

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040668**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.13

(21) Номер заявки
201992153

(22) Дата подачи заявки
2017.10.05

(51) Int. Cl. **A01N 55/08** (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(54) **ГЕТЕРОАРИЛТРИФТОРБОРАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

(31) **62/404,365**

(32) **2016.10.05**

(33) **US**

(43) **2020.02.25**

(86) **PCT/US2017/055230**

(87) **WO 2018/067762 2018.04.12**

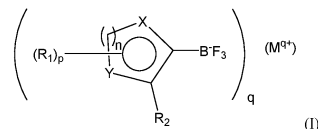
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗЕ ГЛОБАЛ ЭЛЛАЙЕНС ФО ТЬ
ДРАГ ДЕВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US)**

(56) PUBCHEM CID 53397205 Create Date: 30
October 2011 (30.10.2011), p. 1-12; pg. 4, Fig
MOLANDER et al. "Organotrifluoroborates
and Monocoordinated Palladium Complexes as
Catalysts - A Perfect Combination for Suzuki-Miyaura
Coupling", Angew Chem Int Ed Engl. 2009; Vol.
48(49), p. 9240-9261, doi:10.1002/anie.200904306,
pg. 15, Eq. (26)
US-A1-20120065066
US-A1-20150322092

(72) Изобретатель:
Канеко Такуси, Фотухи Надер (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении 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.

B1

040668

040668

B1

калия (2-метоксипиридин-3-ил)трифторборат,
 калия (2-этоксипиридин-3-ил)трифторборат,
 калия (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)трифторборат,
 калия (5-метоксипиридин-3-ил)трифторборат,
 калия (5-бромпиридин-2-ил)трифторборат,
 калия (5-бромпиридин-3-ил)трифторборат,
 калия (5-бром-3-метилпиридин-2-ил)трифторборат,
 калия (5-бром-6-метилпиридин-2-ил)трифторборат,
 калия (пиридин-3-ил)трифторборат,
 калия (пиридин-2-ил)трифторборат.

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 соствам 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, цикloserин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сулезолид, бедаквилин, даламанид, претоманид, моксифлоксацин и левофлоксацин.

Используемый в настоящем документе термин "алкил", отдельно или в комбинации с другими группами, относится к 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 олефиную 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, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, адамантил, инданил и т.п. 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, амино, гидроксил или кислород, если специально не указано иное. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими: необязательно замещенный циклопропил, необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил, необязательно замещенный циклопентенил, необязательно замещенный циклогексил, необязательно замещенный циклогексилен, необязательно замещенный циклогептил и т.п. 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 т.п. 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 к 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 т.п.

Термин "арил" относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу, содер-

жащему 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 т.п.

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, гидроксиалкил, 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, алкилкарбонилалкил, алкилкарбонилалкил), амиды (например, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминокарбонилалкил, моно- или диалкиламинокарбонилалкил, ариламинокарбонил), карбаматы (например, алкоксикарбониламино, арилоксикарбониламино, аминокарбонилалкил, моно- или диалкиламинокарбонилалкил, ариламинокарбонилалкил) и мочевины (например, моно- или диалкиламинокарбониламино или ариламинокарбониламино); азотсодержащие группы, такие как амины (например, амина, моно- или диалкиламина, аминалкил, 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, пиперидин, 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, изохроганил, 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 гетероатома 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, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, оксазолил, тиазолил и т.п.

Описанная выше гетероарильная группа может быть независимо замещена одним, двумя или тремя заместителями. 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, гидроксиалкил, арил(гидроксил)алкил), простые эфиры (например, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, арилоксиалкил), альдегиды (например, карбоксальдегид), кетоны (например, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, арилкарбонилалкил), кислоты (например, карбокси, карбоксиалкил), производные кислот, такие как сложные эфиры (например, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкилкарбонилалкил, алкилкарбонилалкил), амиды (например, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминокарбонилалкил, моно- или диалкиламинокарбонилалкил, ариламинокарбонил), карбаматы (например, алкоксикарбониламино, арилоксикарбониламино, аминокарбонилалкил, моно- или диалкиламинокарбонилалкил, ариламинокарбонилалкил) и мочевины (например, моно- или диалкиламинокарбониламино или ариламинокарбониламино); азотсодержащие группы, такие как амины (например, амина, моно- или диалкиламина, аминалкил, 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, пиперидин, 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 суппозитория 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 пимоевая 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, суппозитория, 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 т.п. Носитель можно выбрать из различных масел, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. 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 т.п. 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

