например, в ротовую полость), сублингвально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно или подкожно), ректально (например, посредством суппозиторий или промыванием), трансдермально (например, электропорация кожи) или путем ингаляции (например, с помощью аэрозоля) и в форме твердых, жидких или газообразных дозированных форм, включая таблетки и суспензии. Введение можно проводить в виде единичной дозированной формы с непрерывной терапией или в режиме однократной терапии *ad libitum*. Терапевтическая композиция также может быть в форме масляной эмульсии или дисперсии в сочетании с липофильной солью, такой как панмоявая кислота, или в форме биоразлагаемой композиции с замедленным высвобождением для подкожного или внутримышечного введения.

Подходящие фармацевтические носители для приготовления композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой твердые вещества, жидкости или газы. Таким образом, указанные композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, капсул, суппозиторий, порошков, составов с энтеросолюбильным покрытием или защищенными другим способом (например, связывание с ионообменными смолами или упаковка в липидно-белковые везикулы), составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей и тому подобное. Носитель можно выбрать из различных масел, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. Вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и гликоли являются типичными жидкими носителями, особенно (когда они изотоничны крови) для растворов для инъекций. Например, составы для внутривенного введения включают стерильные водные растворы активного ингредиента (активных ингредиентов), которые готовят путем растворения твердого активного ингредиента (твердых активных ингредиентов) в воде с получением водного раствора, после чего указанный раствор стерилизуют. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, тальк, желатин, солод, рис, муку, мел, оксид кремния, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и тому подобные. Указанные композиции можно подвергать воздействию обычных фармацевтических добавок, таких

как консерванты, стабилизирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, буферы и тому подобное. Подходящие фармацевтические носители и их составы описаны в E. W. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences. Такие композиции в любом случае будут содержать эффективное количество активного соединения вместе с подходящим носителем, чтобы приготовить подходящую дозированную лекарственную форму для правильного введения реципиенту.

Доза соединения согласно настоящему изобретению зависит от ряда факторов, таких как, например, способ введения, возраст и масса тела субъекта и состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению, и в конечном итоге будет определяться лечащим врачом или ветеринаром. Такое количество активного соединения, которое определено лечащим врачом или ветеринаром, упоминается в настоящем описании и в формуле изобретения как «терапевтически эффективное количество». Например, доза соединения согласно настоящему изобретению обычно находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 1000 мг в день. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное терапевтически эффективное количество составляет от примерно 10 до примерно 500 мг в день.

Понятно, что соединения общей формулы I и II согласно настоящему изобретению могут быть дериватизированы по функциональным группам для получения производных, которые способны превращаться обратно в исходное соединение *in vivo*. Физиологически приемлемые и метаболически лабильные производные, которые способны продуцировать исходные соединения общей формулы I *in vivo*, также входят в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить, начиная с коммерчески доступных исходных материалов и используя общие методы и процедуры синтеза, известные специалистам в данной области. Химические вещества можно приобрести у таких компаний, как, например, Aldrich, Argonaut Technologies, VWR и Lancaster. Расходные материалы и оборудование для хроматографии можно приобрести у таких компаний, как, например, AnaLogix, Inc, Берлингтон, штат Висконсин, США; Biotage AB, Шарлотсвилл, штат Виргиния, США; Analytical Sales and Services, Inc., Помптон-Плейнс, штат Нью-Джерси, США; Teledyne Isco, Линкольн, штат Небраска, США; VWR International, Бриджпорт, штат Нью-Джерси, США; Varian Inc., Пало-Альто, штат Калифорния, США и Multigram II Mettler Toledo Instrument, Ньюарк, штат Делавэр, США. Колонки Biotage, ISCO и Analogix

представляют собой предварительно упакованные колонки с силикагелем, используемые в стандартной хроматографии.

Соединения формулы I можно получить в соответствии со следующими схемами. Эти органотрифторборатные соли можно получить несколькими стандартными способами, представленными способом E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, и M. R. Scrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027, но более удобно получение с помощью недавно разработанного метода J. J. Lennox and G. C. Llyod-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 9385-9388.

Схема 1

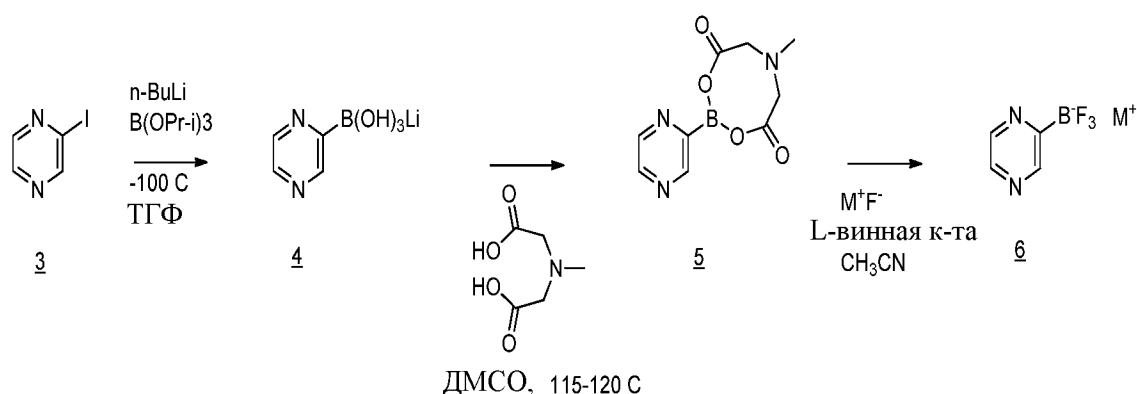


Схема 2

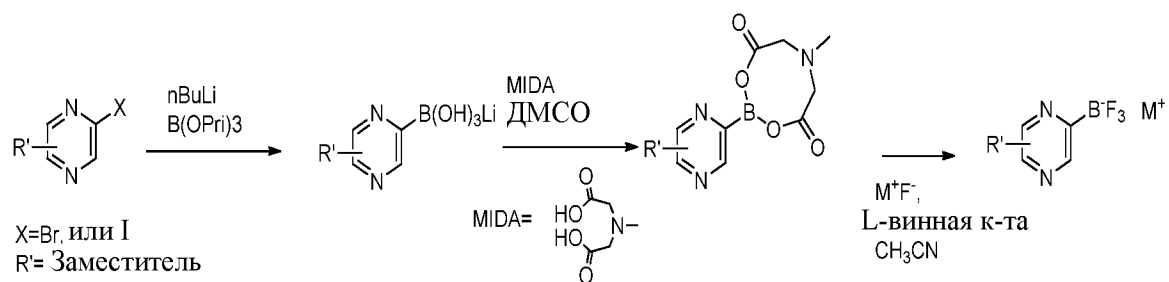


Схема 3

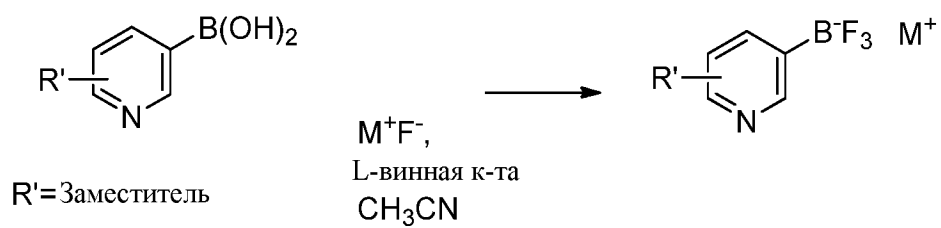
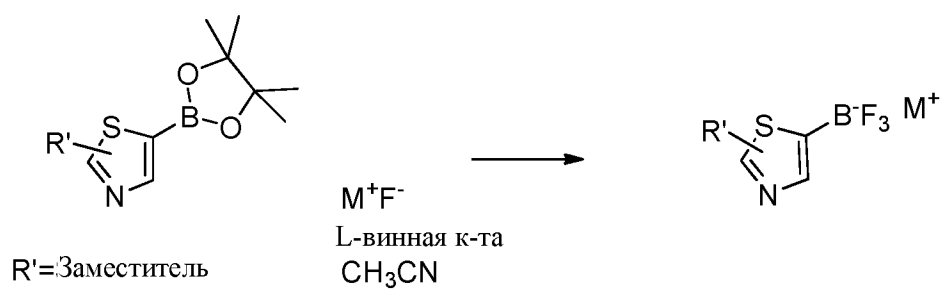
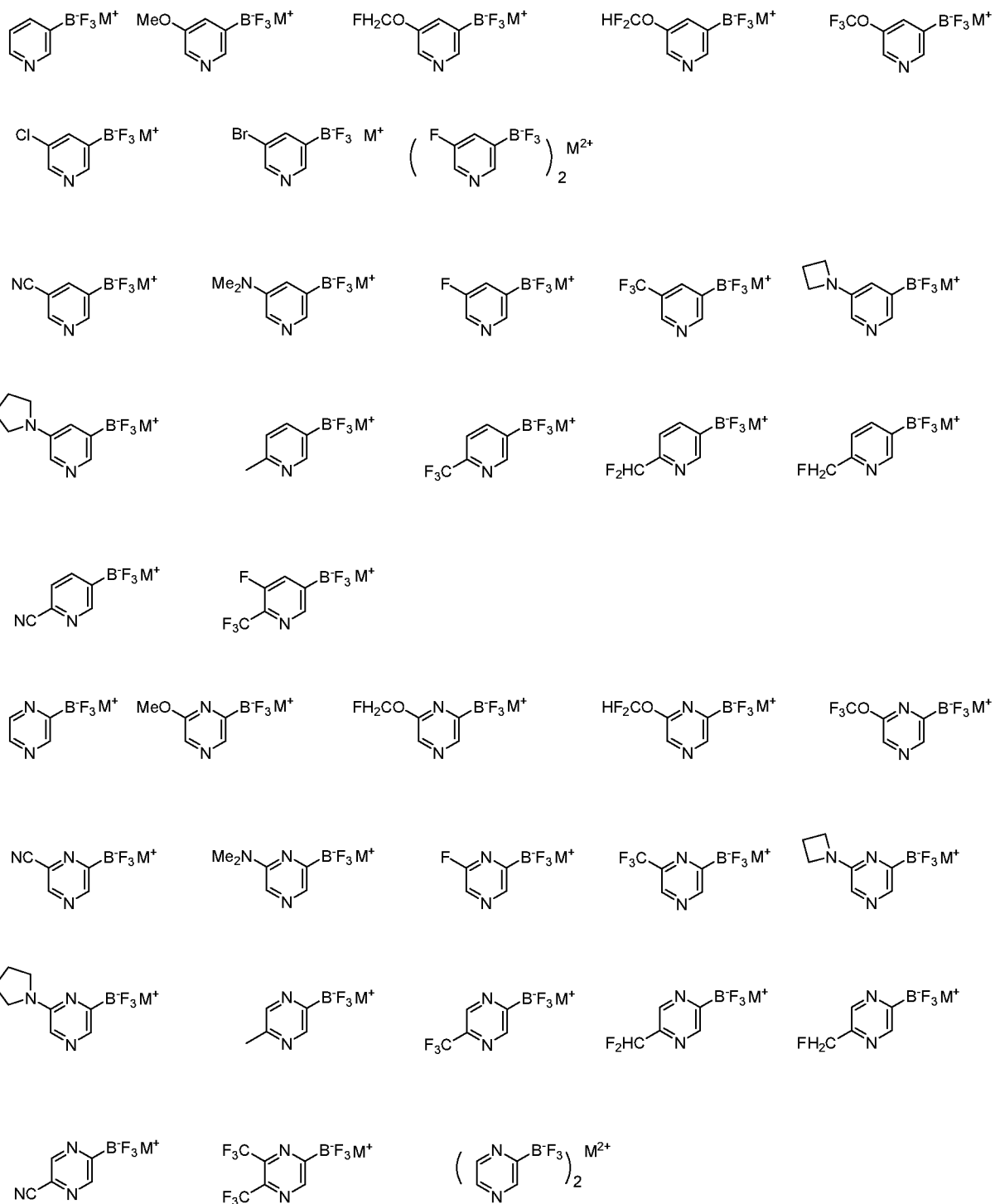
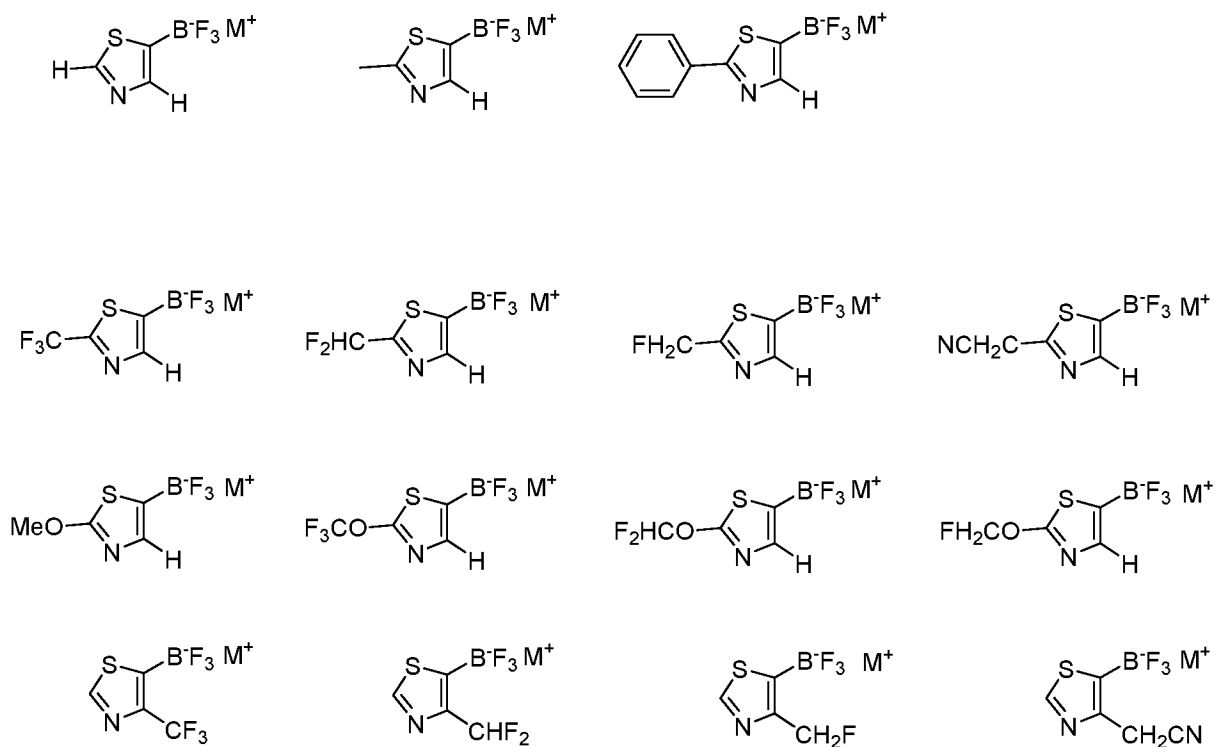


Схема 4



Представлены типичные соединения согласно настоящему изобретению, полученные способами, описанными на схемах выше и в приведенных ниже примерах:



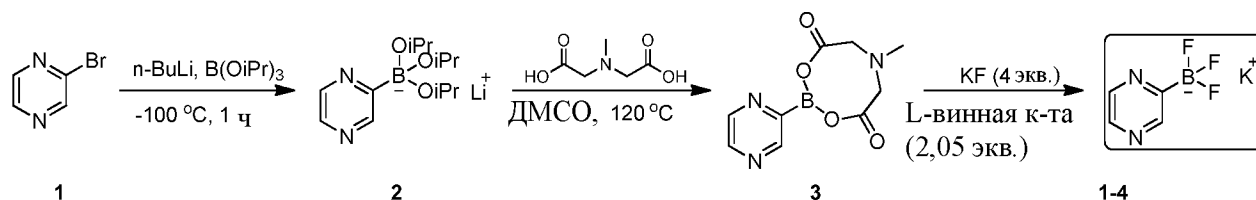


ПРИМЕРЫ

Синтетические способы получения типичных соединений согласно настоящему изобретению иллюстрируются в следующих примерах. Исходные материалы являются коммерчески доступными или их можно получить в соответствии с процедурами, известными в данной области техники или так, как показано в настоящем документе. Следующие примеры предназначены для того, чтобы помочь проиллюстрировать настоящее изобретение, и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения и не должны рассматриваться как таковые.

