



(51) МПК
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/69 (2022.02); *A61K 45/06* (2022.02); *A61P 31/00* (2022.02); *A61P 31/04* (2022.02); *C07F 5/02* (2022.02); *C07F 5/025* (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2018143900, 28.06.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.06.2017

Дата регистрации:
02.06.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.06.2016 US 62/357,165

(43) Дата публикации заявки: 30.07.2020 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 02.06.2022 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.01.2019

(86) Заявка РСТ:
US 2017/039787 (28.06.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/005662 (04.01.2018)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

**ХЕКЕР, Скотт (US),
 РЕДДИ, Раджа К. (US),
 ГЛИНКА, Томаш (US),
 РОДНИ, Ольга (US)**

(73) Патентообладатель(и):

КЬЮПЕКС БИОФАРМА, ИНК. (US)

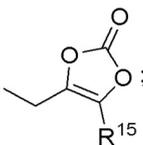
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2007095638 A2, 23.08.2007.
SUMIDA Y. et al., Boron-selective Biaryl
Coupling Approach to Versatile Dibenzoxaborins
and Application to Concise Synthesis of
Defucogilvocarcin M, Organic Letters, 2014, v.
16, p. 6240-6243. US 3686398 A, 22.08.1972. US
4353807 A, 12.10.1982. US 20100256092 A1,
07.10.2010. WO 2010130708 A9, 18.11.2010. RU
(см. прод.)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БОРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

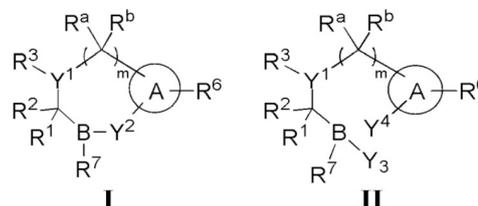
Изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы I или II, или его фармацевтически приемлемым солям. В формулах I и II: Y¹ представляет собой CR⁴; (a) m представляет собой 0 или 1, R² и R³ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, содержащего один или несколько атомов кислорода, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵, и каждый из R¹, R⁴,

R^a и R^b представляет собой водород; или (b) m представляет собой 0, R³ и R⁴ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃циклоалкила, и каждый из R¹ и R² представляет собой водород; R⁵ представляет собой -Y⁵-(CH₂)_t-G; t представляет собой целое число, составляющее 0 или 1; G выбран из группы, состоящей из H, галогена и гидроксид; A представляет собой C₆₋₁₀арил или 5-10-членный

гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{12} ; R^6 представляет собой $-C(O)OR$; R выбран из группы, состоящей из H , $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ карбоциклила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(3-7$ -членного гетероциклила, где гетероциклил содержит один или несколько атомов азота или кислорода), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ алкоксиалкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ карбоциклила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(3-7$ -членного гетероциклила, где гетероциклил содержит один или несколько атомов азота или кислорода), $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ алкоксиалкила, $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкила и ; R^7 представляет собой $-OH$;

(56) (продолжение):
2013104951 А, 20.09.2014. WO 2016003929 А1, 07.01.2016.

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или незамещенный C_{1-4} алкил; R^{12} представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C_{1-6} алкокси; каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил; R^{15} представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил; Y^2 представляет собой $-O-$; Y^3 представляет собой $-OH$; Y^4 представляет собой $-OH$; и Y^5 отсутствует. Также предложены соединения, имеющие структуру формулы III или IV, фармацевтическая композиция и способ лечения бактериальной инфекции. Предложенные соединения обладают ингибирующей активностью в отношении β -лактамазы и могут найти применение в качестве терапевтических агентов, например ингибиторов β -лактамаз (BLIs). 5 н. и 47 з.п. ф-лы, 10 табл., 33 пр.