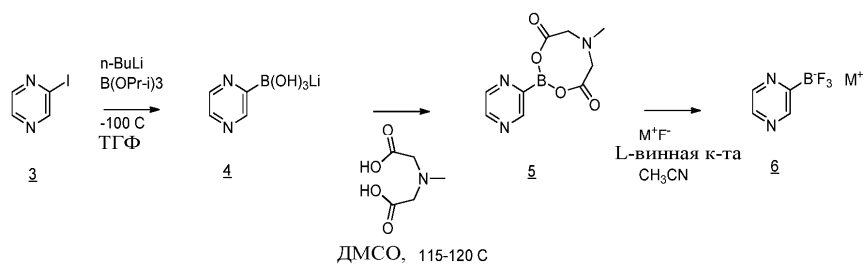


Схема 2

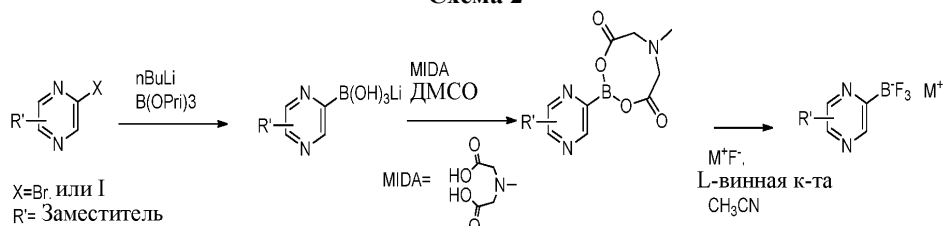


Схема 3

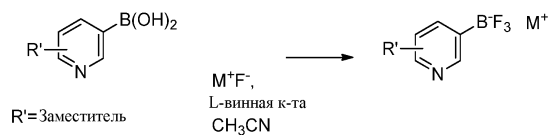
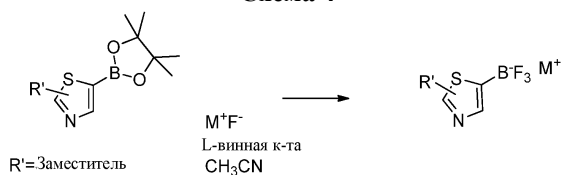
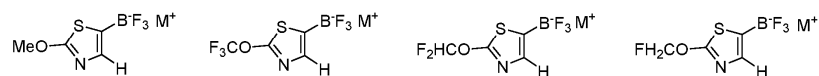
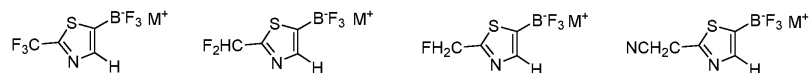
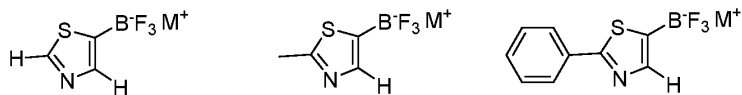
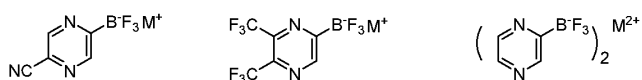
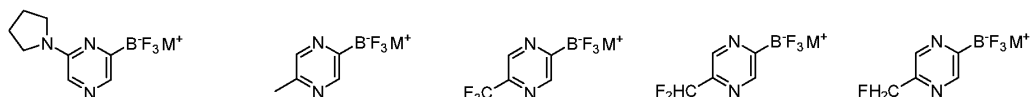
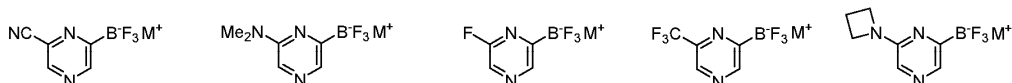
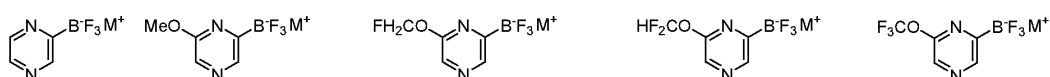
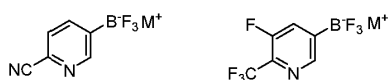
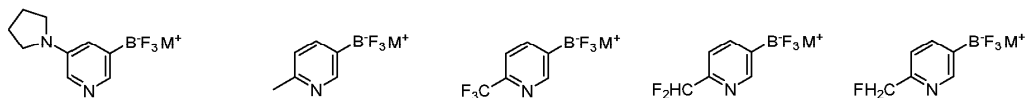
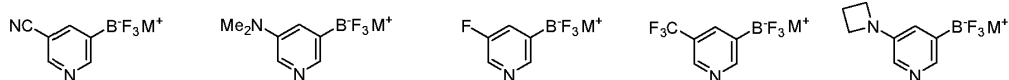
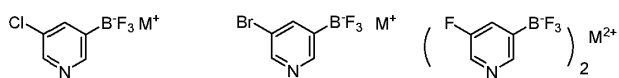
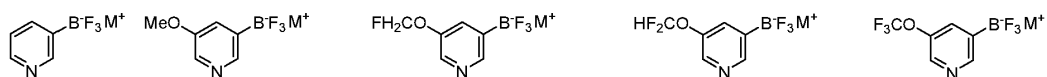


Схема 4



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

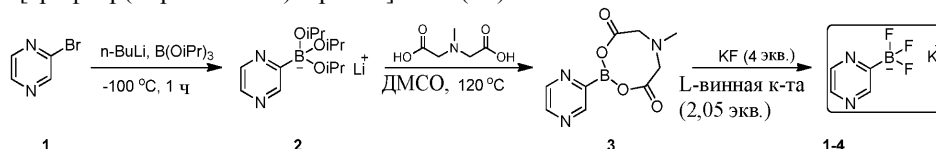


Примеры

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.

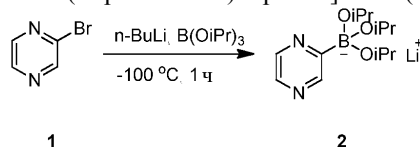
Пример 1.

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



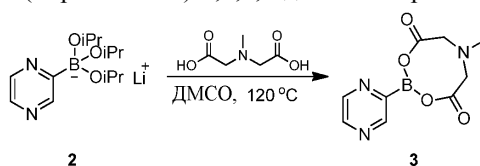
Синтез [тригидрокси(пиразин-2-ил)боранил]лития(1+).

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-BuLi (2,5 М в н-гексане, 26,42 мл, 1,05 экв.) по каплям при температуре -90°C в атмосфере N₂. При этом температуру поддерживали ниже -85°C. Смесь перемешивали при температуре -85°C в течение 20 мин в атмосфере N₂. 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.

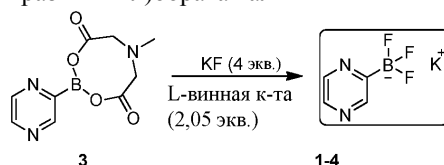
Стадия 2. Синтез 6-метил-2-(пиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона



К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (27,76 г, 188,70 ммоль, 3 экв.) в ДМСО (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 мин. ТСХ показала, что реагент 2 был полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 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 ×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-d₃) 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°C в течение 12 ч. 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 CH₃CN (1 г/40 мл) и нагревали до температуры 90°C в течение 10

мин. 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 $[\text{M-K}]^-$.

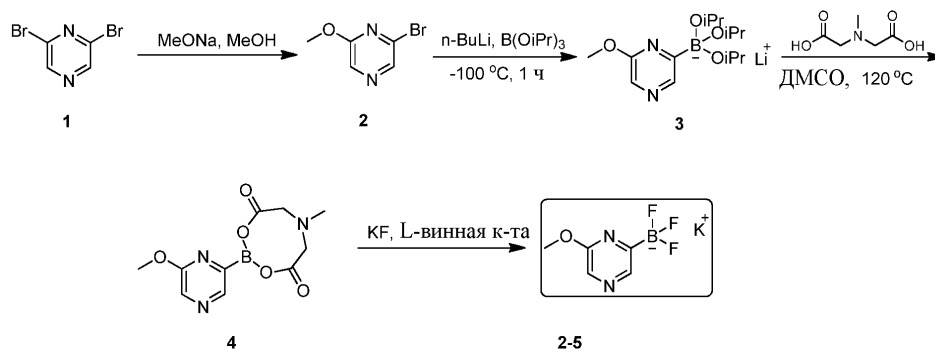
^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 9,16 (s, 1H), 8,92 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,53 (dd, $J=1,3, 3,1$ Гц, 1H).

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

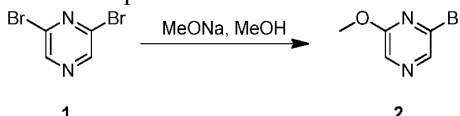
^{11}B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 0,95 (q, 1B).

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

Пример 2.