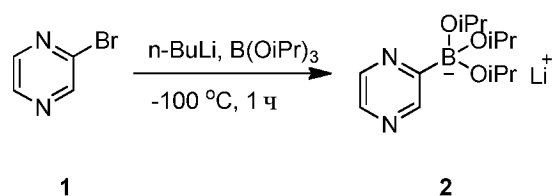
Пример 1

Синтез [трифтор(пиразин-2-ил)боранил]калия (1+)



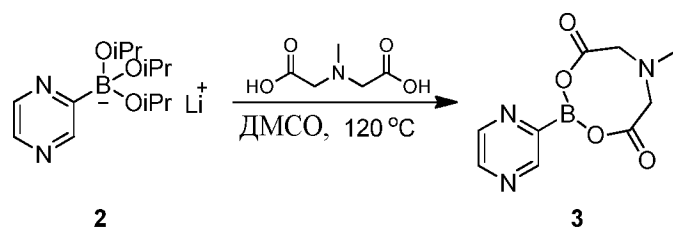
Синтез [тригидрокси(пиразин-2-ил)боранил]лития (1+)

Стадия 1. Синтез [триизопропокси(пиразин-2-ил)боранил]лития (1+)



К раствору 2-бромпиразина (10 г, 62,90 ммоль, 1 экв.) и триизопропил бората (13,28 г, 69,19 ммоль, 16,23 мл, чистота 98%, 1,1 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в $n\text{-гексане}$, 26,42 мл, 1,05 экв.) по каплям при температуре -90°C в атмосфере N_2 . При этом температуру поддерживали ниже -85°C . Смесь перемешивали при температуре -85°C в течение 20 минут в атмосфере N_2 . ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) показала, что исходный материал полностью израсходован. Указанную смесь использовали непосредственно на последующем этапе. Неочищенный продукт [триизопропокси(пиразин-2-ил)боранил]литий (1+) (17,24 г, неочищенный) в ТГФ (200 мл) в виде красно-черного растворителя использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез 6-метил-2-(пиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазоборокан-4,8-диона



К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (27,76 г, 188,70 ммоль, 3 экв.) в DMF (160 мл) добавляли раствор [триизопропокси(пиразин-2-ил)-боранил]лития (1+) (17,24 г, 62,90 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) при температуре 120°C . Указанную смесь перемешивали при температуре

120°C в течение 20 минут. ТСХ показала, что реагент 2 был полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат/ацетонитрил = от 3/1/0 до 0/10/1). Остаток промывали EtOAc (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили и промывали ацетонитрилом (200 мл $\times$ 3), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метил-2-(пиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (14,2 г) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 8,81 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,73 - 8,68 (m, 1H), 8,56 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 2,62 (s, 3H)

Стадия 3. Синтез трифтор(пиразин-2-ил)бората калия



К раствору 6-метил-2-пиразин-2-ил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (13,7 г, 58,30 ммоль, 1 экв.) в MeCN (233 мл) добавляли KF (10 М в воде, 23,32 мл, 4 экв.) и раствор винной кислоты (17,94 г, 119,51 ммоль, 2,05 экв.) в ТГФ (90 мл). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что реагент 3 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Указанную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали MeCN (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением продукта. Получали соединение трифтор(пиразин-2-ил)борат калия (6 г, 32,26 ммоль, выход 55,34%) в виде белого твердого вещества.

Перекристаллизация: 1-4

Целевой продукт растворяли в CH_3CN (1 г/40 мл) и нагревали до температуры 90°C в течение 10 минут. Затем горячую суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части CH_3CN . Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали CH_3CN (10 мл) с получением белого твердого вещества. Вышеуказанную процедуру повторяли несколько раз до обеспечения хорошего качества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 146,8 $[M-K]^-$

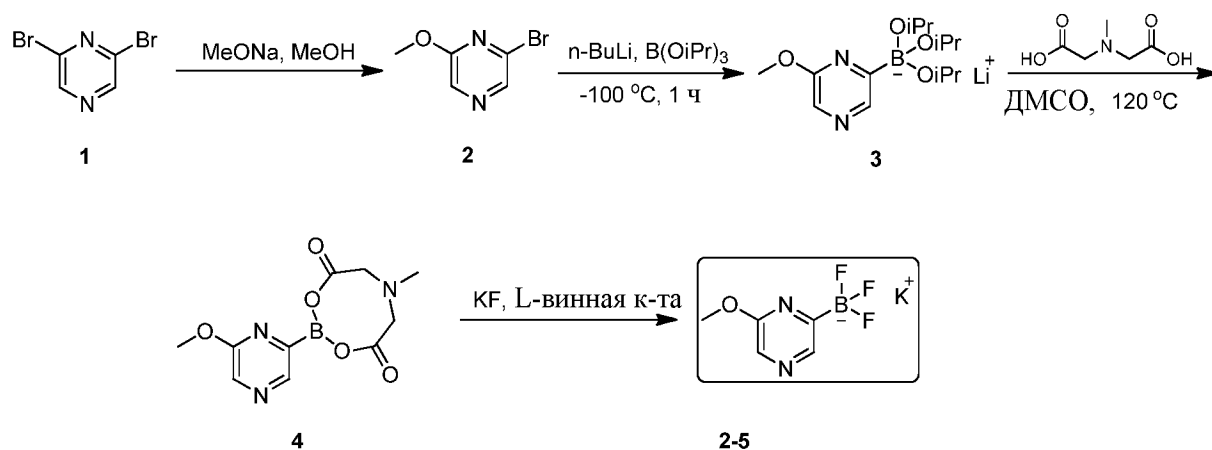
1H ЯМР (400МГц, ацетонитрил- d_3) 9,16 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,53 (dd, $J = 1,3, 3,1$ Гц, 1H)

^{19}F ЯМР (400МГц, ацетонитрил- d_3) -145,6 (q, 3F)

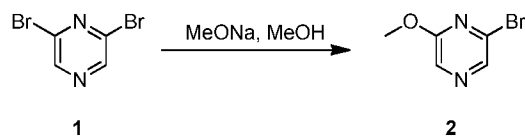
^{11}B ЯМР (400МГц, ацетонитрил- d_3) 0,95 (q, 1B)

^{13}C ЯМР (101МГц, ацетонитрил- d_3) 152,92 (шир. s, 1C), 146,42, 132,86 (шир. s, 1C)

Пример 2



Стадия 1. Синтез 2-бром-6-метоксипиридина



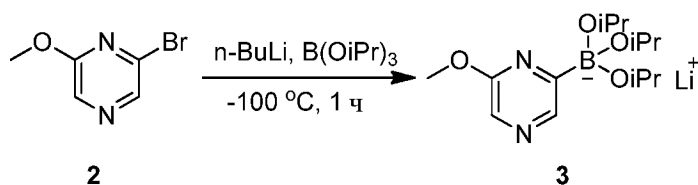
К раствору 2,6-дибромпиридина (67 г, 281,65 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (670 мл) добавляли NaOMe (18,26 г, 337,99 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 40 °C в течение 1 часа. ЖХМС показала ~99% целевого соединения. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (80 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением раствора (200 мл), затем разбавляли H_2O 200 мл и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:

этилацетат = от 1:0 до 20:1). Соединение 2-бром-6-метоксипиразин (45 г, 214,27 ммоль, выход 76,08%, чистота 90%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 188,9 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400МГц, ДМСО) 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 3,91 (s, 3H)

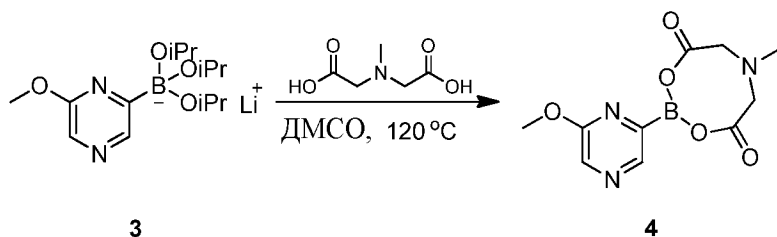
Стадия 2. Синтез [триизопропокси-(6-метоксипиразин-2-ил)боранил]лития(1+)



К раствору 2-бром-6-метоксипиразина (20 г, 105,81 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли триизопропилборат (23,88 г, 126,98 ммоль, 29,19 мл, 1,20 экв.), $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в $n\text{-гексане}$, 50,79 мл, 1,2 экв.) по каплям при температуре -100°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при температуре -100°C в течение 1 часа. ТСХ показала, что исходный материал полностью израсходован. Неочищенный продукт [триизопропокси-(6-метоксипиразин-2-ил)боранил]литий(1+) (32 г, неочищенный) в ТГФ (200 мл) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1 мл реакционной смеси добавляли к 5 мл MeOH . Смесь концентрировали при пониженном давлении. 1H ЯМР показал целевой продукт.

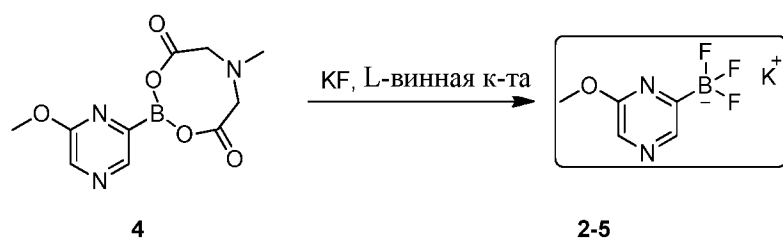
1H ЯМР (400МГц, CD_3CN) 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,90 (s, 3H)

Стадия 3. Синтез 2-(6-метоксипиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона



К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (23,22 г, 157,83 ммоль, 1,50 экв.) в ДМСО (190 мл) добавляли раствор [триизопропокси-(6-метоксипиразин-2-ил)боранил]лития(1+) (32 г, 105,22 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) по каплям при температуре 120°C. Смесь перемешивали при температуре 120 °C в течение 1 часа. ТСХ показала, что исходный материал полностью израсходован и образовались новые пятна. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = от 5:1 до 0:1, этилацетат: MeCN = 5:1). Соединение 2-(6-метоксипиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион (16 г, 57,35 ммоль, выход 54,51%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃CN) 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,16 - 4,10 (d, *J* = 16,8 Гц, 2H), 4,04 - 3,98 (d, *J* = 16,8 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

Стадия 4. Синтез [трифтор-(6-метоксипиразин-2-ил)боранил]калия(1+)



К раствору 2-(6-метоксипиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (31 г, 116,97 ммоль, 1 экв.) в MeCN (470 мл) добавляли раствор KF (27,18 г, 467,87 ммоль, 10,96 мл, 4 экв.) в H₂O (47 мл) и раствор L-винной кислоты (35,99 г, 239,78 ммоль, 2,05 экв.) в THF (176 мл). Смесь перемешивали при температуре 35 °C в течение 24 часа. ТСХ показала, что исходный материал полностью израсходован. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeCN (150 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением продукта. Соединение [трифтор-(6-метоксипиразин-2-ил)боранил]калий(1+) (25 г, неочищенное) получали в виде белого твердого вещества.

Условия перекристаллизации:

25 г целевого продукта растворяли в CH_3CN (1000 мл) и нагревали до температуры 90°C в течение 10 минут. Затем раствор смеси фильтровали как можно скорее, а затем охлаждали до комнатной температуры. Фильтрат охлаждали до температуры 25°C , образовывались кристаллы. Затем осадок отфильтровывали, осадок на фильтре собирали и сушили при пониженном давлении с получением белых кристаллов.