С 2
9 4 3 3 4 6
2 7 7 3 3 4 6
R U

R U
2 7 7 3 3 4 6
С 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/69 (2022.02); *A61K 45/06* (2022.02); *A61P 31/00* (2022.02); *A61P 31/04* (2022.02); *C07F 5/02* (2022.02); *C07F 5/025* (2022.02)

(21)(22) Application: **2018143900, 28.06.2017**(24) Effective date for property rights:
28.06.2017Registration date:
02.06.2022

Priority:

(30) Convention priority:
30.06.2016 US 62/357,165(43) Application published: **30.07.2020 Bull. № 22**(45) Date of publication: **02.06.2022 Bull. № 16**(85) Commencement of national phase: **30.01.2019**(86) PCT application:
US 2017/039787 (28.06.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/005662 (04.01.2018)Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):

**KHEKER, Skott (US),
REDDI, Radzha K. (US),
GLINKA, Tomash (US),
RODNI, Olga (US)**

(73) Proprietor(s):

KYUPEKS BIOFARMA, INK. (US)

(54) **BORONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTIC USE**

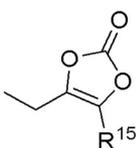
(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a compound having a structure of formula I or II, or its pharmaceutically acceptable salts. In formulas I and II: Y^1 is CR^4 ; (a) m is 0 or 1, R^2 and R^3 , together with atoms, to which they are attached, form a condensed ring or a ring system selected from a group consisting of C_{3-7} cycloalkyl and 3-10-element heterocyclyl containing one or more oxygen atoms, each of which is optionally substituted with one or more R^5 , and each of R^1 , R^4 , R^a and R^b is hydrogen; or (b) m is 0, R^3 and R^4 , together with atoms, to which they are attached, form a spirocyclic ring or a ring system selected from

a group consisting of C_3 cycloalkyl, and each of R^1 and R^2 is hydrogen; R^5 is $-Y^5-(CH_2)_t-G$; t is an integer of 0 or 1; G is selected from a group consisting of H, halogen and hydroxy; A is C_{6-10} aryl or 5-10-element heteroaryl containing one or several nitrogen atoms, each of which is optionally substituted with one or more R^{12} ; R^6 is $-C(O)OR$; R is selected from a group consisting of H, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ alkyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ carbocyclyl, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(3-7$ -element heterocyclyl, where heterocyclyl contains one or several nitrogen or oxygen atoms), $-CR^{10}R^{11}OC$

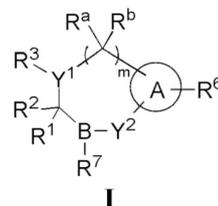
(O)C₂₋₈alkoxyalkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉alkyl,
 -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇carbocyclyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O
 (3-7-element heterocyclyl, where heterocyclyl contains
 one or several nitrogen or oxygen atoms), -CR¹⁰R¹¹OC
 (O)OC₂₋₈alkoxyalkyl, -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴,
 -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC
 (O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄alkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O
 (CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄alkyl, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋₃OC

(O)C₁₋₄ alkyl and ; R⁷ is -OH; each R¹⁰

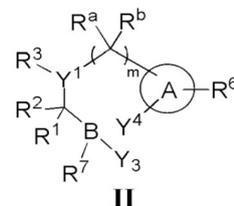
and R¹¹ is independently H or unsubstituted C₁₋₄alkyl;
 R¹² is hydrogen, halogen or optionally substituted

C₁₋₆alkoxy; each R¹³ and R¹⁴ is independently
 unsubstituted C₁₋₆alkyl; R¹⁵ is unsubstituted C₁₋₆alkyl;
 Y² is -O-; Y³ is -OH; Y⁴ is -OH; and Y⁵ is absent. A
 compound with a structure of formula III or IV, a
 pharmaceutical composition and a method for the
 treatment of bacterial infection are also proposed.

EFFECT: proposed compounds have inhibitory
 activity against β-lactamase and can be used as
 therapeutic agents, for example, inhibitors of β-
 lactamases (BLIs).



52 cl, 10 tbl, 33 ex



R U 2 7 7 3 3 4 6 C 2

R U 2 7 7 3 3 4 6 C 2

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0001] Настоящая заявка относится к областям химии и медицины. Более конкретно, настоящая заявка относится к противомикробным соединениям на основе бороновой кислоты, композициям, их получению и их применению в качестве терапевтических агентов.