Стадия 1. Синтез 2-бром-6-метоксипиразина

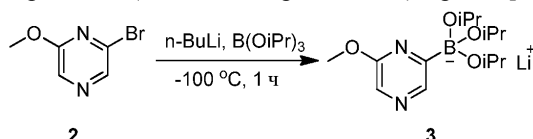


К раствору 2,6-дибромпиразина (67 г, 281,65 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (670 мл) добавляли NaOMe (18,26 г, 337,99 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч. ЖХМС показала $\sim 99\%$ целевого соединения. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (80 мл) 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 $[\text{M+H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

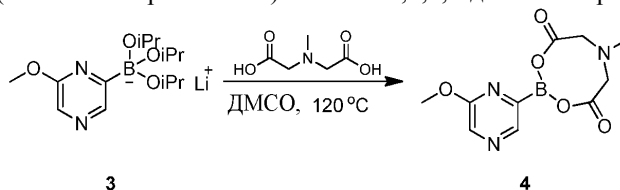
Стадия 2. Синтез [триизопропокси-(6-метоксипиразин-2-ил)боранил]лития (1+)



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 ч. 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. ^1H ЯМР показал целевой продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, 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

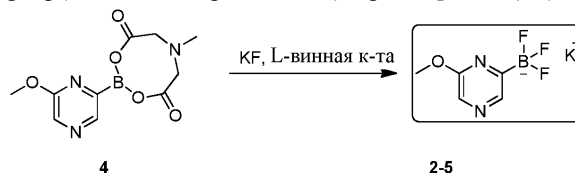


К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (23,22 г, 157,83 ммоль, 1,50 экв.) в DMSO (190 мл) добавляли раствор [триизопропокси-(6-метоксипиразин-2-ил)боранил]лития(1+) (32 г, 105,22 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) по каплям при температуре 120°C . Смесь перемешивали при темпе-

ратуре 120°C в течение 1 ч. 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 (400 МГц, 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 ч. 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 CH₃CN (1000 мл) и нагревали до температуры 90°C в течение 10 мин. 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.

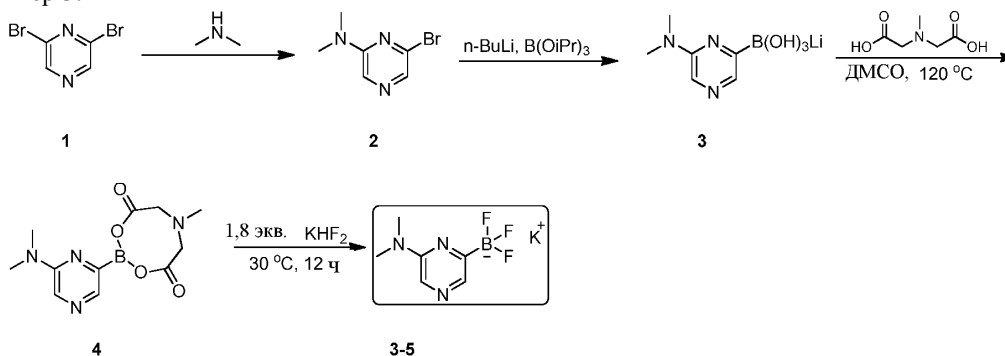
ЖХ-МС (ESI) m/z 159,0 [M-KF+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

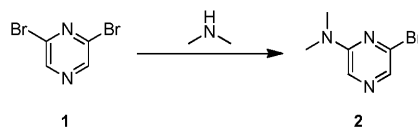
¹⁹F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) -142,5 (q, 3F).

¹¹B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 2,45 (q, 1B).

Пример 3.



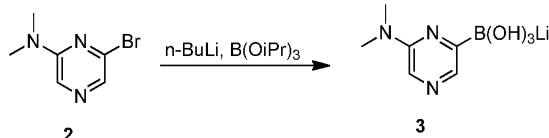
Стадия 1. Синтез 6-бром-N,N-диметилпиразин-2-амина



Смесь 2,6-дибромпиразина (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 ч. 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 (400 МГц, хлороформ-d) 7,88 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,12 (s, 6H).

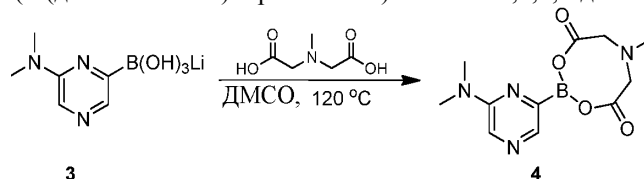
Стадия 2. Синтез соединения [6-(диметиламино)пиазин-2-ил]борной кислоты; гидроксилитий



К раствору 6-бром-N,N-диметилпиазин-2-амина (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 ч. ТСХ показала, что реагент 2 полностью израсходован. Неочищенный продукт [6-(диметиламино)пиазин-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).

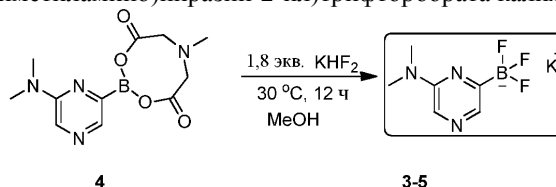
Стадия 3. Синтез 2-(6-(диметиламино)пиазин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона



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)пиазин-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 ч. 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)пиазин-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 (400 МГц, 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)пиазин-2-ил)трифторбората калия



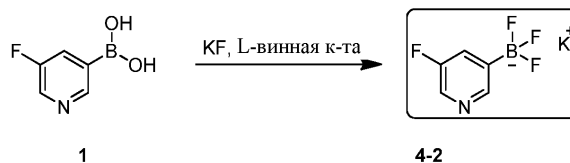
К раствору 2-[6-(диметиламино)пиазин-2-ил]-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (6,00 г, 21,58 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (60,00 мл) добавляли KHF₂ (4,5 М в воде, 8,63 мл, 1,80 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что осталось ~10% реагента 4, и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением продукта. Соединение калий; 6-дифторборанил-N,N-диметилпиазин-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).

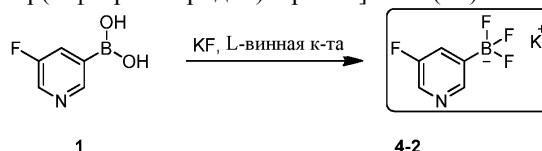
^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) -144,47 (шир. dd, J=43,5, 87,0 Гц, 3F).

^{11}B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил-d₃) 2,10-0,40 (m, 1B).

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 мин. Мгновенно образовывался белый осадок и флоккулировал в течение 2 ч. 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.

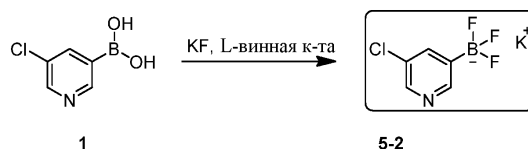
ЖХ-МС (ESI) m/z 146,0 $[\text{M}-\text{KF}+\text{H}]^+$.

^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).

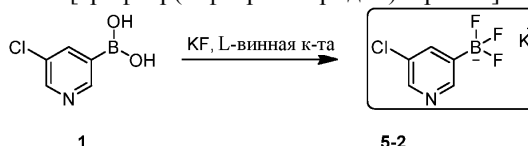
^{19}F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) -130,5 (s, 1F), -141,5 ~ -143,0 (m, 3F).