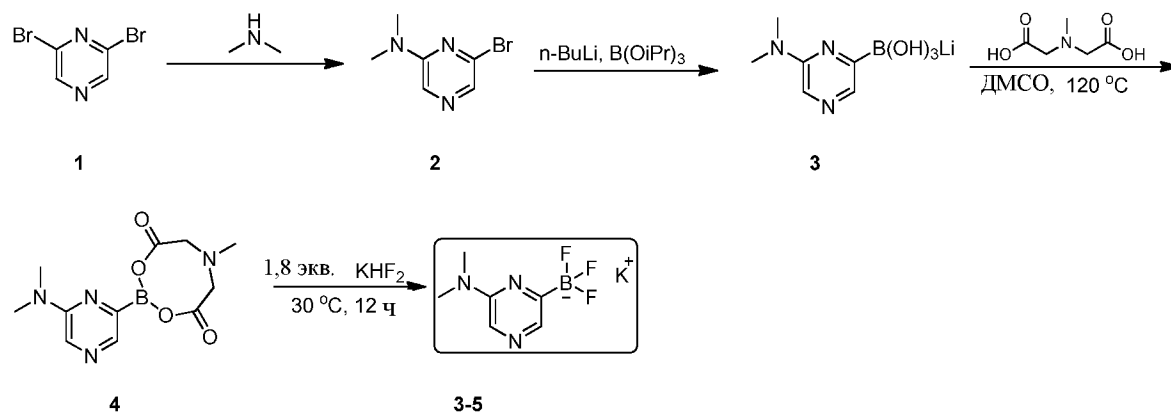
ЖХ-МС (ESI) m/z 159,0 $[\text{M}-\text{KF}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400МГц, ацетонитрил- d_3) 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,93 (s, 3H)

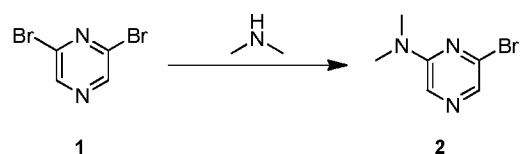
^{19}F ЯМР (400МГц, ацетонитрил- d_3) -142,5 (q, 3F)

^{11}B ЯМР (400МГц, ацетонитрил- d_3) 2,45 (q, 1B)

Пример 3



Стадия 1. Синтез 6-бром-N,N-диметилпирозин-2-амин

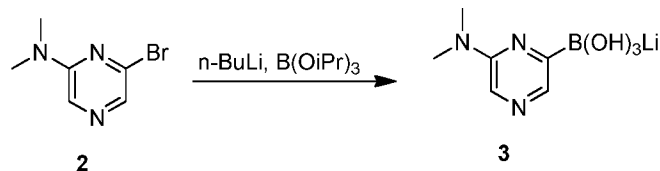


Смесь 2,6-дибромпирозина (39,00 г, 163,95 ммоль, 1,00 экв.) и диметиламина (89,59 г, 655,80 ммоль, 100,66 мл, чистота 33% в воде, 4,00 экв.) перемешивали при температуре 20°C в течение 3 часов. ТСХ

показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Указанную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл × 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка с силикагелем SepaFlash® 120 г, элюент с 0-15% градиентом этилацетат/петролейный эфир при 85 мл/мин). Соединение 6-бром-N,N-диметилпиразин-2-амин (33,00 г, 163,33 ммоль, выход 99,62%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) 7,88 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,12 (s, 6H)

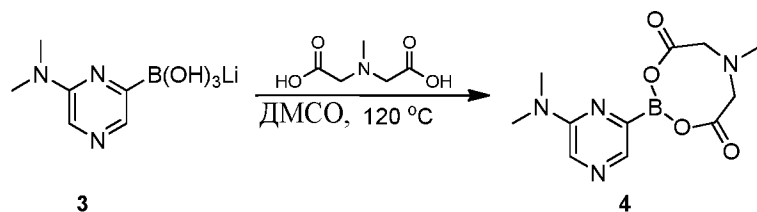
Стадия 2. Синтез соединения [6-(диметиламино)пиразин-2-ил]борной кислоты;гидроксилитий



К раствору 6-бром-N,N-диметилпиразин-2-амин (9,90 г, 49,00 ммоль, 1,00 экв.) и триизопропил бората (11,06 г, 58,80 ммоль, 13,49 мл, 1,20 экв.) в ТГФ (100,00 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М в н-гексане, 23,52 мл, 1,20 экв.) при температуре -100°C. Смесь перемешивали при температуре -100°C в течение 1 часа. ТСХ показала, что реагент 2 полностью израсходован. Неочищенный продукт [6-(диметиламино)пиразин-2-ил]борной кислоты;гидроксилитий (9,00 г, 47,14 ммоль, выход 96,20%) в ТГФ (100 мл) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 0,5 мл смеси гасили с помощью MeOH (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении, что подтверждали с помощью ЯМР высокого разрешения (ES5002-247-P1A).

¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,88 (s, 6H)

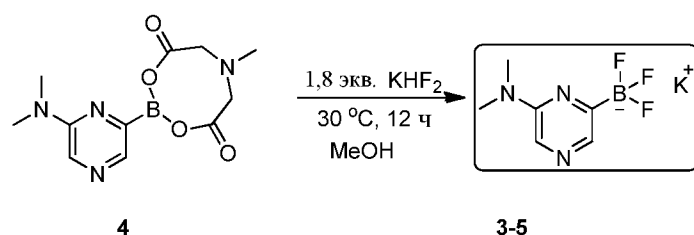
Стадия 3. Синтез 2-(6-(диметиламино)пиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона



К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (10,75 г, 73,07 ммоль, 1,50 экв.) в ДМСО (100,00 мл) добавляли раствор соединения сложный эфир [6-(диметиламино)пиразин-2-ил]борной кислоты;гидроксилитий (9,30 г, 48,71 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям при температуре 120°C. Смесь перемешивали при температуре 120 °C в течение 1 часа. ТСХ показала, что реагент 3 полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/MeCN = от 1/0 до 10/1). Соединение 2-[6-(диметиламино)пиразин-2-ил]-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион (6,50 г, 23,38 ммоль, выход 47,99%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, ацетонитрил-d₃) 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 16,8 Гц, 2H), 4,01 (d, *J* = 16,8 Гц, 2H), 3,07 (s, 6H), 2,67 (s, 3H)

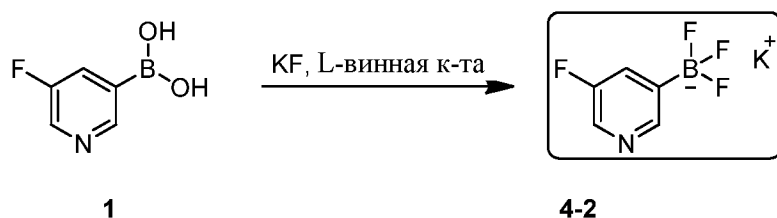
Стадия 4. Синтез (6-(диметиламино)пиразин-2-ил)трифторбората калия



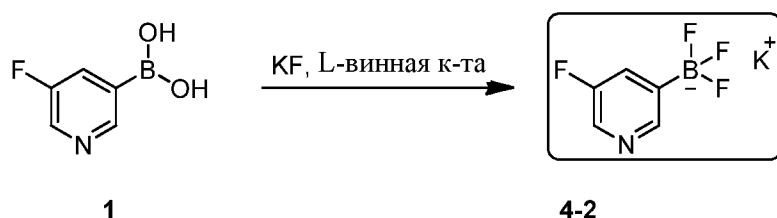
К раствору 2-[6-(диметиламино)пиразин-2-ил]-6-метил-1,3,6,2-диоксазоборокан-4,8-диона (6,00 г, 21,58 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (60,00 мл) добавляли KHF₂ (4,5 М в воде, 8,63 мл, 1,80 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что осталось ~ 10% реагента 4, и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением продукта. Соединение калий;6-дифторборанил-N,N-диметилпиразин-2-амин;фторид (3,40 г, 14,84 ммоль, выход 68,79%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 172,1 [M-KF+H]⁺¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,25 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,19 (s, 6H)¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) -144,47 (шир. dd, $J = 43,5, 87,0$ Гц, 3F)¹¹B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил-d₃) 2,10 - 0,40 (м, 1В)

Пример 4



Стадия 1. Синтез [трифтор-(5-фтор-3-пиридил)боранил]калия(1+)



К суспензии (5-фтор-3-пиридил)борной кислоты (30 г, 212,90 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (851 мл) добавляли KF (49,48 г, 851,62 ммоль, 4 экв.) в H_2O (85,1 мл) при температуре 18°C. Смесь перемешивали до полного растворения борной кислоты, L-(+)-винную кислоту (65,51 г, 436,45 ммоль, 2,05 экв.) растворяли в ТГФ (319 мл) и по каплям добавляли к быстро перемешиваемой двухфазной смеси в течение десяти минут. Мгновенно образовывался белый осадок и флоккулировал в течение 2 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Смесь фильтровали непосредственно и осадок на фильтре промывали CH_3CN (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток перекристаллизовывали из CH_3CN (1 г/10 мл, 1 г/5 мл, 1 г/2,5 мл). Соединение [трифтор-(5-фтор-3-пиридил)боранил]калий(1+) (15 г, 72,68 ммоль, выход 34,14%, чистота 98,35%) получали в виде белого твердого вещества.

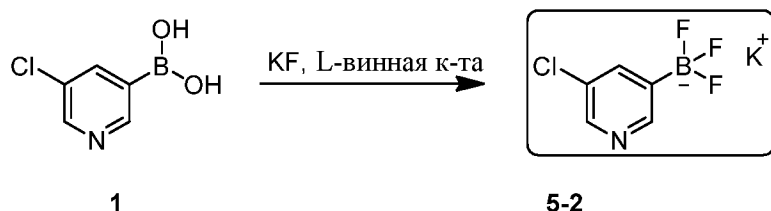
ЖХ-МС (ESI) m/z 146,0 $[\text{M-KF+H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,51 (шир. d, $J = 8,4$ Гц, 1H)

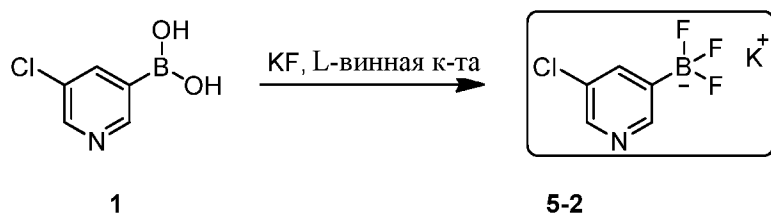
^{19}F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) -130,5 (s, 1F), -141,5 ~ -143,0 (m, 3F)

^{11}B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 1,5 ~ -3,5 (q, 1B)

Пример 5



Стадия 1. Синтез соединения [трифтор-(5-фтор-3-пиридил)боранил]калий(1+) ES5002-466-P1



К суспензии (5-хлор-3-пиридил)борной кислоты (20 г, 127,09 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (508 мл) добавляли KF (29,54 г, 508,38 ммоль, 4 экв.) в H_2O (51 мл) при температуре 18°C. Смесь перемешивали до полного растворения борной кислоты, L-(+)-винную кислоту (39,11 г, 260,54 ммоль, 2,05 экв.) растворяли в ТГФ (190 мл) и по каплям добавляли к быстро перемешиваемой двухфазной смеси в течение десяти минут. Мгновенно образовывался белый осадок и флоккулировал в течение 2 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Смесь фильтровали непосредственно и осадок на фильтре промывали CH_3CN (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток перекристаллизовывали из CH_3CN (1 г/10 мл, 1 г/8 мл, 1 г/6 мл). Соединение [(5-хлор-3-пиридил)-трифторборанил]калий(1+) (10 г, 45,57 ммоль, выход 35,86%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 162,0 $[\text{M-KF}+\text{H}]^+$

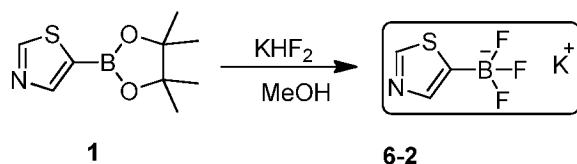
^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,78 (s, 1H)

^{19}F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) -142,5 (q, 3F)

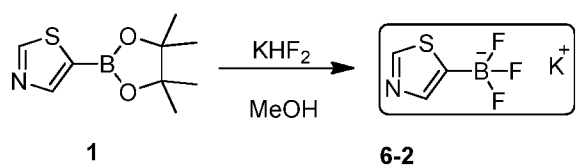
^{11}B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 1,5 - 4,5 (q, 1B)

Пример 6

Схема:



Стадия 1. Синтез трифтор(тиазол-5-ил)бората калия



К раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)тиазола (10,00 г, 47,37 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50,00 мл) добавляли KHF₂ (4,5 М, 31,58 мл в воде, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 3 часов. ТСХ показала, что реагент 1 полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь промывали EtOAc (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Указанный неочищенный продукт промывали MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения трифтор(тиазол-5-ил)бората калия (2,95 г, 15,44 ммоль, 32,60% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества.

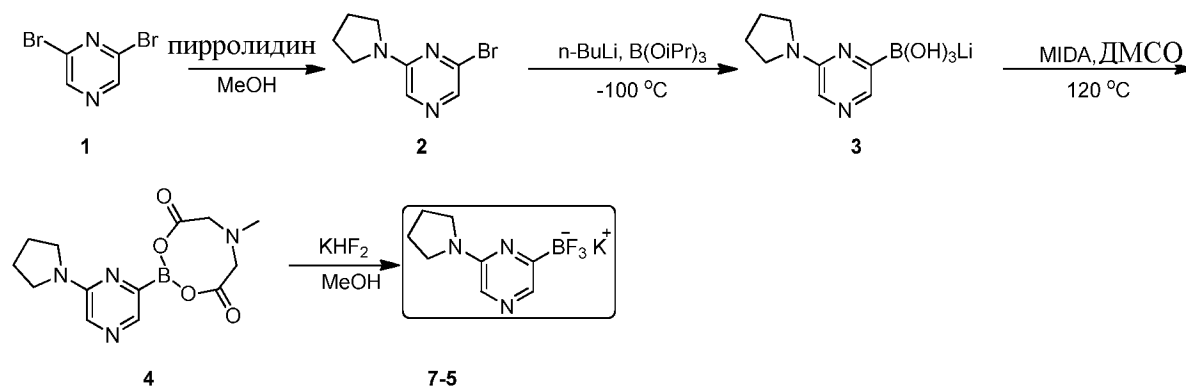
МС (ESI) m/z 134,0 [M-KF+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,73 (s, 1H), 7,67 (s, 3H)

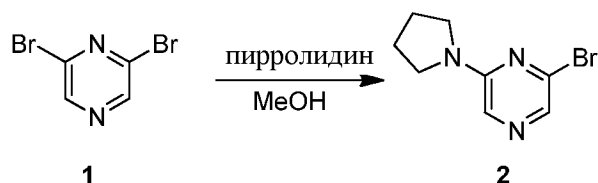
¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) -135,88 (шир. dd, J = 44,8, 90,6 Гц, 3F)

¹¹B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил-d₃) 1,86, 2,39 (q, J = 45,9 Гц, 1B)

Пример 7



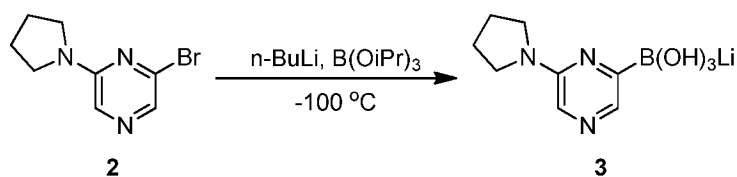
Стадия 1. Синтез 2-бром-6-пирролидин-1-илпиразина

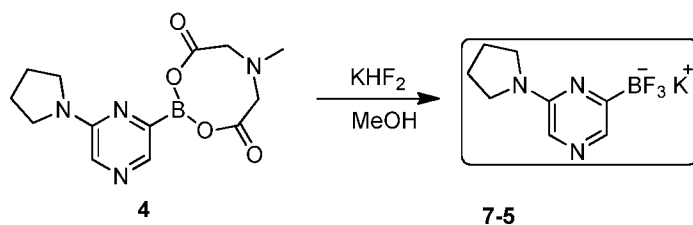


К раствору 2,6-дибромпиразина (2,00 г, 8,41 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,00 мл) добавляли пирролидин (1,79 г, 25,23 ммоль, 2,11 мл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре 15 °C в течение 3 часов. ТСХ показала, что реагент 1 полностью израсходован. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл $\times$ 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка с силикагелем SepaFlash® 24 г, элюент с 0-15% градиентом этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин). Соединение 2-бром-6-пирролидин-1-илпиразин (1,70 г, 7,45 ммоль, выход 88,62%) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,48 (шир. t, $J = 6,5$ Гц, 4H), 2,08 - 1,98 (m, 4H)

Стадия 2. Синтез соединения гидроксилитий;(6-пирролидин-1-илпиразин-2-ил)борная кислота





К раствору 6-метил-2-(6-пирролидин-1-илпиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазaborокан-4,8-диона (1,00 г, 3,29 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,00 мл) добавляли KHF₂ (4,5 М в воде, 1,32 мл, 1,80 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 1 часа. ТСХ показала, что осталось ~ 10% реагента 4, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением продукта. Продукт не был очищен. Соединение калий;дифтор-(6-пирролидин-1-илпиразин-2-ил)боран; фторид (300,00 мг, 1,18 ммоль, выход 35,75%) получали в виде белого твердого вещества.