Описание уровня техники

[0002] На протяжении последней половины века антибиотики являются эффективными средствами для лечения инфекционных заболеваний. С момента разработки антибиотикотерапии до конца 1980-х годов в развитых странах бактериальные инфекции находились практически под полным контролем. Однако в результате воздействия, вызванного применением антибиотиков, широко распространились механизмы множественной устойчивости, и они угрожают клинической ценности антибактериальной терапии. Увеличение количества устойчивых к антибиотикам штаммов стало особенно распространено в крупных больницах и центрах по уходу. Последствия увеличения количества устойчивых штаммов включают более высокую заболеваемость и смертность, более длительную госпитализацию пациентов и увеличение расходов на лечение.

[0003] Различные бактерии в процессе эволюции приобрели способность вырабатывать ферменты, дезактивирующие β -лактамы, а именно β -лактамазы, которые противодействуют эффективности различных β -лактамных антибиотиков. β -лактамазы могут быть объединены в 4 класса в зависимости от их аминокислотных последовательностей, а именно в классы А, В, С и D согласно классификации Ambler. Ферменты классов А, С и D включают β -лактамазы, содержащие в активном центре серин, ферменты класса В встречаются реже, и они являются Zn-зависимыми. Указанные ферменты катализируют химическое разложение β -лактамных антибиотиков, в результате чего они теряют активность. Некоторые β -лактамазы могут переноситься внутри и между различными штаммами и видами бактерий. Быстрое распространение бактериальной устойчивости и эволюция полирезистентных штаммов серьезно ограничивают доступные варианты лечения β -лактамами.

[0004] Увеличение числа штаммов бактерий, экспрессирующих β -лактамазу класса D, таких как *Acinetobacter baumannii*, стало растущей угрозой, связанной со множественной лекарственной устойчивостью. Штаммы *A. baumannii* экспрессируют β -лактамазы классов А, С и D. β -лактамазы класса D, такие как семейства оксациллиназы (ОХА), являются особенно эффективными при разрушении β -лактамных антибиотиков типа карбапенемов, например имипенема, представляющего собой активный компонент типа карбапенемов в составе Примаксина (Primaxin®) от Merck (Montefour, K. et al., Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. et al., Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J., Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. et al., J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Это создало актуальную угрозу для эффективного применения лекарственных средств указанной категории для лечения и предотвращения бактериальных инфекций. И действительно, число внесенных в каталоги β -лактамаз на основе серина резко увеличилось от менее десяти в 1970-х годах до более 300 вариантов. Указанные проблемы способствовали разработке пяти «поколений» цефалоспоринов. При первоначальном внедрении в клиническую практику цефалоспорины расширенного спектра были устойчивы к гидролизу под действием преобладающих β -лактамаз класса А TEM-1 и SHV-1. Однако развитие устойчивых штаммов путем замен отдельных аминокислот в TEM-1 и SHV-1 в процессе эволюции

привело к появлению фенотипа β -лактамаз расширенного спектра (ESBL).

[0005] Недавно появились новые β -лактамазы, которые гидролизуют противомикробные средства класса карбапенемов, включая имипенем, биапенем, дорипенем, меропенем и эртапенем, а также другие β -лактамные антибиотики.

5 Указанные карбапенемазы принадлежат к молекулярным классам А, В и D. Карбапенемазы класса А типа КРС (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) главным образом обнаруживаются у *Klebsiella pneumoniae*, но в настоящее время их наличие также отмечено у других бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Карбапенемаза типа КРС была впервые описана в 1996 году
10 в Северной Каролине, но с тех пор получила широкое распространение в США. Особенности проблемы она вызвала в районе Нью-Йорка, где было представлено несколько отчетов о ее распространении в крупных больницах и заболеваемости пациентов. Кроме того, указанные ферменты недавно были зарегистрированы во Франции, Греции, Швеции, Великобритании, и вспышка связанной с ними инфекции
15 недавно была отмечена в Германии. Лечение инфекций, вызванных устойчивыми штаммами, с применением карбапенемов может иметь неблагоприятные результаты.