^{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 10 мин. Мгновенно образовывался белый осадок и флоккулировал в течение 2 ч. 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.

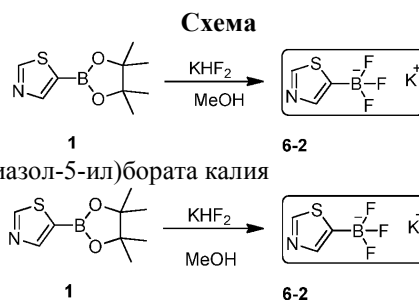
ЖХ-МС (ESI) m/z 162,0 $[\text{M}-\text{KF}+\text{H}]^+$.

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

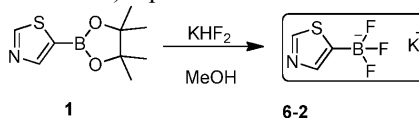
^{19}F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) -142,5 (q, 3F).

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

Пример 6.



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



К раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (10,00 г, 47,37 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50,00 мл) добавляли KHF_2 (4,5 М, 31,58 мл в воде, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 3 ч. 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.

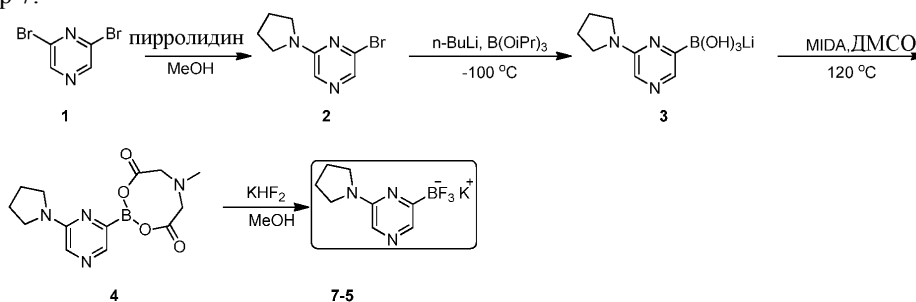
МС (ESI) m/z 134,0 $[\text{M}-\text{KF}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 8,73 (s, 1H), 7,67 (s, 3H).

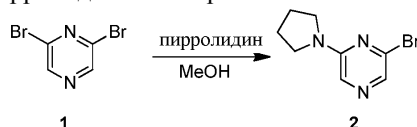
^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил- d_3) -135,88 (шир. dd, $J=44,8, 90,6$ Гц, 3F).

^{11}B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил- d_3) 1,86, 2,39 (q, $J=45,9$ Гц, 1B).

Пример 7.



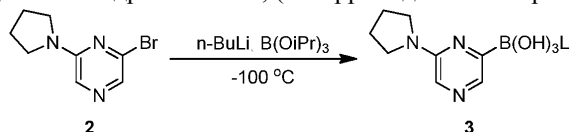
Стадия 1. Синтез 2-бром-6-пирролидин-1-илпириазина



К раствору 2,6-дибромпириазина (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 ч. ТСХ показала, что реагент 1 полностью израсходован. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×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-илпириазин (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).

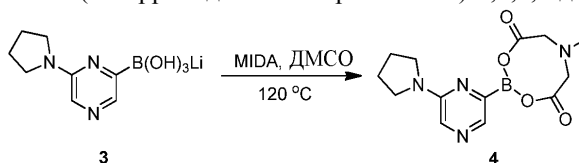
Стадия 2. Синтез соединения гидроксилитий; (6-пирролидин-1-илпириазин-2-ил)борная кислота



К раствору 2-бром-6-пирролидин-1-илпириазина (1,90 г, 8,33 ммоль, 1,00 экв.) и триизопропил бора (1,88 г, 10,00 ммоль, 2,29 мл, 1,20 экв.) в ТГФ (25,00 мл) по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в $n\text{-гексане}$, 4,00 мл, 1,20 экв.) при температуре -100°C. Смесь перемешивали при температуре -100°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент 2 полностью израсходован. Неочищенный продукт гидроксилитий; (6-пирролидин-1-илпириазин-2-ил)борную кислоту (1,80 г, 8,30 ммоль, выход 99,60%) в ТГФ (20 мл) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 0,5 мл смеси гасили MeOH (2 мл), концентрировали при пониженном давлении и определяли с помощью ЯМР высокого разрешения.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 4H), 1,79 (шир. t, $J=6,5$ Гц, 4H).

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

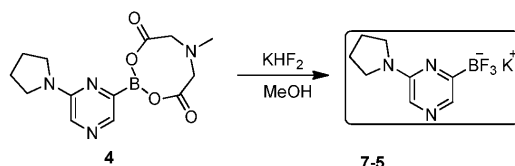


К раствору сложного эфира 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (1,83 г, 12,45 ммоль, 1,50 экв.) в ДМСО (20,00 мл) добавляли раствор соединения гидроксилитий; (6-пирролидин-1-илпириазин-2-ил)борная кислота (1,80 г, 8,30 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям при температуре 120°C. Смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент 3 полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/MeCN = от 1/0 до 10/1).

Соединение 6-метил-2-(6-пирролидин-1-илпириазин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион (1,60 г, 5,26 ммоль, выход 63,39%) получали в виде белое твердое вещество.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,11 (d, $J=16,8$ Гц, 2H), 4,03 (d, $J=16,8$ Гц, 2H), 3,48-3,42 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 4H).

Стадия 4. Синтез соединения калий; дифтор(6-пирролидин-1-илпириазин-2-ил)боран; фторид



К раствору 6-метил-2-(6-пирролидин-1-илпиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазоборокан-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°C в течение 1 ч. 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.

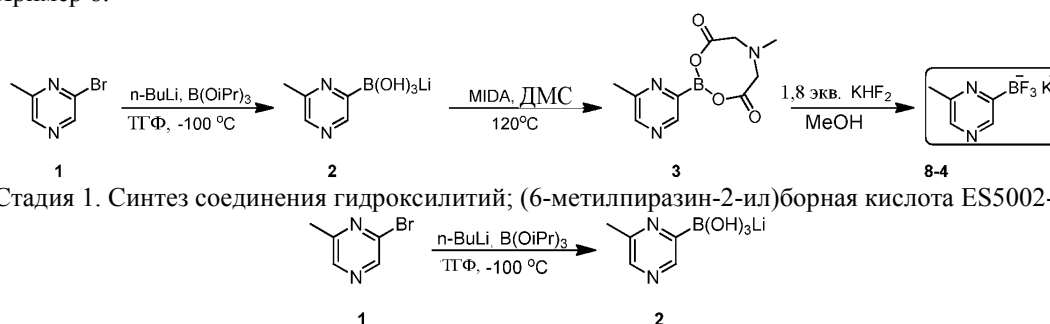
ЖХ-МС (ESI) m/z 198,1 [M-KF+H]⁺.