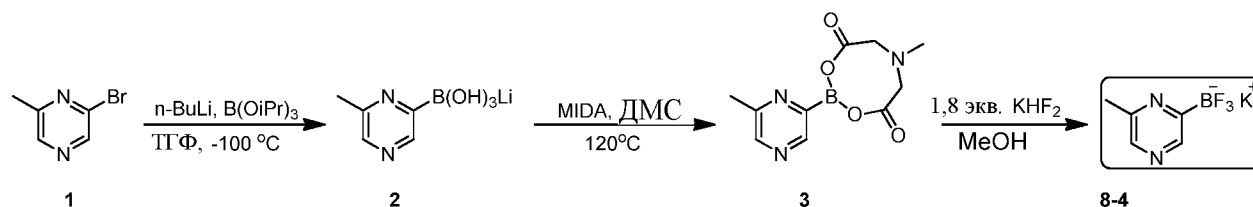
ЖХ-МС (ESI) m/z 198,1 [M-KF+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,38 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,61 (шир. t, $J = 6,4$ Гц, 4H), 2,12 - 2,06 (m, 4H)

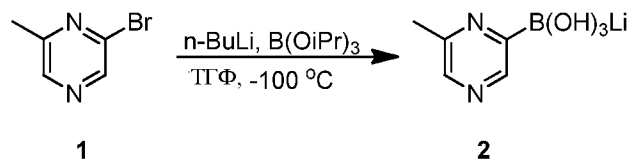
¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) -145,13 (шир. dd, $J = 41,2, 82,4$ Гц, 3F)

¹¹B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил-d₃) 1,48 - 0,17 (m, 1B)

Пример 8



Стадия 1. Синтез соединения гидроксилитий;(6-метилпиразин-2-ил)борная кислота ES5002-267-P1

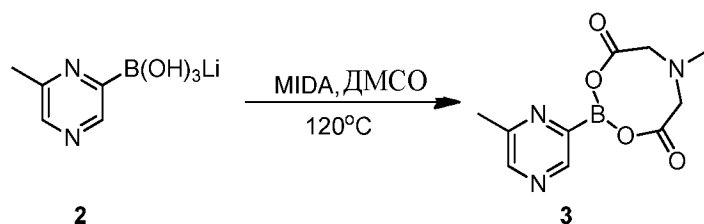


К раствору 2-бром-6-метилпиразина (3,10 г, 17,92 ммоль, 1,00 экв.) и триизопропила бората (4,04 г, 21,50 ммоль, 4,93 мл, 1,20 экв.) в ТГФ (30,00 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в н-гексане, 7,88 мл, 1,10 экв.) по каплям при температуре -100°C. Смесь перемешивали при температуре -100 °С в течение 1 часа. ТСХ показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Неочищенный продукт гидроксилитий;(6-метилпиразин-2-ил)борную кислоту (2,90 г, неочищенный) в ТГФ (30 мл) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 0,5 мл смеси гасили MeOH (3 мл) и определяли с помощью ЯМР высокого разрешения.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 2,30 (s, 3H)

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ = 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

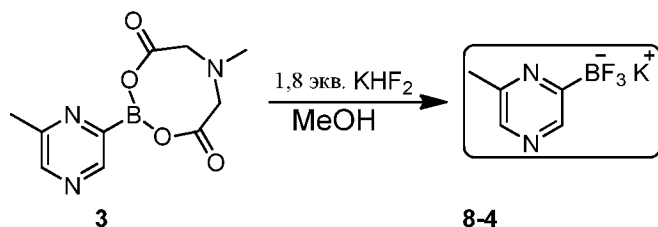
Стадия 2. Синтез 6-метил-2-(6-метилпиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона



К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (3,95 г, 26,87 ммоль, 1,50 экв.) в ДМСО (35,00 мл) добавляли раствор соединения гидроксилитий;(6-метилпиразин-2-ил)борной кислоты сложный эфир (2,90 г, 17,91 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям при температуре 120°C. Смесь перемешивали при температуре 120 °С в течение 1 часа. ТСХ показала, что реагент 2 полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат/ацетонитрил = от 2/1/0 до 0/10/1). Соединение 6-метил-2-(6-метилпиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион (1,10 г, 4,42 ммоль, выход 24,66%) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

Стадия 3. Синтез соединения калий,дифтор-(6-метилпиразин-2-ил)боран;фторид ES5002-277-P1



К раствору 6-метил-2-(6-метилпиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксаборокан-4,8-диона (400,00 мг, 1,61 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (4,00 мл) добавляли KHF₂ (4,5 М в воде, 644,00 мкл, 1,80 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что осталось ~ 10% реагента 3, и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением продукта. Соединение калий;дифтор-(6-метилпиразин-2-ил)боран;фторид (120,00 мг, 582,74 мкмоль, выход 36,19%, чистота 97,128%) получали в виде белого твердого вещества.

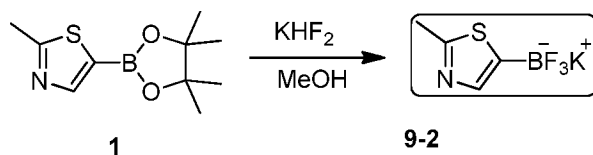
ЖХ-МС (ESI) m/z 143,1 [M-KF+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 9,11 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 2,71 (s, 3H)

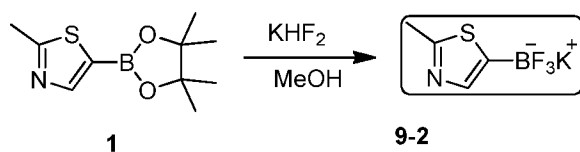
¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) -145,22 (шир. dd, J = 40,1, 79,0 Гц, 3F)

¹¹B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил-d₃) 1,60 - -0,44 (m, 1B)

Пример 9



Стадия 1. Синтез [трифтор-(2-метилтиазол-5-ил)-λ⁵-боранил]калий(1+)



К раствору 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (0,5 г, 2,22 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли KHF_2 (4,5 М в воде, 888,43 мкл, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 12 часов. ТСХ показала, что реагент 1 был полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeCN (5 мл x 3) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали EtOAc (10 мл x 3) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили и перекристаллизовывали из MeCN (5 мл) с получением продукта. Соединение [трифтор-(2-метилтиазол-5-ил)- λ^5 -боранил]калий(1+) (150 мг, 731,53 мкмоль, выход 32,94%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

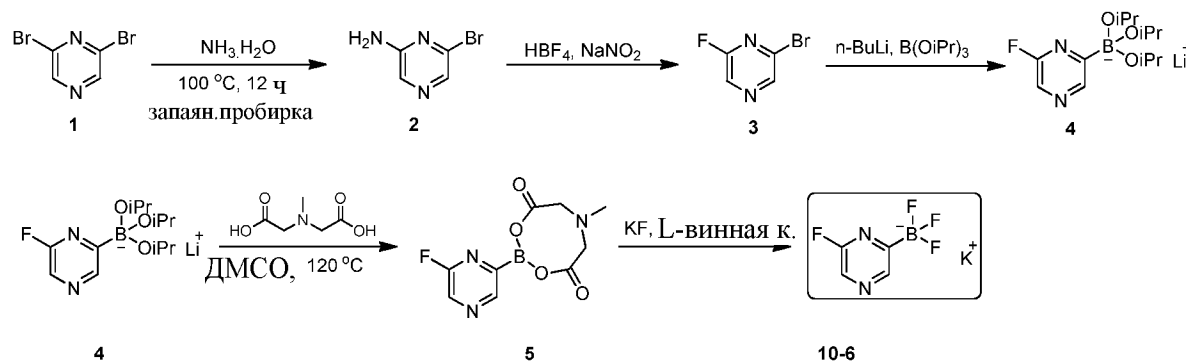
ЖХ-МС (ESI) m/z 148,0 $[\text{M}-\text{KF}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 7,36 (s, 1H), 3,00 (s, 3H)

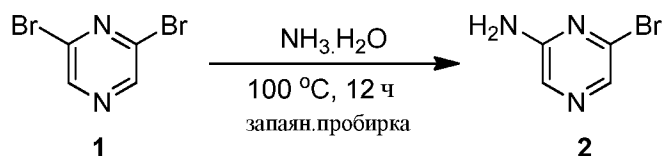
^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил- d_3) -135,93 (шир. dd, $J = 44,6, 90,4$ Гц, 3F)

^{11}B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил- d_3) 2,19 (шир. d, $J = 45,2$ Гц, 1B)

Пример 10



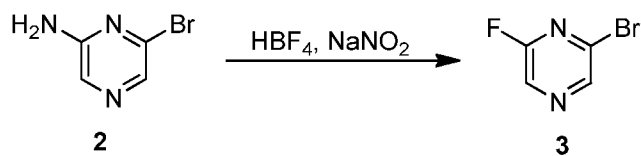
Стадия 1. Синтез 6-бромпиразин-2-амин



Смесь 2,6-дибромпиразина (20 г, 84,08 ммоль, 1 экв.) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (36,83 г, 294,27 ммоль, 40,47 мл, 3,5 экв.) перемешивали при температуре 100°C в течение 12 часов в запаянной пробирке. ТСХ показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали; осадок на фильтре промывали петролейным эфиром ($200 \text{ мл} \times 2$) и сушили в вакууме с получением продукта. Слой петролейного эфира сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с извлечением реагента 1. Указанный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. Соединение 6-бромпиразин-2-амин (50 г, 287,36 ммоль, выход 68,36%) получали в виде бледного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,78 (шир. s, 2H)

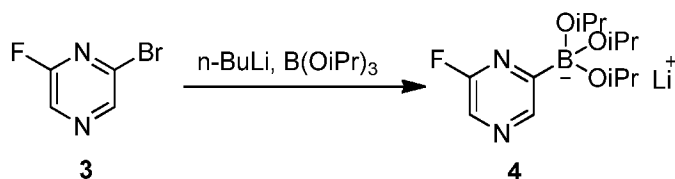
Стадия 2. Синтез 2-бром-6-фторпиразина



К раствору 6-бромпиразин-2-амин (50 г, 287,36 ммоль, 1 экв.) в HBF_4 (500 мл) порциями добавляли NaNO_2 (39,65 г, 574,72 ммоль, 2 экв.) при температуре 0°C . Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 2 дней. ТСХ показала, что реагент 2 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Указанную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали пентаном ($200 \text{ мл} \times 5$). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали перегонкой с удалением пентана. Продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , н-пентан/этилацетат = 1:0). Соединение 2-бром-6-фторпиразин (55,5 г, 282,24 ммоль, выход 98,22%, чистота 90%) получали в виде коричневого масла.

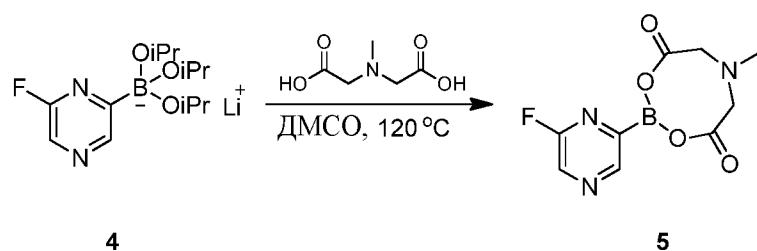
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,65 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H)

Стадия 3. Синтез [(6-фторпиразин-2-ил)-триизопропоксиборанил]литий(1+)



К раствору 2-бром-6-фторпиразина (37,7 г, 213,03 ммоль, 1 экв.) и триизопропил бората (44,97 г, 234,33 ммоль, 54,97 мл, чистота 98%, 1,1 экв.) в ТГФ (400 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в *n*-гексане, 89,47 мл, 1,05 экв.) при температуре -90°C в атмосфере N₂. При этом температуру поддерживали ниже -85°C. Смесь перемешивали при температуре -85 °C в течение 20 минут в атмосфере N₂. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) показала, что исходный материал полностью израсходован. Указанную смесь использовали непосредственно на последующем этапе. Неочищенный продукт [(6-фторпиразин-2-ил)-триизопропоксиборанил]литий(1+) (62,22 г, неочищенный) в ТГФ (400 мл) в виде красно-черного растворителя использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

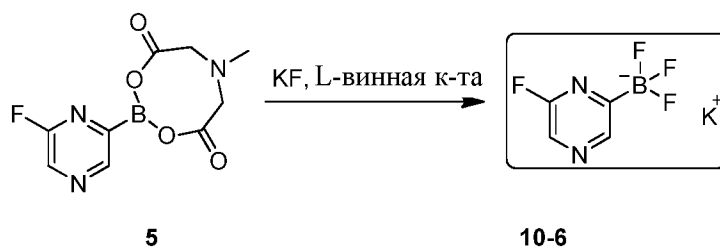
Стадия 4. Синтез 2-(6-фторпиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона



К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (93,99 г, 638,86 ммоль, 3 экв.) в ДМСО (300 мл) добавляли раствор [(6-фторпиразин-2-ил)-триизопропоксиборанил]лития(1+) (62,2 г, 212,95 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (400 мл) при поддержании температуры не ниже 80°C. После этого добавления смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 30 минут. ТСХ показала, что реагент 4 был полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат/ацетонитрил = от 1/1/0 до 0/50/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали EtOAc (80 мл) и фильтровали; осадок на фильтре высушивали с получением продукта. Соединение 2-(6-фторпиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион (16,5 г, 65,22 ммоль, выход 30,63%) получали в виде твердого вещества розового цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,76 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,17 (d, *J* = 17,2 Гц, 2H), 4,01 (d, *J* = 16,8 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H)

Стадия 5. Синтез трифтор(6-фторпиразин-2-ил)бората калия



К раствору 2-(6-фторпиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксаборокан-4,8-диона (34,5 г, 136,37 ммоль, 1 экв.) в MeCN (545 мл) добавляли KF (10 М, 54,55 мл, 4 экв.) и раствор винной кислоты (41,96 г, 279,55 ммоль, 2,05 экв.) в ТГФ (204 мл). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что реагент 5 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из MeCN (1,2 л). Получали соединение трифтор(6-фторпиразин-2-ил)борат калия (6 г, 29,42 ммоль, выход 21,57%) в виде бледно-серого твердого вещества.