[0006] Цинк-зависимые металло- β -лактамазы класса В главным образом представлены типами VIM, IMP и NDM. IMP- и VIM-продуцирующие *K. pneumoniae* были впервые обнаружены в 1990-х годах в Японии и в 2001 году в Южной Европе,
20 соответственно. IMP-положительные штаммы по-прежнему часто встречаются в Японии, а также вызывали внутрибольничные вспышки в Китае и Австралии. Однако распространение IMP-продуцирующих бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в других странах мира, по-видимому, до некоторой степени ограничено. VIM-продуцирующие энтеробактерии нередко могут быть выделены в средиземноморских странах, что
25 достигает масштабов эпидемии в Греции. Частота выделения VIM-продуцирующих штаммов остается низкой в Северной Европе и в США. В противоположность этому, характерной особенностью изолятов NDM-продуцирующих *K. pneumoniae* было их быстрое распространение из эпицентра, Индийского субконтинента, в Западную Европу, Северную Америку, Австралию и на Дальний Восток. Более того, гены NDM быстро
30 распространились среди различных видов бактерий, отличных от *K. pneumoniae*.

[0007] Плазмид-экспрессированные карбапенемазы класса D относятся к типу OXA-48. OXA-48-продуцирующие *K. pneumoniae* были впервые обнаружены в Турции в 2001 году. Средний Восток и Северная Африка остаются основными очагами заражения. Однако недавнее выделение организмов, продуцирующих карбапенемазы типа OXA-
35 48, в Индии, Сенегале и Аргентине свидетельствует о возможности глобального распространения. Выделение OXA-48 у бактерий, отличных от *K. pneumoniae*, подчеркивает потенциал OXA-48 к распространению.

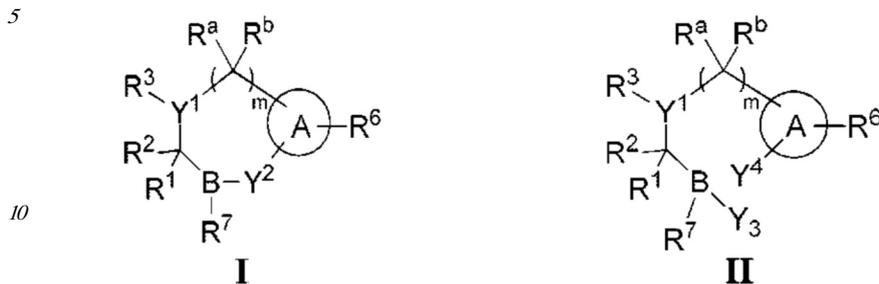
[0008] Лечение инфекций, вызванных штаммами, продуцирующими любую из указанных карбапенемаз, с применением карбапенемов может иметь небольшой эффект.

40 [0009] Другой механизм опосредованной β -лактамазами устойчивости к карбапенемам включает комбинацию механизмов проницаемости или оттока совместно с гиперпродукцией бета-лактамаз. Одним из примеров является утрата порина совместно с гиперпродукцией бета-лактамазы *ampC*, в результате чего возникает устойчивость к имипенему у *Pseudomonas aeruginosa*. В результате повышенной экспрессии эффлюксных насосов совместно с гиперпродукцией β -лактамазы *ampC* также может возникнуть
45 устойчивость к карбапенему, такому как меропенем.

[0010] Таким образом, существует необходимость в улучшенных ингибиторах β -лактамаз (BLIs).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединениям, имеющим структуру формулы I или II, или их фармацевтически приемлемым солям:



где

Y^1 представляет собой N или CR^4 ;

m представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

(a)

R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 , и

каждый из R^1 , R^4 , R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси,

необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного (C_{1-6}

алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно

замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила,

необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного

C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно

замещенного (C_{3-7} карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного

гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкила, (C_{6-10}

арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила,

ацила, C-карбоксии, O-карбоксии, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо,

$-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$,

$-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

или

(b)