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.

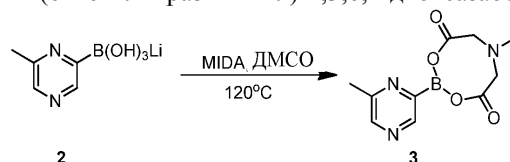


Стадия 1. Синтез соединения гидроксилитий; (6-метилпиразин-2-ил)борная кислота ES5002-267-P1

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°C в течение 1 ч. 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, D₂O) δ 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

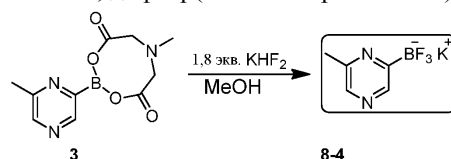
Стадия 2. Синтез 6-метил-2-(6-метилпиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазоборокан-4,8-диона



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°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реагент 2 полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат/ацетонитрил = от 2/1/0 до 0/10/1). Соединение 6-метил-2-(6-метилпиразин-2-ил)-1,3,6,2-диоксазоборокан-4,8-дион (1,10 г, 4,42 ммоль, выход 24,66%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 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-диоксазоборокан-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°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что осталось ~10% реагента 3, и было об-

наружено 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.

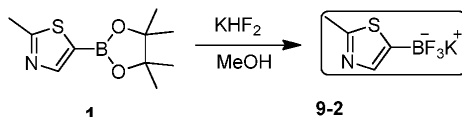
ЖХ-МС (ESI) m/z 143,1 $[M-KF+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) 9,11 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

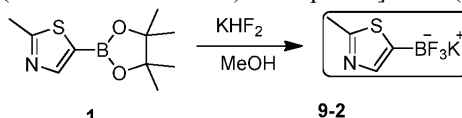
^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил- d_3) -145,22 (шир. dd, $J=40,1, 79,0$ Гц, 3F).

^{11}B ЯМР (128 МГц, ацетонитрил- d_3) 1,60(-0,44) (m, 1B).

Пример 9.



Стадия 1. Синтез [трифтор(2-метилтиазол-5-ил)- λ^5 -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 ч. ТСХ показала, что реагент 1 был полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeCN (5 мл \times 3) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали EtOAc (10 мл \times 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.

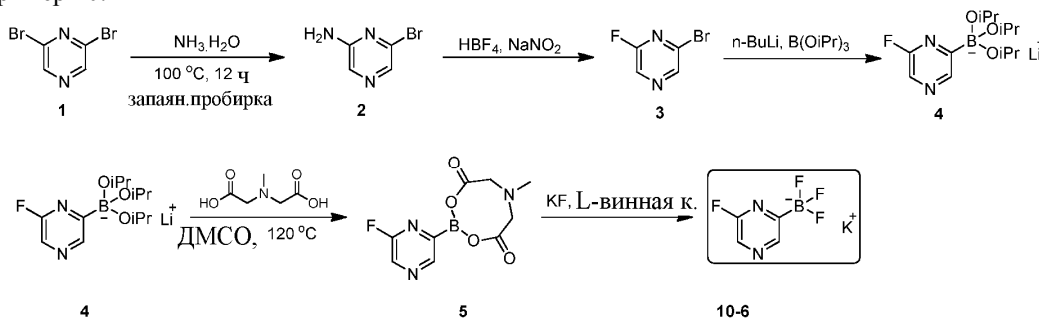
ЖХ-МС (ESI) m/z 148,0 $[M-KF+H]^+$.

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

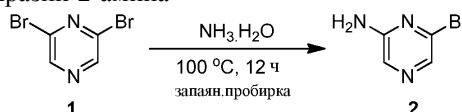
^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил- d_3) -135,93 (шир. dd, $J=44,6, 90,4$ Гц, 3F).

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

Пример 10.



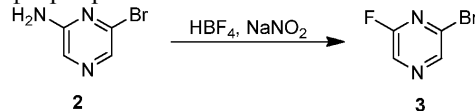
Стадия 1. Синтез 6-бромпиразин-2-амина



Смесь 2,6-дибромпиразина (20 г, 84,08 ммоль, 1 экв.) и $NH_3 \cdot H_2O$ (36,83 г, 294,27 ммоль, 40,47 мл, 3,5 экв.) перемешивали при температуре 100°C в течение 12 ч 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 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

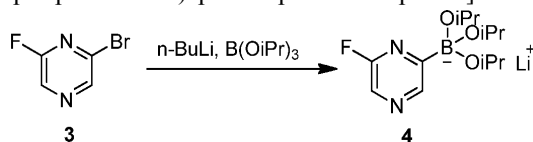


К раствору 6-бромпиразин-2-амина (50 г, 287,36 ммоль, 1 экв.) в HBF_4 (500 мл) порциями добавляли $NaNO_2$ (39,65 г, 574,72 ммоль, 2 экв.) при температуре 0°C. Смесь перемешивали при температуре 20°C в

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 мл × 5). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали перегонкой с удалением пентана. Продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией (SiO₂, 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.

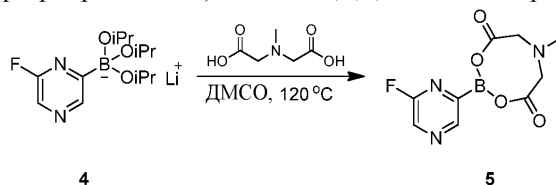
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,65 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,0 Гц, 1H).

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 н-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 мин 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.

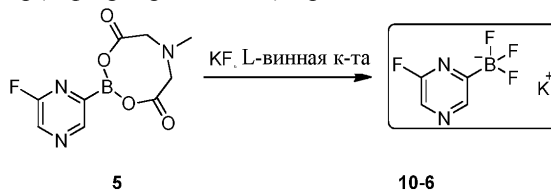
Стадия 4. Синтез 2-(6-фторпиразин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона



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 мин. 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-диоксазаборокан-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°C в течение 12 ч. 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).

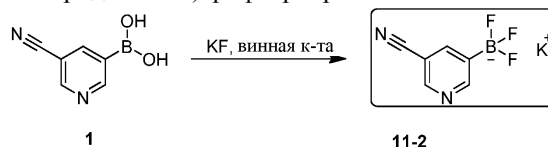
¹⁹F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) -84,37 (шир. s, 1F), -144,77 (шир. dd, J=45,8, 93,8 Гц, 3F).

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

Пример 11.