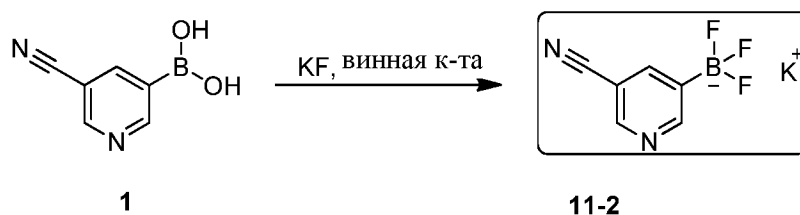
ЖХ-МС (ESI) m/z 164,7 [M-K]⁻

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,54 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H)

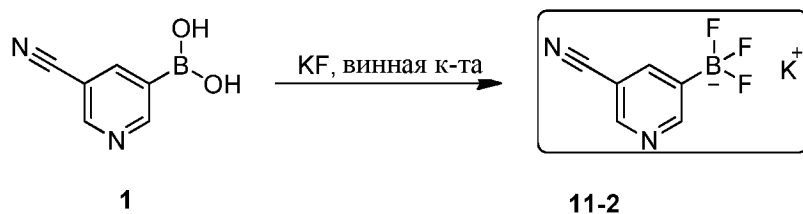
¹⁹F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) -84,37 (шир. s, 1F), -144,77 (шир. dd, $J = 45,8, 93,8$ Гц, 3F)

¹¹B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 2,42 - 0,68 (m, 1B)

Пример 11



Стадия 1. Синтез (5-цианопиридин-3-ил)трифторбората калия



К раствору (5-циано-3-пиридил)борной кислоты (50 г, 338,00 ммоль, 1 экв.) в MeCN (1352 мл) добавляли раствор KF (78,55 г, 1,35 моль, 31,67 мл, 4 экв.) в H₂O (135,2 мл) и раствор винной кислоты (104,00 г, 692,91 ммоль, 2,05 экв.) в ТГФ (507 мл). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Соединение [(5-циано-3-пиридил)-трифторборанил]калий(1+) (65 г, 309,52 ммоль, выход 91,57%) получали в виде белого твердого вещества.

Условия перекристаллизации: 11-2

Исходный материал растворяли в MeOH/CH₃CN (1/2, 1 г/30 мл). Указанную суспензию нагревали до температуры 80°C до тех пор, пока продукт в основном не растворился. Раствор суспензии фильтровали непосредственно перед тем, как охладить до комнатной температуры. Указанный фильтрат охлаждали до температуры 20°C, затем образовывался кристалл. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали CH₃CN/MeOH (2/1, 100 мл), осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением белых кристаллов.

ЖХ-МС (ESI) m/z 152,0 [M-KF+H]⁺

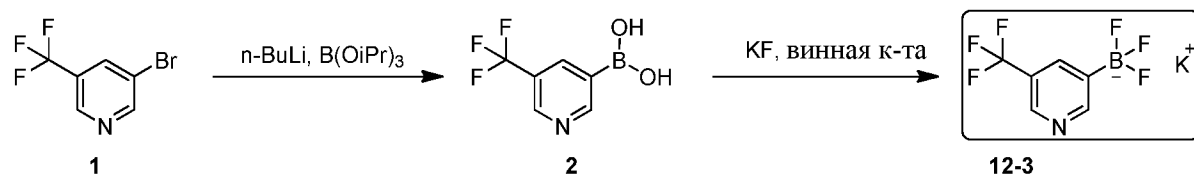
¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,76 (шир. s, 1H), 8,67 (шир. s, 1H), 8,10 (шир. s, 1H)

¹⁹F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) -142,15-142,56 (q, 3F)

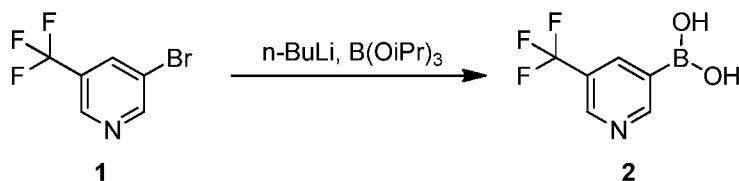
¹¹B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 3,0 - 2,05 (q, 1B)

¹³C ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 156,04 (s, 1C), 149,37 (s, 1C), 141,64 (s, 1C), 118,15 (s, 1C), 99,68 (s, 1C)

Пример 12



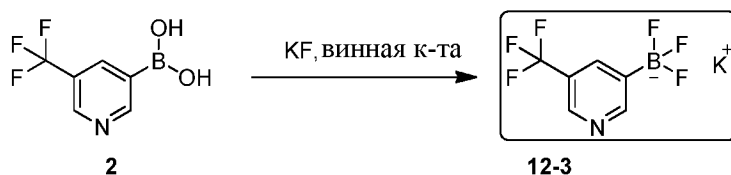
Стадия 1. Синтез [5-(трифторметил)-3-пиридил]борной кислоты



К раствору 3-бром-5-(трифторметил)пиридина (100 г, 442,49 ммоль, 1 экв.) и триизопропил бората (99,86 г, 530,99 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (1000 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в *n*-гексане, 194,70 мл, 1,1 экв.) при температуре -78°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 часа в атмосфере N_2 . ТСХ показала, что реагент 1 полностью израсходован. Смесь гасили водой (100 мл) при температуре -10°C и подкисляли HCl (1 н.) до pH = 5. Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали EtOAc (100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением продукта. Соединение [5-(трифторметил)-3-пиридил]борную кислоту (50,8 г, 266,09 ммоль, выход 60,13%) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 9,07 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)

Стадия 2. Синтез (5-цианопиридин-3-ил)трифторбората калия



К раствору [5-(трифторметил)-3-пиридил]борной кислоты (50,8 г, 266,09 ммоль, 1 экв.) в MeCN (1064 мл) добавляли раствор KF (61,83 г, 1,06 моль, 24,93 мл, 4 экв.) в H_2O (106 мл) и раствор винной кислоты (81,87 г, 545,48 ммоль, 2,05 экв.) в ТГФ (400 мл). Смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 12 часов. ТСХ показала, что реагент 2 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали MeOH (100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с

получением продукта. Соединение [трифтор-[5-(трифторметил)-3-пиридил]боранил]калий(1+) (70 г, неочищенный) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,01 (шир. s, 1H)

Условия перекристаллизации:

Смесь разбавляли CH_3OH (1 г/20 мл) и нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 1 часа. Затем указанный раствор фильтровали при нагревании и осадок на фильтре промывали CH_3OH (100 мл), фильтрат охлаждали до температуры 25°C , образовывалось кристаллическое вещество. Затем суспензию фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением белых кристаллов.

ЖХ-МС (ESI) m/z 214,0 $[\text{M-K}]^-$

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (шир. s, 1H)

^{19}F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) -57,58 (s, 3H), -137,5 --138,5 (m, 3F)

^{11}B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 3,32 - 2,15 (m, 1B)

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетонитрил- d_3) 156,55 (шир. s, 1C), 143,86 (шир. s, 1C), 135,68 (шир. s, 1C), 126,4 – 123,7 (m, 1C), 125,10 (m, 1C)

Пример 13

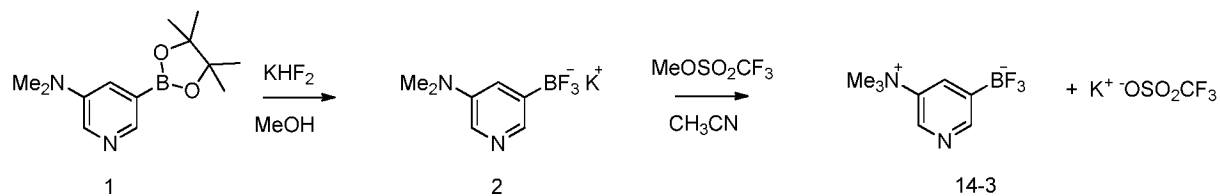
Схема



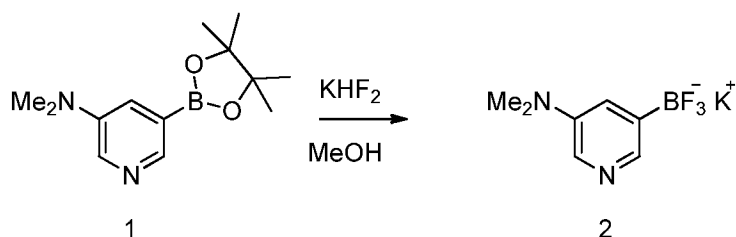
Соединение 1 (полученное в Примере 5-2) растворяли в безводном ацетонитриле и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлорметановый раствор метилтрифторметансульфоната (1,1 эквивалента) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением небольшого количества воды. Растворитель удаляли при пониженном давлении и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением продукта 13-2.

Пример 14

Схема

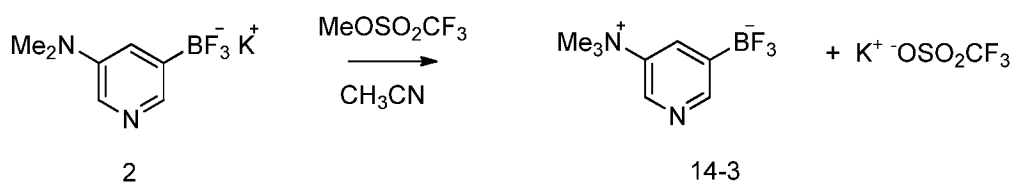


Стадия 1



Соединение 1 (N,N-диметил-5-(4,4,5,5)-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-пиридинамин является коммерчески доступным. К раствору соединения 1 в MeOH добавляли KHF₂ (3 эквивалента) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток промывали EtOAc, осадок собирали фильтрованием с получением соединения 2.

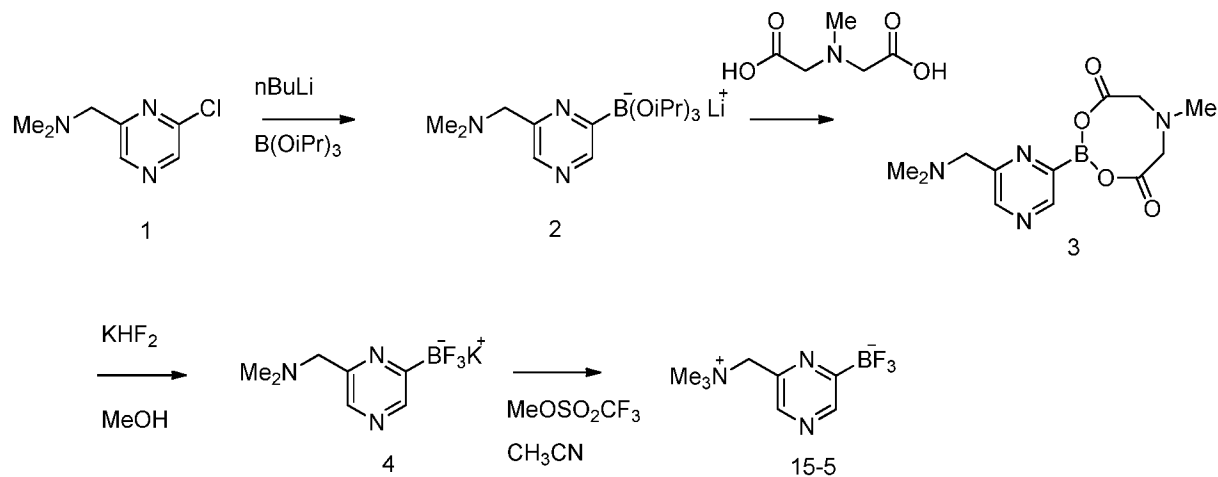
Стадия 2



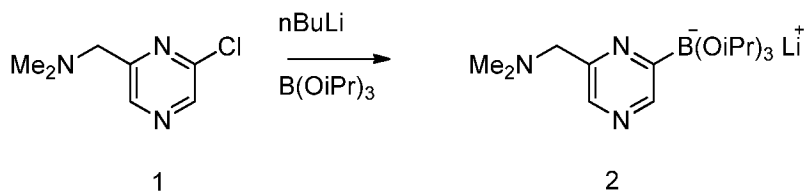
Соединение 2 растворяли в безводном ацетонитриле и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлорметановый раствор метилтрифторметансульфоната (1,1 эквивалента) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением небольшого количества воды. Растворитель удаляли при пониженном давлении и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением продукта 14-3.

Пример 15

Схема

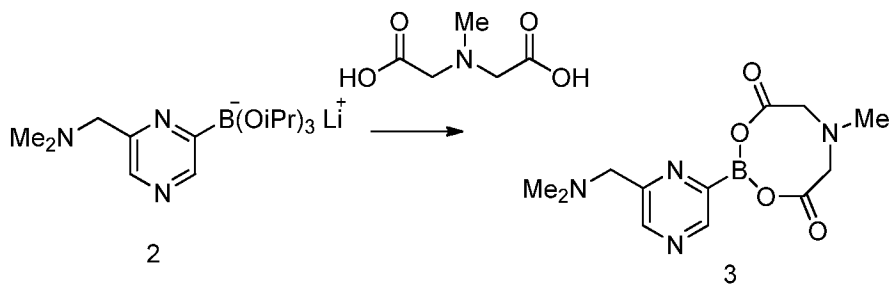


Стадия 1



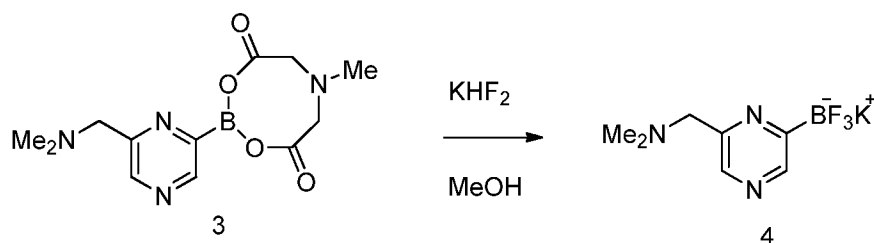
Соединение 1,6-хлор-N,N-диметил-2-пиразинметанамин является коммерчески доступным. К раствору соединения 1 и триизопропилбората в ТГФ по каплям добавляли раствор n-BuLi /гексан (1,2 эквивалента) при температуре -100°C . Неочищенный продукт 2 использовали непосредственно на следующем этапе.