R^3 и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 , и

каждый из R^1 , R^2 , R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси,
 необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆
 алкокси)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно
 5 замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила,
 необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
 C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно
 замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного
 гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C<sub>6-
 10</sub>арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила,
 ацила, С-карбоксы, О-карбоксы, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо,
 -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c,
 15 -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;
 или

(с)

R¹ и R² совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют
 спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей
 20 из C₃₋₇карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно
 замещен одним или более R⁵, и

каждый из R³, R⁴, R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из Н, амино,
 галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно
 25 замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси,
 необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆
 алкокси)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно
 замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила,
 30 необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
 C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно
 замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного
 гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C<sub>6-
 10</sub>арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила,
 ацила, С-карбоксы, О-карбоксы, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо,
 35 -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c,
 -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;
 40 или

(d)

R^a и R^b совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют
 спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей
 45 из C₃₋₇ карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно
 замещен одним или более R⁵, и

каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из Н, амино,
 галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно

замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси,
 необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного
 (C₁₋₆алкокси)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно
 5 замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила,
 необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
 C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно
 замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного
 гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋
 10арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила,
 ацила, С-карбоксы, О-карбоксы, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо,
 -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c,
 15 -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;
 или

(e)

R^a и R⁴ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют
 конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей
 20 из C₃₋₇ карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного
 гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵, и
 каждый из R¹, R², R³ и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino,
 галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно
 25 замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси,
 необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆
 алкокси)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно
 замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила,
 30 необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
 C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно
 замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного
 гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋
 10арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила,
 ацила, С-карбоксы, О-карбоксы, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо,
 -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c,
 -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

40 R⁵ представляет собой -Y⁵-(CH₂)_t-G;

t представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

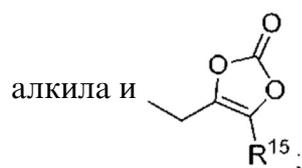
G выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксид,
 необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆
 45 галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного
 C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆ алкила,
 необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила,

необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила, ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

A выбран из группы, состоящей из C₃₋₇ карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹²;

R⁶ выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, OH, -C(O)OR, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, амина, -N(OR⁸)R⁹, необязательно замещенного C₁₋₆ алкилтиола, С-амидо, S-сульфонамидо, CN, сульфонила, сульфонила и изостера карбоновой кислоты;

R выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇карбоциклила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(3-7-членного гетероциклила), -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈алкоксиалкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇карбоциклила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(3-7-членного гетероциклила), -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈алкоксиалкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋₃OC(O)C₁₋₄



R⁷ выбран из группы, состоящей из -OH, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, амина и -N(OR⁸)R⁹;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода, амина, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного (C_{1-6} алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C_{3-7} карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкила, (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила, ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, сульфгидрида, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ и $-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$;

каждый R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

Y^2 выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и $-NR^9$ -;

Y^3 выбран из группы, состоящей из -OH-, -SH и $-NHR^9$;

Y^4 выбран из группы, состоящей из -OH-, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, амина и $-N(OR^8)R^9$; и

Y^5 выбран из группы, состоящей из -S-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, -O-, $-CR^fR^g-$ и $-NR^g-$, или Y^5 отсутствует;

Y^6 выбран из группы, состоящей из -S-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, -O-, $-CR^fR^g-$ и $-NR^f-$;

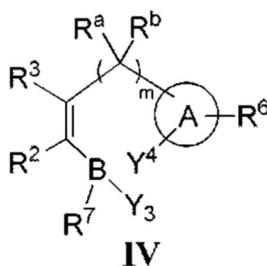
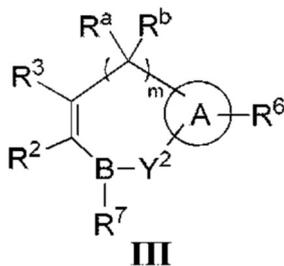
K выбран из группы, состоящей из С-амидо; N-амидо; S-сульфонамидо; N-сульфонамидо; $-NR^fC(O)NR^fR^g$; $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$; $-C(=NR^e)R^c$; $-C(=NR^e)NR^fR^g$; $-NR^fCR^c(=NR^e)$; $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, амина, галогена, С-амидо и N-амидо; C_{6-10} арила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, амина, галогена, С-амидо и N-амидо; C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, амина, галогена, С-амидо и N-амидо; 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, амина, галогена, С-амидо и N-амидо; и 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 0-2 заместителями,

выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄алкокси, амина, галогена, C-амидо и N-амидо;

каждый R^c, R^d, R^e, R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и

каждый p и q независимо составляет 0 или 1.

[0012] Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединениям, имеющим структуру формулы III или IV, или их фармацевтически приемлемым солям:



где
(a)

каждый из R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H, амина, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила, ацила, C-карбоксии, O-карбоксии, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d,

или R² и R³ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵;

m представляет собой целое число, составляющее 0 или 1; и

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, амина, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно

замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила, ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d, или R^a и R^b совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спирокольцо или спирокольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵; или

(b)
m составляет 1;

R^a и R³ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵; и

каждый R² и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксии, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила, ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

R⁵ представляет собой -Y⁵-(CH₂)_t-G;

t представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

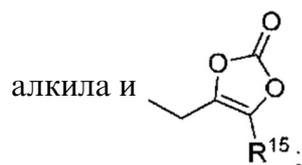
G выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксии, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆

галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила, ацила, С-карбоксо, О-карбоксо, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

А представляет собой кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇ карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹²;

R⁶ выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, OH, -C(O)OR, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, amino, -N(OR⁸)R⁹, необязательно замещенного C₁₋₆ алкилтиола, С-амидо, S-сульфонамидо, CN, сульфинила, сульфонила и изостера карбоновой кислоты;

R выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇карбоциклила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(3-7-членного гетероциклила), -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈алкоксиалкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇карбоциклила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(3-7-членного гетероциклила), -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈алкоксиалкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃C(O)OC₁₋₄ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋₃OC(O)C₁₋₄



R⁷ выбран из группы, состоящей из -OH, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, amino и -N(OR⁸)R⁹;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно

замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

5 R¹² выбран из группы, состоящей из водорода, amino, галогена, циано, гидрокси, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ алкилтиола, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, 10 необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 15 (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила, ацила, C-карбоксы, O-карбоксы, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, сульфгидрила, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, 20 -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c, -NR^fS(O)₂NR^fOR^d и -(CH₂)_p-Y⁶-(CH₂)_qK;

каждый R¹³ и R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

R¹⁵ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил;

30 Y² выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR⁹-;

Y³ выбран из группы, состоящей из -OH, -SH и -NHR⁹;

Y⁴ выбран из группы, состоящей из -OH, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, 35 amino и -N(OR⁸)R⁹;

Y⁵ выбран из группы, состоящей из -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^fR^g- и -NR^g-, или Y⁵ отсутствует;

Y⁶ выбран из группы, состоящей из -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^fR^g- и -NR^f-;

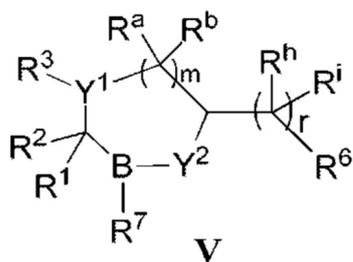
40 K выбран из группы, состоящей из C-амидо; N-амидо; S-сульфонамидо; N-сульфонамидо; -NR^fC(O)NR^fR^g; -NR^fS(O)₂NR^fR^g; -C(=NR^e)R^c; -C(=NR^e)NR^fR^g; -NR^fCR^c(=NR^e); -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g; C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкокси, amino, галогена, C-амидо и N-амидо; C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из 45 группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, amino, галогена, C-амидо и N-амидо; C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из

группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, амина, галогена, С-амидо и N-амидо; 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, амина, галогена, С-амидо и N-амидо; и 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 0-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, амина, галогена, С-амидо и N-амидо;

каждый R^c, R^d, R^e, R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и

каждый p и q независимо составляет 0 или 1.