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



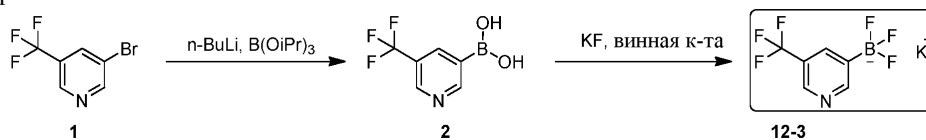
К раствору (5-циано-3-пиридил)борной кислоты (50 г, 338,00 ммоль, 1 экв.) в MeCN (1352 мл) добавляли раствор KF (78,55 г, 1,35 моль, 31,67 мл, 4 экв.) в H₂O (135,2 мл) и раствор винной кислоты (104,00 г, 692,91 ммоль, 2,05 экв.) в ТГФ (507 мл). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 12 ч. 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.

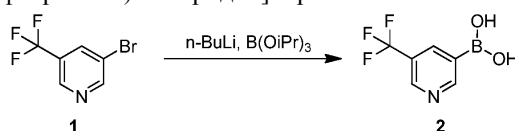
Исходный материал растворяли в MeOH/CH₃CN (1/2, 1 г/30 мл). Указанную суспензию нагревали до температуры 80°C до тех пор, пока продукт в основном не растворился. Раствор суспензии фильтровали непосредственно перед тем, как охладить до комнатной температуры. Указанный фильтрат охлаждали до температуры 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



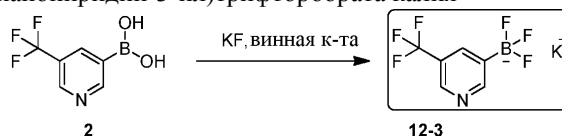
К раствору 3-бром-5-(трифторметил)пиридина (100 г, 442,49 ммоль, 1 экв.) и триизопропил бората (99,86 г, 530,99 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (1000 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 M в н-гексане, 194,70 мл, 1,1 экв.) при температуре -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. 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 ×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, 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, DMSO) 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 H₂O (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 ч. 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-d₃) 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,01 (шир. s, 1H).

Условия перекристаллизации.

Смесь разбавляли CH₃OH (1 г/20 мл) и нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем указанный раствор фильтровали при нагревании и осадок на фильтре промывали CH₃OH (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 [M-K]⁺.

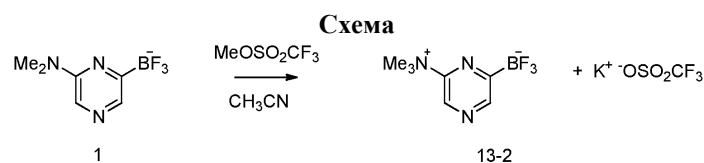
¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (шир. s, 1H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) -57,58 (s, 3H), -137,5 - -138,5 (m, 3F).

¹¹B ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) 3,32-2,15 (m, 1B).

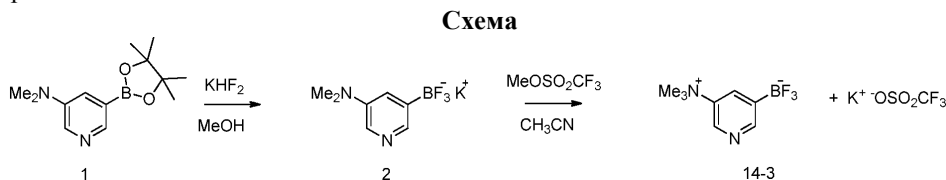
¹³C ЯМР (101 МГц, ацетонитрил-d₃) 156,55 (шир. s, 1C), 143,86 (шир. s, 1C), 135,68 (шир. s, 1C), 126,4-123,7 (m, 1C), 125,10 (m, 1C).

Пример 13.

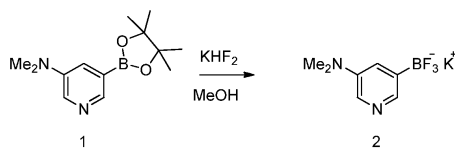


Соединение 1 (полученное в примере 5-2) растворяли в безводном ацетонитриле и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлорметановый раствор метилтрифторметансульфоната (1,1 экв.) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением небольшого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

Пример 14.



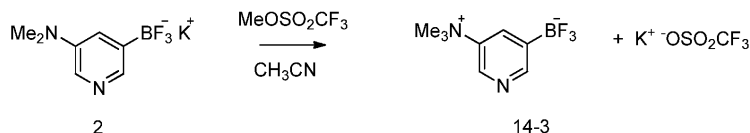
Стадия 1.



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 экв.) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

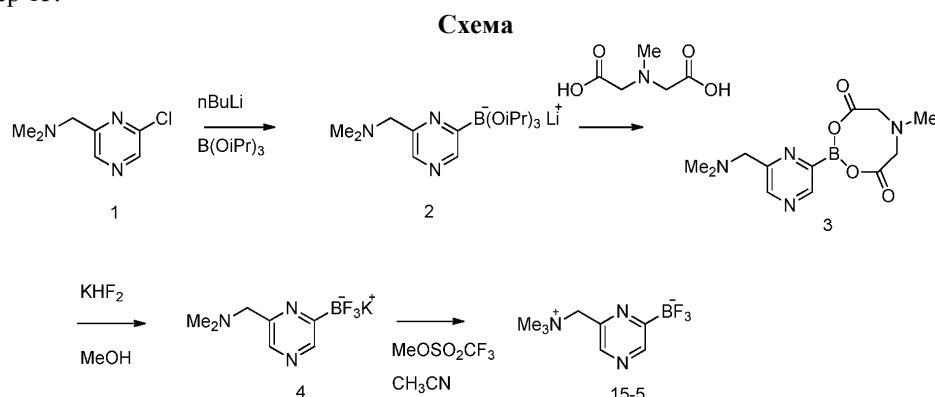
Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток промывали EtOAc, осадок собирали фильтрованием с получением соединения 2.

Стадия 2.

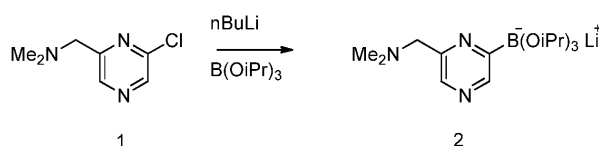


Соединение 2 растворяли в безводном ацетонитриле и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлорметановый раствор метилтрифторметансульфоната (1,1 экв.) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением небольшого количества воды. Растворитель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

Пример 15.

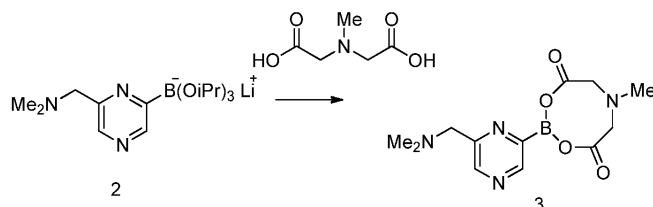


Стадия 1.