Стадия 2



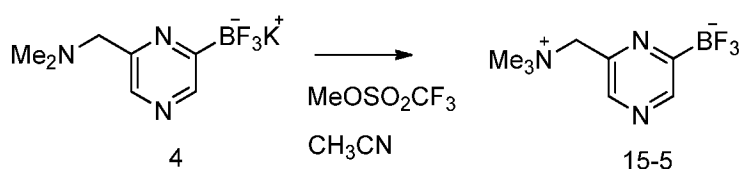
К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (1,5 эквивалента) в ДМСО по каплям добавляли раствор соединения 2 в ТГФ при температуре 120°C . Смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 1 часа, затем указанную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 3.

Стадия 3



К раствору соединения 3 в MeOH добавляли KHF_2 (1,8 эквивалента) в воде. Смесь перемешивали при температуре $30\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 часов. Осадок собирали фильтрованием и сушили с получением соединения 4.

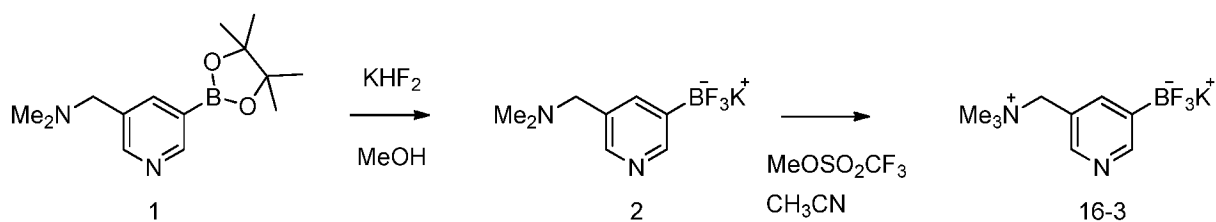
Стадия 4



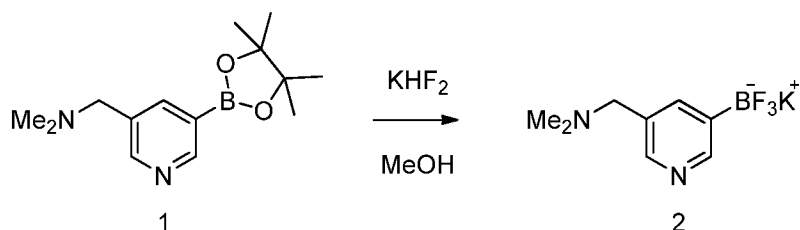
Соединение 4 растворяли в безводном ацетонитриле и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлорметановый раствор метилтрифторметансульфоната (1,1 эквивалента) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением небольшого количества воды. Растворитель удаляли при пониженном давлении и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением продукта 15-5.

Пример 16

Схема



Стадия 1



Соединение 1 является коммерчески доступным. К раствору соединения 1 в MeOH добавляли KHF_2 (1,8 эквивалента) в воде. Смесь перемешивали при температуре 30 °C в течение 12 часов. Осадок собирали фильтрованием и сушили с получением соединения 2.

Стадия 2



Соединение 2 растворяли в безводном ацетонитриле и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлорметановый раствор метилтрифторметансульфоната (1,1 эквивалента) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением небольшого количества воды. Растворитель удаляли при пониженном давлении и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением продукта 16-3.

Пример 16

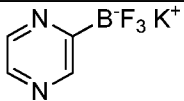
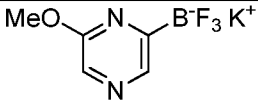
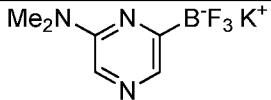
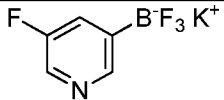
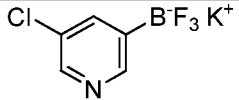
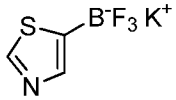
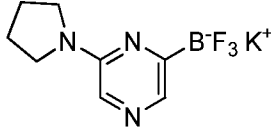
Биологические эксперименты

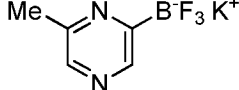
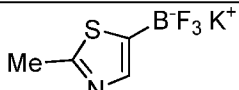
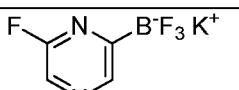
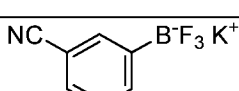
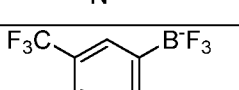
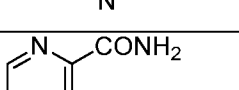
Определение МИК (минимальной ингибирующей концентрации) противотуберкулезных лекарственных средств

Противотуберкулезную активность каждого соединения в отношении Mtb H37Rv измеряли с помощью анализа репортера зеленого флуоресцентного белка (L. A. Collins, M. N. Torrero, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 344-347). Вкратце, сначала соединение растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и делали двукратные разведения в ДМСО. Такое же количество каждого разведения раствора соединения добавляли к жидкой среде 7H9 в микропланшетах. Исходный инокулят 2×10^5 КОЕ/мл Mtb H37Rv-GFP, который был выращен в среде Middlebrook 7H9, подвергали воздействию соединения в течение 10 дней. Флуоресценцию измеряли на флуорометре для микропланшетов Fluostar Optima (BMG Labtech, Германия), и МПК определяли как самую низкую концентрацию соединений, при которой происходило ингибирование флуоресценции на 90% по сравнению с флуоресценцией в лунках, в которой находились только бактерии. КОЕ = колониеобразующие единицы.

В приведенной ниже таблице 1 показана активность типичных соединений согласно настоящему изобретению и пипразинамида в качестве эталонного соединения в отношении штамма Mtb H37Rv

MtbH37Rv с нокаутом *rpcA* при pH 6,7 и 5,2. МИК_{6,7}WT обозначает МИК в отношении Mtb дикого типа при pH 6,7, тогда как МИК_{5,2}WT обозначает МИК при pH 5,2 в отношении Mtb дикого типа. МИК_{6,7}КО обозначает МИК в отношении *rpcA*-нокаутного штамма Mtb при pH 6,7, тогда как МИК_{5,2}КО обозначает МИК в отношении того же самого нокаутного штамма при pH 5,2. Данные в этой таблице демонстрируют, что полученные соединения активны в отношении Mtb WT (дикого типа) только при низких значениях pH, таких как pH 5, как PZA, и что они активны в отношении *rpcA*-нокаутного штамма Mtb, что позволяет предположить, что они активны в отношении PZA-устойчивых (вследствие мутаций в *rpcA*) штаммов Mtb.

ID соединения	Структура	МИК 6,7 WT (мкМ)	МИК 5,2 WT (мкМ)	МИК 6,7 КО (мкМ)	МИК 5,2 КО (мкМ)	IC ₅₀ для клеток Vero (мкМ)
1-4		>200	100	>200	100	>100
2-5		>200	50	>200	25	>100
3-5		NA	NA	NA	NA	NA
4-2		200	50	100	25	>100
5-2		100	50	100	50	>100
6-2		>200	50	>200	50	>100
7-5		>200	100	>200	50	>100

8-4		>200	50	>200	25	>100
9-2		NA	NA	NA	NA	NA
10-6		>200	100	>200	100	>100
11-2		>200	100	>200	100	>100
12-3		>200	100	>200	100	>100
Пиразинамид (PZA)		>400	100	>400	>400	>100

МИК при pH 5,2

Противотуберкулезную активность каждого соединения в отношении Mtb H37Rv при pH 5,2 измеряли с помощью анализа репортера зеленого флуоресцентного белка. (L. A. Collins, M. N. Torrero, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 344-347).

Вкратце, сначала соединение растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и делали двукратные разведения в ДМСО. Такое же количество каждого разведения раствора соединения добавляли к жидкой среде 7Н9 в микропланшетах с отрегулированным pH. Исходный инокулят 2×10^7 КОЕ/мл Mtb H37Rv-GFP, который был выращен в среде Middlebrook 7Н9. Инокулят собирали и ресуспендировали в жидкой среде 7Н9 с отрегулированным pH. Инокулят подвергали воздействию соединения в течение 10 дней. Флуоресценцию измеряли на флуорометре для микропланшетов Fluostar Optima (BMG Labtech, Германия), и МПК определяли как самую низкую концентрацию соединений, при которой происходило ингибирование флуоресценции на 80% по сравнению с флуоресценцией в лунках, в которой находились только бактерии.

Анализ токсичности в клетках млекопитающих

Цитотоксичность соединения в отношении клеток Vero млекопитающих измеряли с использованием нерадиоактивного анализа пролиферации клеток CellTiter 96® (Promega). Вкратце, сначала соединение растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и делали двукратные разведения в ДМСО. Клетки Vero выращивали в модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой в течение 48 часов. Клетки подсчитывали и суспендировали клетки до конечной концентрации 1×10^5 /мл в среде DMEM. 50 мкл суспензии клеток (5000 клеток) распределяли во все лунки 96-луночного планшета, которые были предварительно заполнены 50 мкл среды, и добавляли 2 мкл каждого разведения соединения. Планшет инкубировали при температуре 37°C в течение 72 часов в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Анализ проводили путем добавления предварительно смешанного оптимизированного раствора красителя в культуральные лунки 96-луночного планшета. Через 4 часа добавляли раствор для солюбилизации/остановки в лунки с культурой для солюбилизации продукта формазана, и регистрировали поглощение при 570 нм с использованием 96-луночного планшет-ридера. IC₅₀ была определена как самая низкая концентрация соединений, при которой происходило ингибирование поглощения на 50% по сравнению с поглощением в тех лунках, где находились только клетки Vero.

Измерение изменения внутриклеточного pH в микобактериях

Изменение внутриклеточного pH в микобактериях измеряли, используя Mtb, которые экспрессировали pH-чувствительный зеленый флуоресцентный белок PH-GFP. (O. H. Vandal, L. M. Pierini, D. Schnappinger, C. F. Nathan, S. Ehrt. *Nat Med.* **2008**, *14*, 849-854.) Вкратце, сначала соединение растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и делали двукратные разведения в ДМСО. Такое же количество каждого разведения раствора соединения добавляли к жидкой среде 7H9, pH которой был доведен до 5,2, в микропланшетах. Исходный инокулят 2×10^7 КОЕ/мл Mtb H37Rv-PH-GFP, который был выращен в среде Middlebrook 7H9. Инокулят собирали и ресуспендировали в жидкой среде 7H9 с отрегулированным pH. Инокулят подвергали воздействию соединения в течение 4 дней. Флуоресценцию измеряли на флуорометре для микропланшетов Fluostar Optima (BMG Labtech, Германия) каждый день с возбуждением при поглощении 395 нм и 475 нм и с регистрацией излучения

при поглощении 510 нм. Коэффициенты поглощения 395:475 были рассчитаны и нанесены на график в зависимости от времени.

Влияние на внутренний pH Mtb

Одной из характеристик PZA является снижение внутреннего pH Mtb при его помещении в кислую среду. Внутренний pH можно измерить с помощью модифицированного GFP (зеленый флуоресцентный белок, англ. Green Fluorescence Protein). Типичный временной ход и ответ на дозу для PZA приведены на фигуре 1. Изменения при обработке Mtb соединением 6 приведены на фигуре 2, эти изменения подобны тем, которые наблюдаются для PZA. Для сравнения, на фигуре 3 показано влияние на pH изониазида (INH), другого противотуберкулезного препарата, который не оказывает никакого влияния на внутренний pH.

Минимальные ингибирующие концентрации PZA и соединения 1-4 и активность в отношении *pncA*-нокаутного штамма

PZA показывает МИК 100-200 мкМ в отношении Mtb при pH 5,2, но он не демонстрирует МИК (МИК > 400 мкМ) при pH 6,7. Соединение 6 демонстрирует картину, сходную с PZA, как показано в таблице 2.

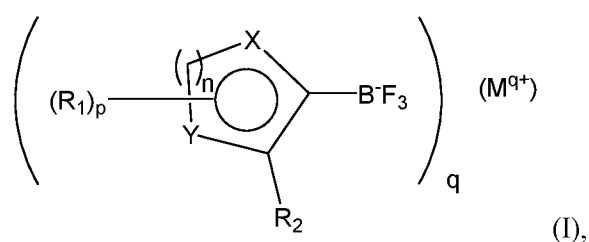
Таблица 2

Соединение (мкМ)	МИК6,7WT	МИК5,2WT	МИК6,7КО	МИК5,2КО	IC50 для клеток Vero
PZA	>400	100	>400	>400	>100
Соединение 1-4	>200	100	>200	100	>100

Для воздействия PZA требуется, чтобы PncA гидролизировался до POA, и поэтому PZA не активен в отношении *pncA*-нокаутного штамма Mtb. Для воздействия соединения 1-4 не требуется PncA, и поэтому ожидается, что это соединение будет активным в отношении штамма Mtb *pncA* КО. Таблица 2 показывает, что соединение 1-4 является активным в отношении штамма Mtb *pncA* КО.