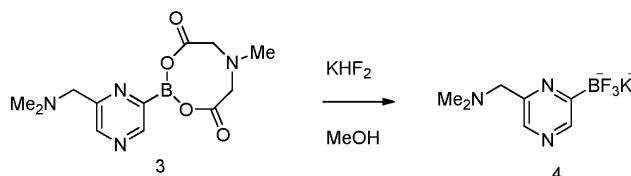
Соединение 1,6-хлор-N,N-диметил-2-пиразинметанамин является коммерчески доступным. К раствору соединения 1 и триизопробилбората в ТГФ по каплям добавляли раствор *n*-BuLi/гексан (1,2 экв.) при температуре -100°C . Неочищенный продукт 2 использовали непосредственно на следующем этапе.

Стадия 2.



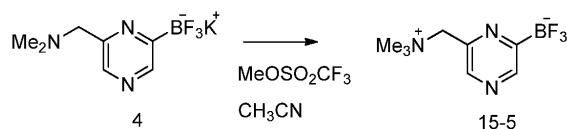
К раствору 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (1,5 экв.) в ДМСО по каплям добавляли раствор соединения 2 в ТГФ при температуре 120°C . Смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 1 ч, затем указанную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией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

Стадия 3.



К раствору соединения 3 в MeOH добавляли KHF_2 (1,8 экв.) в воде. Смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 12 ч. Осадок собирали фильтрованием и сушили с получением соединения 4.

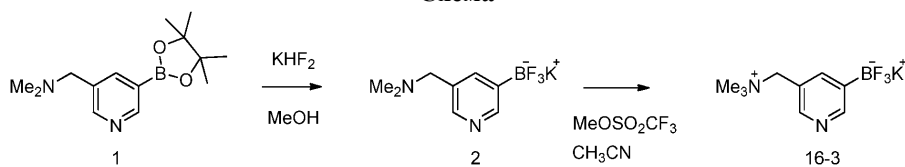
Стадия 4.



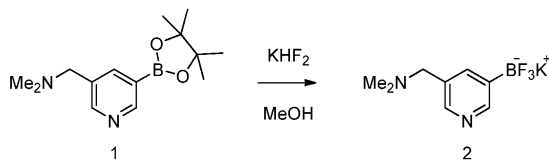
Соединение 4 растворяли в безводном ацетонитриле и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. По каплям добавляли дихлорметановый раствор метилтрифторметансульфоната (1,1 экв.) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением небольшого количества воды. Растворитель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

Пример 16.

Схема

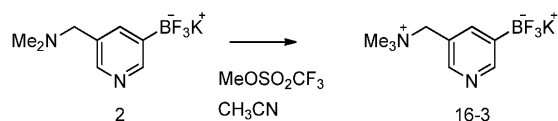


Стадия 1.



Соединение 1 является коммерчески доступным. К раствору соединения 1 в MeOH добавляли KHF_2 (1,8 экв.) в воде. Смесь перемешивали при температуре 30°C в течение 12 ч. 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 экв.) 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.

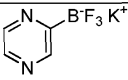
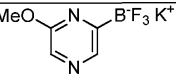
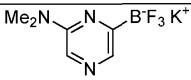
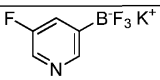
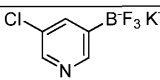
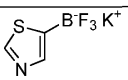
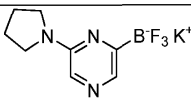
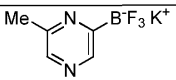
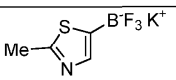
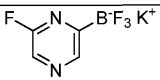
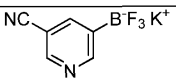
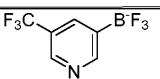
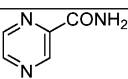
Биологические эксперименты.

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 табл. 1 показана активность типичных соединений согласно настоящему изобретению и пиразинамида в качестве эталонного соединения в отношении штамма *Mtb* H37Rv *Mtb*H37Rv с нокаутом *rpcA* при pH 6,7 и 5,2. МИК6, 7WT обозначает МИК в отношении *Mtb* дикого типа при pH 6,7, тогда как МИК5,2WT обозначает МИК при pH 5,2 в отношении *Mtb* дикого типа. МИК6,7КО обозначает МИК в отношении *rpcA*-нокаутного штамма *Mtb* при pH 6,7, тогда как МИК5,2КО 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*.

Таблица 1

ID соединения	Структура	МИК 6,7 WT (мкМ)	МИК 5,2 WT (мкМ)	МИК 6,7 КО (мкМ)	МИК 5,2 КО (мкМ)	IC50 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.

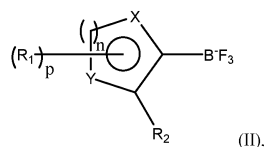
Противотуберкулезную активность каждого соединения в отношении Mtb H37Rv при pH 5,2 измеряли с помощью анализа репортера зеленого флуоресцентного белка. (L. A. Collins, M. N. Torrero, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 344-347).

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 ч. Клетки подсчитывали и суспендировали

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;

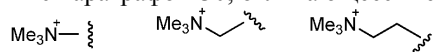
R₂ представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, низший алкил или галоген-низший алкил;

каждый R₃ независимо представляет собой низший алкил или два R₃ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо;

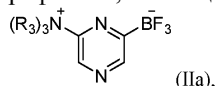
n равно 1 или 2;

p равно 1 или 2; и

s равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

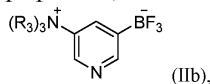
31. Соединение в соответствии с параграфом 30, отличающееся тем, что R₁ представляет собой

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



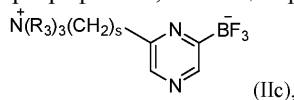
где каждый R₃ независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R₃ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо.

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



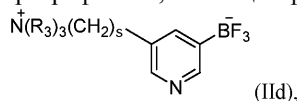
где каждый R₃ независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R₃ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо.

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



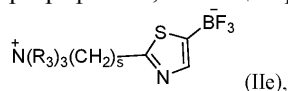
где каждый R₃ независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R₃ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

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



где каждый R₃ независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R₃ 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)



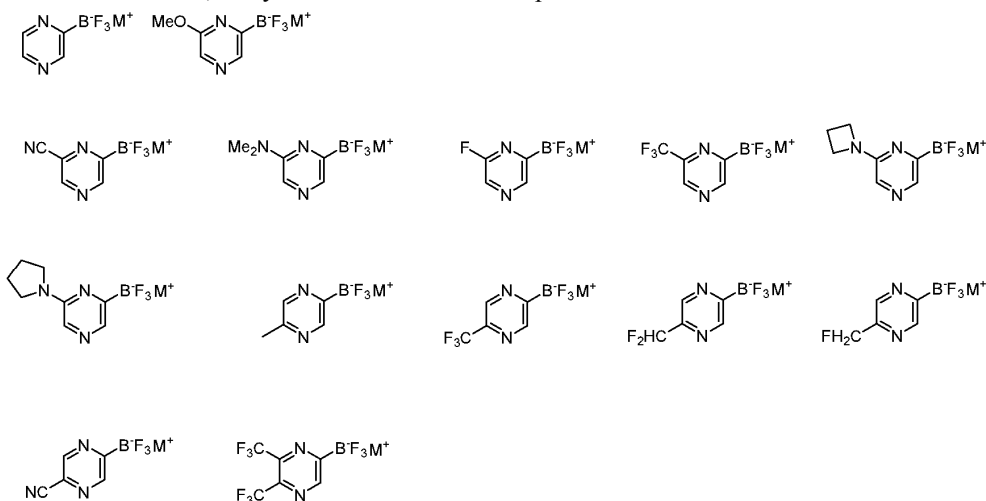
где каждый R₃ независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, или два R₃ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное кольцо; и s равно 1, 2, 3 или 4.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с параграфом 30 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

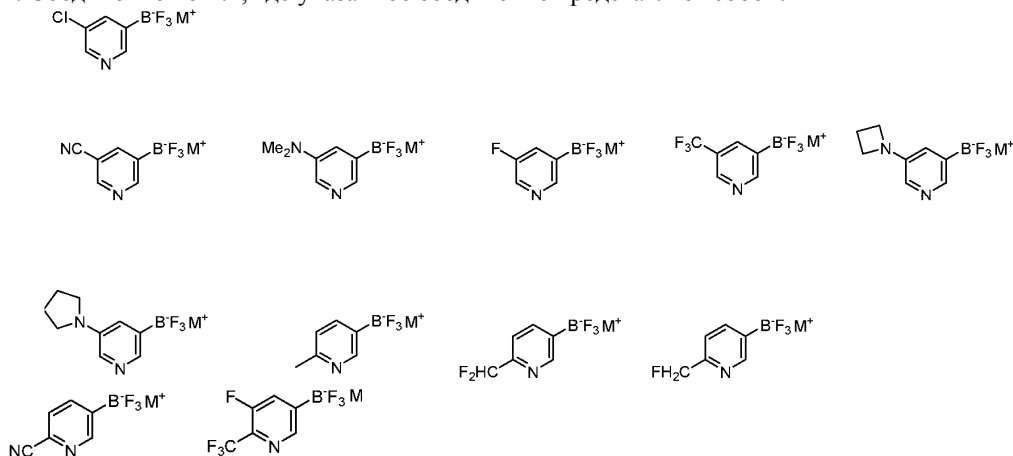
38. Фармацевтическая композиция в соответствии с параграфом 37, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов.

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, клофазимин, циклосерин, парааминосалициловую кислоту, линезолид, сугезолид, бедаквиллин, деламанид, претоманид, моксифлокса-

13. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой:



14. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой:



15. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



16. Фармацевтическая композиция для лечения микобактериальной инфекции, содержащая соединение формулы (I) по п.1 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

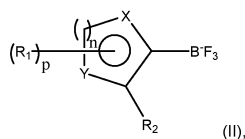
17. Фармацевтическая композиция по п.16, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов, выбранных из рифампицина, рифабутина, рифапентена, изониазида, этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, клофазимина, циклосерина, парааминосалициловой кислоты, линезолида, сутезолида, бедаквилина, деламанида, претоманида, моксифлоксацина или левофлоксацина или их комбинации.

18. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по п.1 нуждающемуся в этом пациенту.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

20. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

21. Соединение формулы (II)



где X и Y, независимо друг от друга, представляют собой C или N, при условии, что X и Y не представляют собой одновременно C;

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

R_2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом галогена;

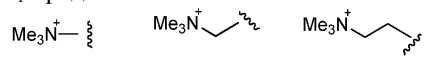
каждый R_3 независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

n равно 1 или 2;

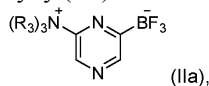
r равно 1 или 2; и

s равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

22. Соединение по п.21, где R_1 представляет собой

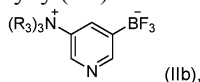


23. Соединение по п.21, имеющее формулу (IIa)



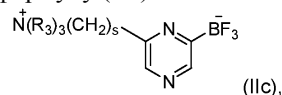
где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

24. Соединение по п.21, имеющее формулу (IIb)



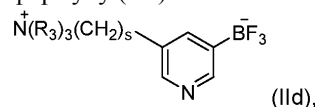
где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

25. Соединение по п.21, имеющее формулу (IIc)



где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил; и s равно 1, 2, 3 или 4.

26. Соединение по п.21, имеющее формулу (IId)



где каждый R_3 независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил; и s равно 1, 2, 3 или 4.

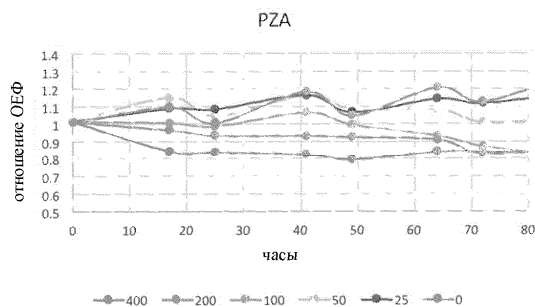
27. Фармацевтическая композиция для лечения микобактериальной инфекции, содержащая соединение по п.21 и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов, выбранных из рифампицина, рифабутина, рифапентена, изониазида, этамбутола, канамицина, амикацина, капреомицина, клофазимина, циклосерина, парааминосалициловой кислоты, линезолида, сутезолида, бедаквилина, деламанида, претоманида, моксифлоксацина или левофлоксацина или их комбинации.

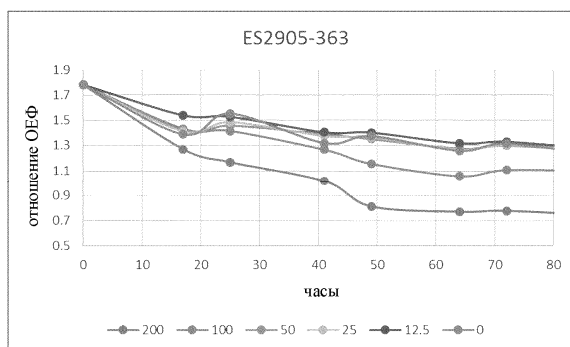
29. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения по п.21 нуждающемуся в этом пациенту.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

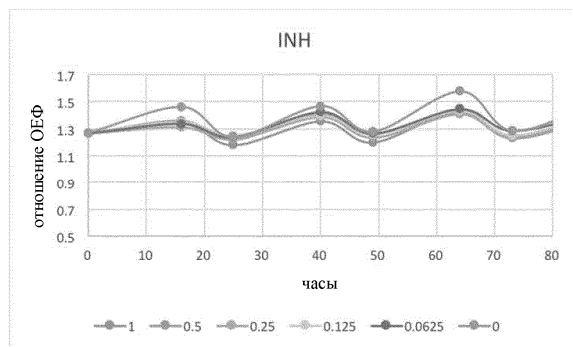
31. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3