Настоящее изобретение будет дополнительно описано, без ограничения, в следующих пронумерованных параграфах:

1. Соединение формулы (I):



где:

X и Y, независимо друг от друга, представляют собой C, N, O или S, при условии, что X и Y не представляют собой одновременно C, что X и Y не представляют собой одновременно O или S, когда n равно 2, и что X представляет собой O или S и Y представляет собой N, когда n равно 1;

M представляет собой Ca, Cs, K, Li, Mg, Na или ион тетраалкиламмония $(R_3)_4N^+$;

R_1 представляет собой, в каждом случае индивидуально, водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил, галоген-низший алкил, CN, $-(CH_2)_tCN$, $-NR_3R_4$, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R_2 представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил, галоген-низший алкил, CN, $-(CH_2)_tCN$, $-NR_3R_4$, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R_3 и R_4 , независимо друг от друга, представляют собой водород или низший алкил; или R_3 и R_4 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

n равно 1 или 2;

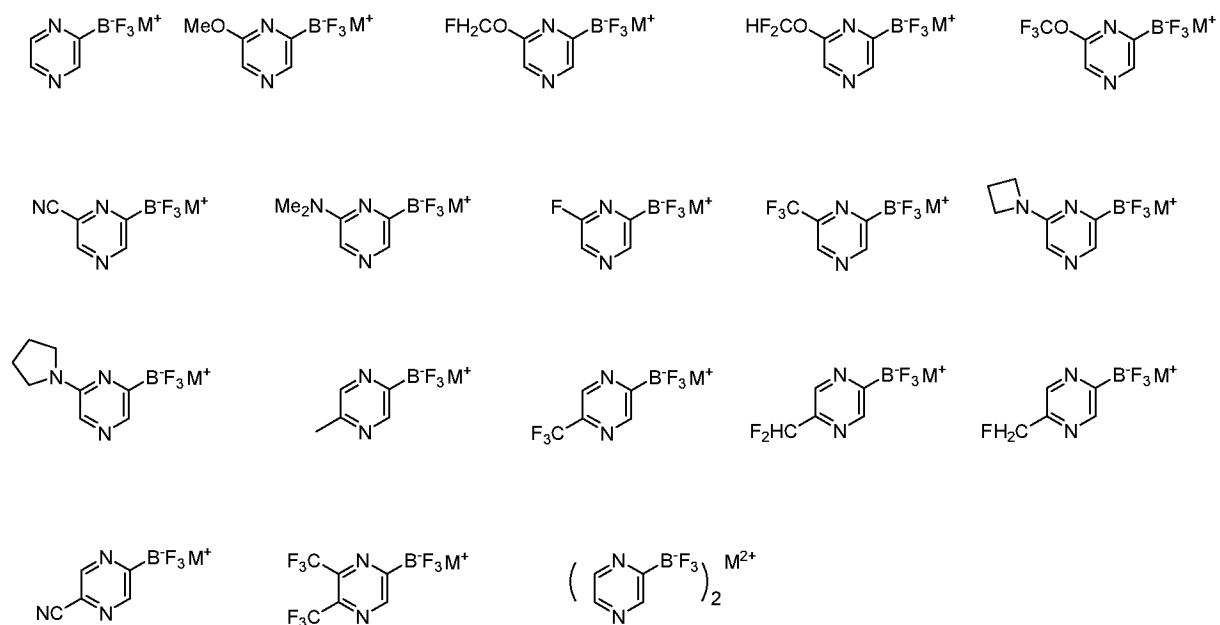
p равно 1 или 2;

q равно 1 или 2; и

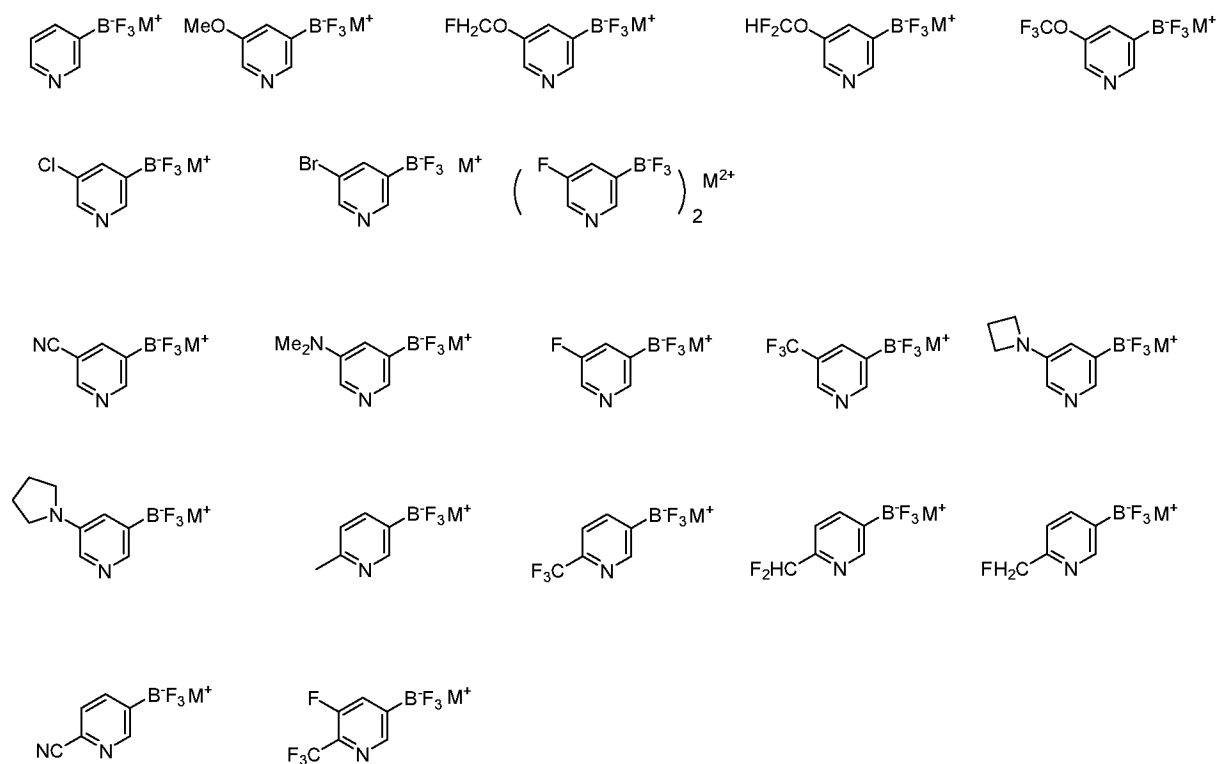
t равно 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n представляет собой 2, и оба X и Y представляют собой N .
3. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 2, X представляет собой C и Y представляет собой N .
4. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 2, X представляет собой N и Y представляет собой C .
5. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 2, и M представляет собой K , Li или Na .
6. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 1, и M представляет собой Mg или Ca .
7. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой, в каждом случае индивидуально, водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил.
8. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой индивидуально в каждом случае $-CH_2CN$, $-NR_3R_4$ или циано.
9. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что R_1 , в каждом случае индивидуально, представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил.
10. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород или галоген.
11. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил.

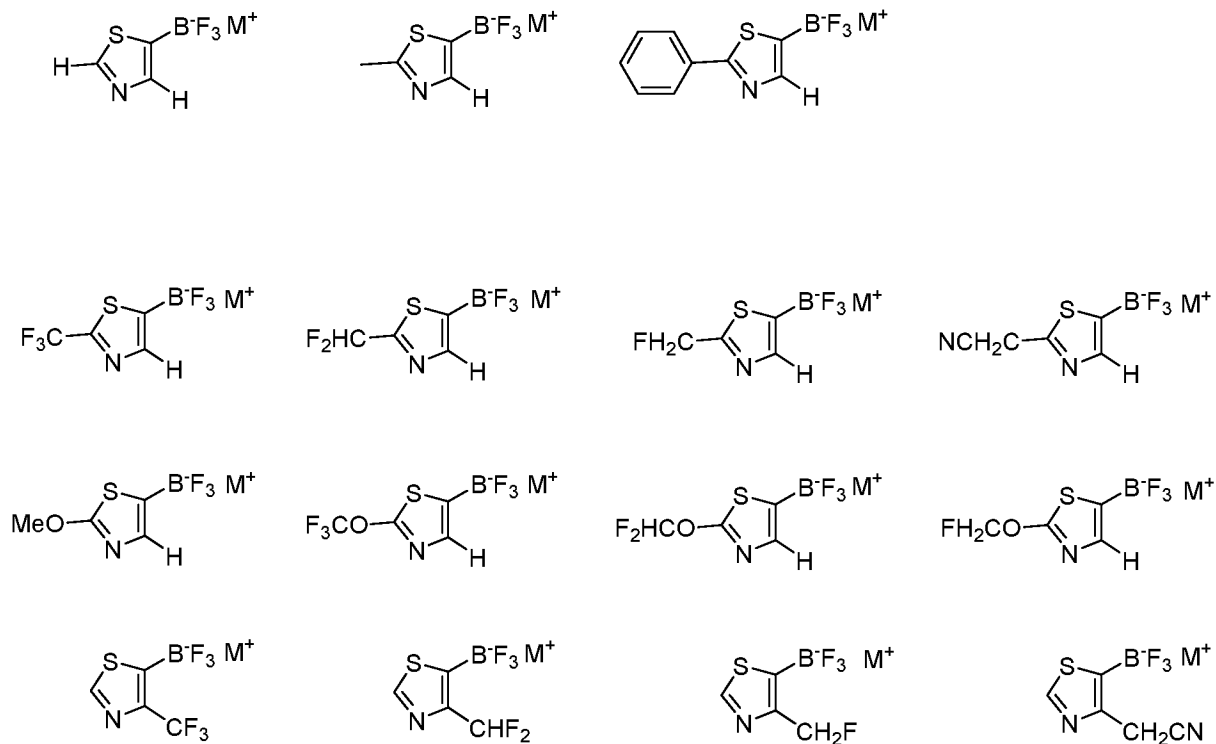
12. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что R_3 и R_4 независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил.
13. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что R_3 и R_4 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо.
14. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой S и Y представляет собой N .
15. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой N и Y представляет собой S .
16. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой O и Y представляет собой N .
17. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой N и Y представляет собой O .
18. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что p равно 1.
19. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что q равно 1.
20. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



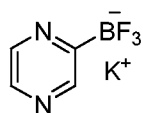
21. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



22. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



23. Соединение в соответствии с параграфом 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с параграфом 1 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

25. Фармацевтическая композиция в соответствии с параграфом 24, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов.

26. Фармацевтическая композиция в соответствии с параграфом 24, отличающаяся тем, что указанный дополнительный противомикробный агент представляет собой рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, клофазимин,

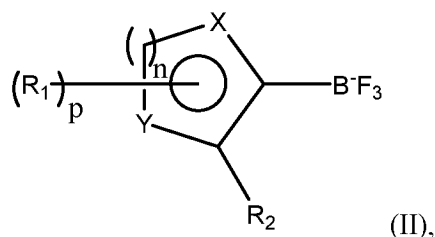
циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сутезолид, бедаквилин, деламанид, претоманид, моксифлоксацин или левофлоксацин или их комбинации.

27. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I нуждающемуся в этом пациенту.

28. Способ в соответствии с параграфом 27, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

29. Способ в соответствии с параграфом 27, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

30. Соединение формулы (II):



где:

X и Y, независимо друг от друга, представляют собой C, N, O или S, при условии, что X и Y не представляют собой одновременно C, что X и Y не представляют собой одновременно O или S, когда n равно 2, и что X представляет собой O или S и Y представляет собой N, когда n равно 1;

R₁ представляет собой [(R₃)₃N⁺]- или [(R₃)₃N⁺(CH₂)_s]- при условии, что R₁ не представляет собой [(R₃)₃N⁺]-, когда n равно 1;

R₂ представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил;

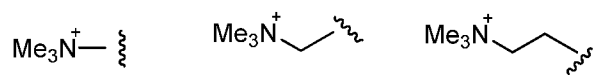
каждый R_3 независимо представляет собой низший алкил или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

n равно 1 или 2;

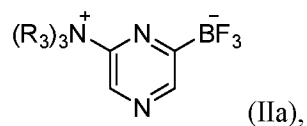
p равно 1 или 2; и

s равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

31. Соединение в соответствии с параграфом 30, отличающееся тем, что R_1 представляет собой

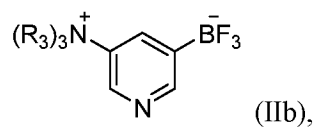


32. Соединение в соответствии с параграфом 30, имеющее формулу (IIa):



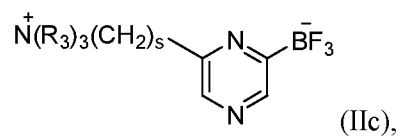
где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо.

33. Соединение в соответствии с параграфом 30, имеющее формулу (IIb):



где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо.

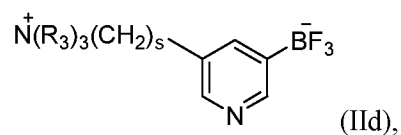
34. Соединение в соответствии с параграфом 30, имеющее формулу (IIc):



где:

каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

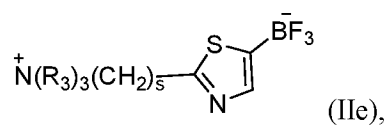
35. Соединение в соответствии с параграфом 30, имеющее формулу (IIId):



где:

каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

36. Соединение в соответствии с параграфом 30, имеющее формулу (IIe):



где:

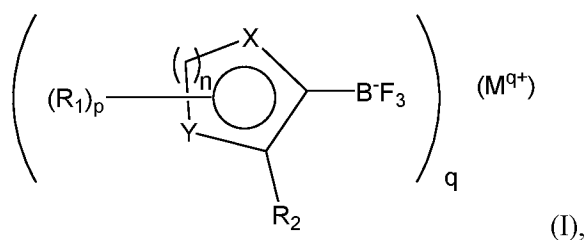
каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с параграфом 30 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.
38. Фармацевтическая композиция в соответствии с параграфом 37, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов.
39. Фармацевтическая композиция в соответствии с параграфом 36, отличающаяся тем, что указанный дополнительный противомикробный агент представляет собой рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, клоfazимин, циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сулетолид, бедаквилин, деламанид, претоманид, моксифлоксацин или левофлоксацин или их комбинации.
40. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с параграфом 30 нуждающемуся в этом пациенту.
41. Способ в соответствии с параграфом 40, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.
42. Способ в соответствии с параграфом 40, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено определенными вариантами реализации изобретения, описанными выше, поскольку определенные варианты реализации можно изменять, и такие варианты реализации все еще попадают в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где:

X и Y, независимо друг от друга, представляют собой C, N, O или S, при условии, что X и Y не представляют собой одновременно C, что X и Y не представляют собой одновременно O или S, когда n равно 2, и что X представляет собой O или S и Y представляет собой N, когда n равно 1;

M представляет собой Ca, Cs, K, Li, Mg, Na или ион тетраалкиламмония $(R_3)_4N^+$;

R_1 представляет собой, в каждом случае индивидуально, водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил, галоген-низший алкил, CN, $-(CH_2)_tCN$, $-NR_3R_4$, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R_2 представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил, галоген-низший алкил, CN, $-(CH_2)_tCN$, $-NR_3R_4$, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R_3 и R_4 , независимо друг от друга, представляют собой водород или низший алкил; или R_3 и R_4 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

n равно 1 или 2;

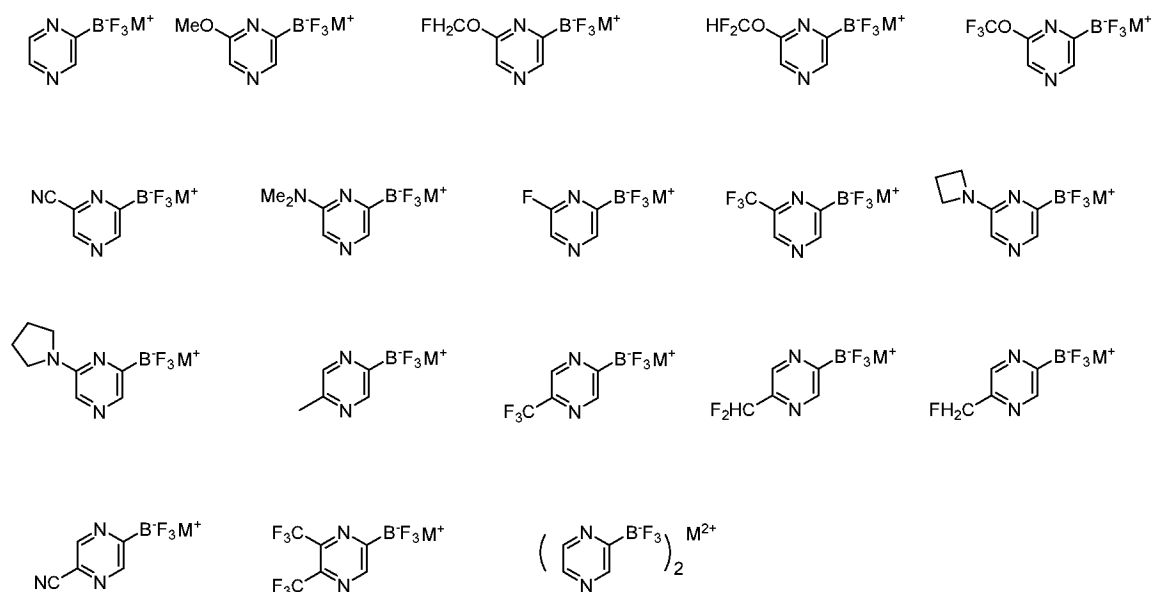
p равно 1 или 2;

q равно 1 или 2; и

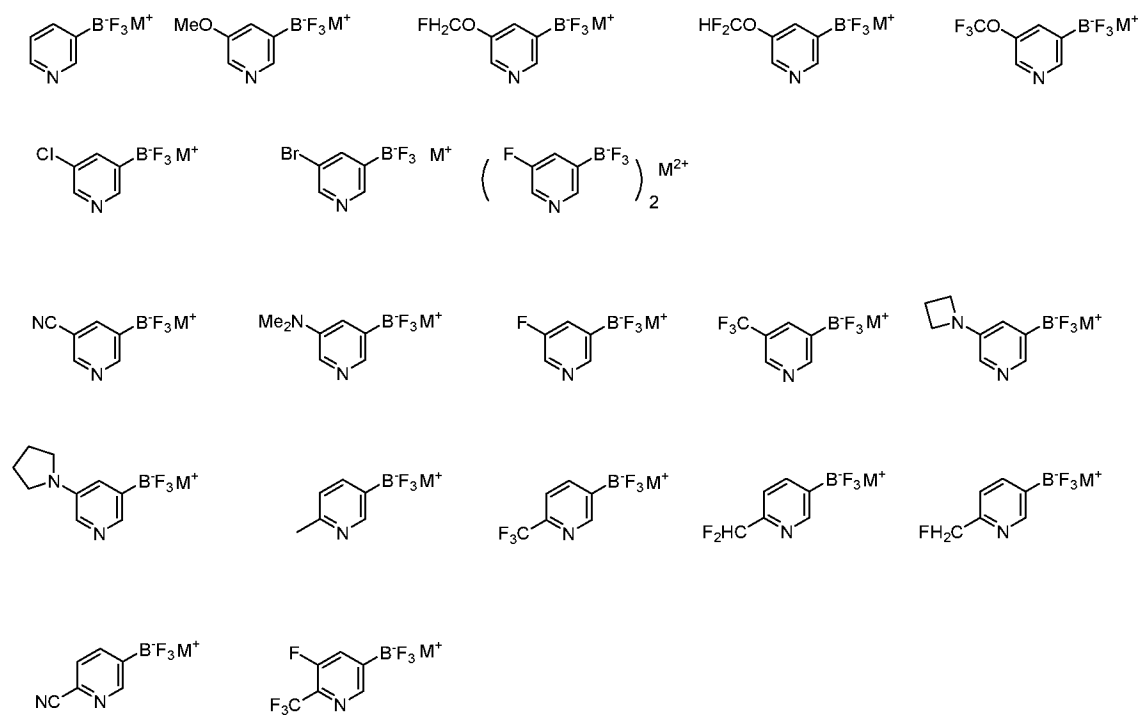
t равно 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n представляет собой 2, и оба X и Y представляют собой N .
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 2, X представляет собой C и Y представляет собой N .
4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 2, X представляет собой N и Y представляет собой C .
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 2, и M представляет собой K , Li или Na .
6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 1, и M представляет собой Mg или Ca .
7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой, в каждом случае индивидуально, водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил.
8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_1 представляет собой, в каждом случае индивидуально, $-CH_2CN$, $-NR_3R_4$ или циано.
9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_1 , в каждом случае индивидуально, представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил.
10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород или галоген.
11. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил.
12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_3 и R_4 независимо друг от друга представляют собой водород или низший алкил.
13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_3 и R_4 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо.

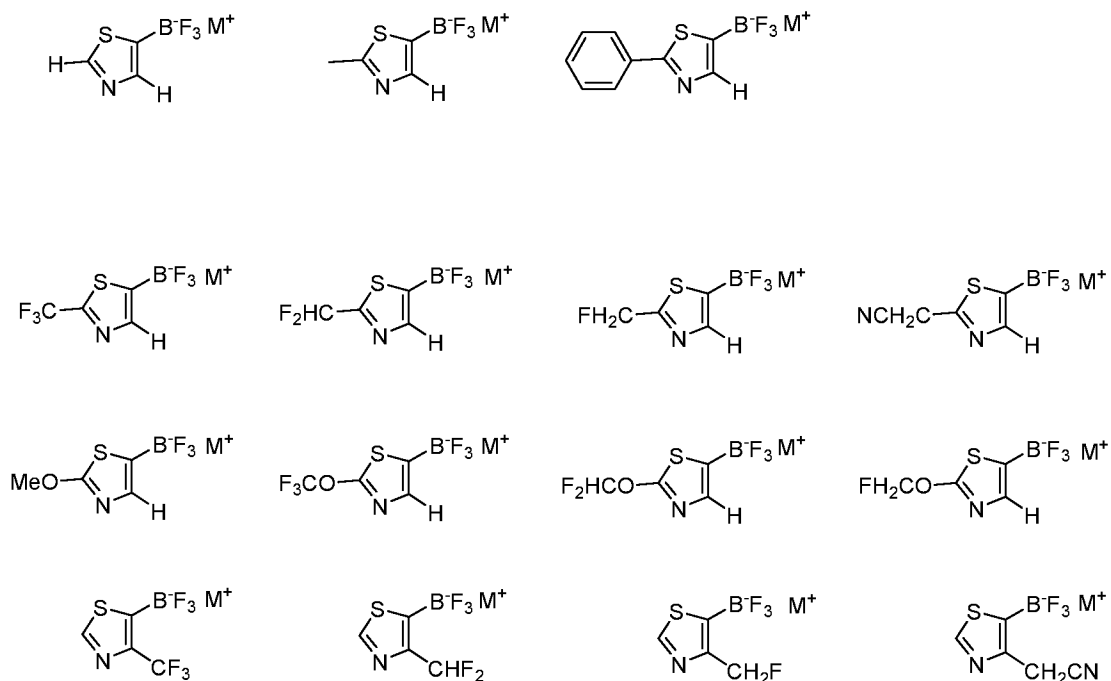
14. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой S и Y представляет собой N.
15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой N и Y представляет собой S.
16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой O и Y представляет собой N.
17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что n равно 1, X представляет собой N и Y представляет собой O.
18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что p равно 1.
19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что q равно 1.
20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



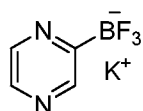
21. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



22. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:



23. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов.

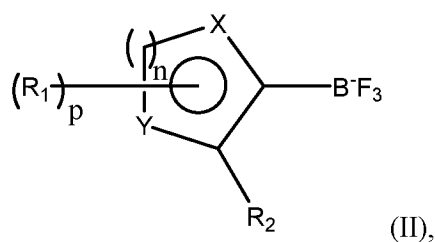
26. Фармацевтическая композиция по п. 24, отличающаяся тем, что указанный дополнительный противомикробный агент представляет собой рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, клофазимин, циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сулетолид, бедаквилин, деламанид, претоманид, моксифлоксацин или левофлоксацин или их комбинации.

27. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I нуждающемуся в этом пациенту.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

30. Соединение формулы (II):



где:

X и Y, независимо друг от друга, представляют собой C, N, O или S, при условии, что X и Y не представляют собой одновременно C, что X и Y не представляют собой одновременно O или S, когда n равно 2, и что X представляет собой O или S и Y представляет собой N, когда n равно 1;

R_1 представляет собой $[(R_3)_3N^+]$ - или $[(R_3)_3N^+(CH_2)_8]$ - при условии, что R_1 не представляет собой $[(R_3)_3N^+]$ -, когда n равно 1;

R_2 представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил;

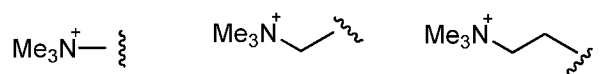
каждый R_3 независимо представляет собой низший алкил или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

n равно 1 или 2;

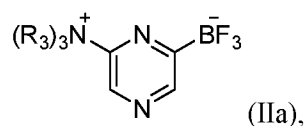
p равно 1 или 2; и

s равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что R_1 представляет собой

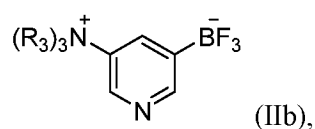


32. Соединение по п. 30, имеющее формулу (IIa):



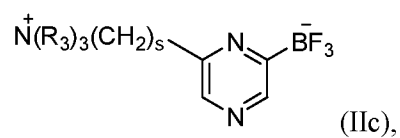
где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо.

33. Соединение по п. 30, имеющее формулу (IIb):



где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо.

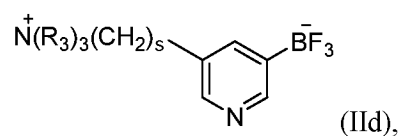
34. Соединение по п. 30, имеющее формулу (IIc):



где:

каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

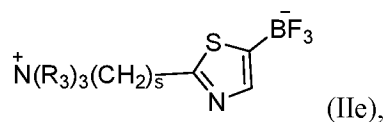
35. Соединение по п. 30, имеющее формулу (IIId):



где:

каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

36. Соединение по п. 30, имеющее формулу (IIe):



где:

каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R_3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 30 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов.

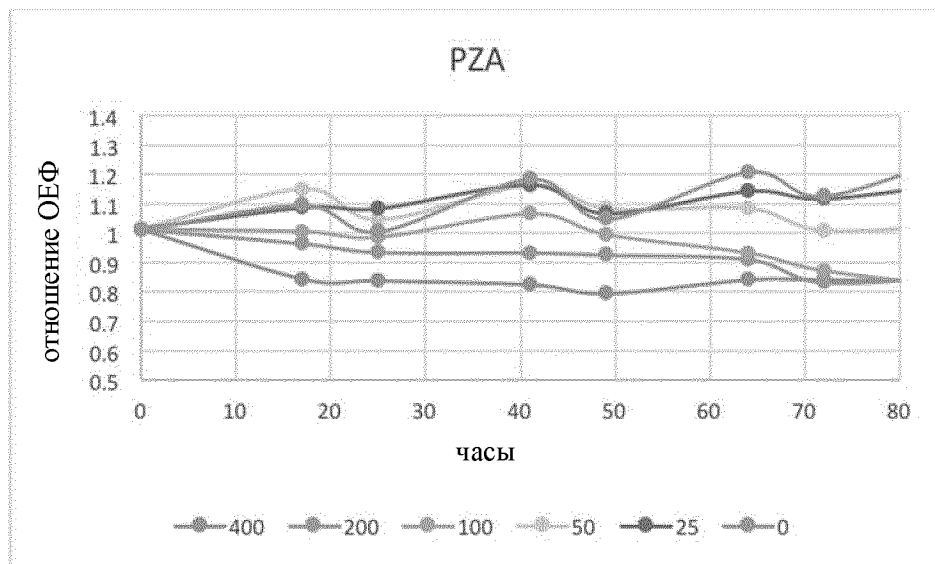
39. Фармацевтическая композиция по п. 36, отличающаяся тем, что указанный дополнительный противомикробный агент представляет собой рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомидин, клофазимин, циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, ситезолид, беквиглин, деламид, претомид, моксифлоксацин или левофлоксацин или их комбинации.

40. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения по п. 30 нуждающемуся в этом пациенту.

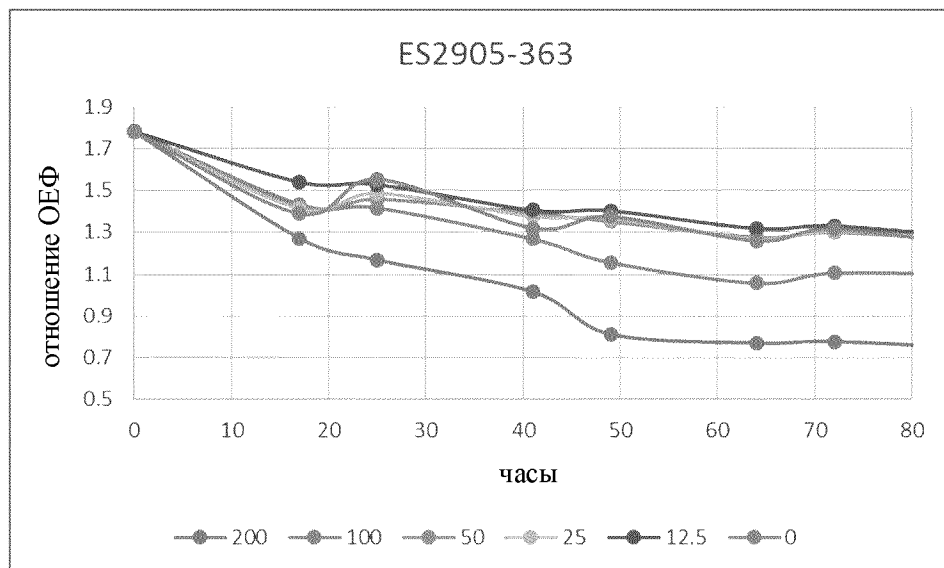
41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

42. Способ по п. 40, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

ФИГУРА 1



ФИГУРА 2



ФИГУРА 3