[0013] Некоторые другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединениям, имеющим структуру формулы V, или их фармацевтически приемлемым солям



где

Y¹ представляет собой N или CR⁴;

m представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

r представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

(a)

R² и R³ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵, и

каждый из R¹, R⁴, R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, амина, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇карбоциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкила, (C₆₋₁₀арил)C₁₋₆алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆алкила, ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо,

$-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$,
 $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

или

5 (b)

R^3 и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно

10 замещен одним или более R^5 , и

каждый из R^1 , R^2 , R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси,

15 необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного (C_{1-6} алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила,

необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно

20 замещенного (C_{3-7} карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкила, (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила,

ацила, C-карбоксии, O-карбоксии, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо,

25 $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$,
 $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

или

30 (c)

R^1 и R^2 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно

35 замещен одним или более R^5 , и

каждый из R^3 , R^4 , R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси,

40 необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного (C_{1-6} алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила,

необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно

45 замещенного (C_{3-7} карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкила, (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила,

ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

5 или

(d)

R^a и R^b совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно
10 замещен одним или более R^5 , и

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксии, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно
15 замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного (C_{1-6} алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
20 C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C_{3-7} карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкила, (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила,
25 ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

30 или

(e)

R^a и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного
35 гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 , и

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксии, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси,
40 необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного (C_{1-6} алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
45 C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C_{3-7} карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкила, (C_{6-10} арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила,

ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

5 R⁵ представляет собой -Y⁵-(CH₂)_t-G;

t представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

G выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксии, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆

10 галогеналкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₆ галогеналкокси, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкокси)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀ алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₀ алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-

15 членного гетероциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного (C₃₋₇ карбоциклил)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил)C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного (C₆₋₁₀ арил)C₁₋₆ алкила, (C₆₋

20 10 арил)C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил)C₁₋₆ алкила, ацила, С-карбоксии, О-карбоксии, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, -SR^c, -C(O)(CH₂)₀₋₃SR^c, -C(O)(CH₂)₁₋₃R^d, -NR^fC(O)NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -C(=NR^e)R^c, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^fCR^c(=NR^e), -NR^fC(=NR^e)NR^fR^g, -S(O)(CH₂)₁₋₃R^c и -NR^fS(O)₂NR^fOR^d;

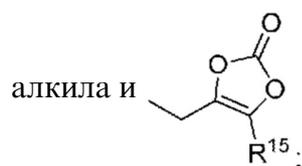
25 R⁶ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного -(CH₂)_nC(O)OR и изостера карбоновой кислоты;

n представляет собой целое число, выбранное из 0-6;

R выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉ алкила,

30 -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇ карбоциклила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(3-7-членного гетероциклила), -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈ алкоксиалкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇ карбоциклила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(3-7-членного гетероциклила), -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈ алкоксиалкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀ арила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀ арила, -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋₃OC(O)C₁₋₄

40



45 R⁷ выбран из группы, состоящей из -OH, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, amino и -N(OR⁸)R⁹;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила,

необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇карбоцикла, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

каждый R¹³ и R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоцикла, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

R¹⁵ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил;

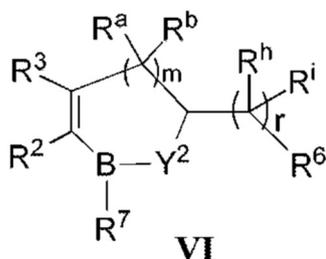
Y² выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NR⁹-;

Y⁵ выбран из группы, состоящей из -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^fR^g- и -NR^g-, или Y⁵ отсутствует;

каждый R^c, R^d, R^e, R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇карбоцикла, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и

каждый R^h и Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, C-амидо, N-амидо, необязательно замещенного C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоцикла, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C₆₋₁₀арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; или R^h и Rⁱ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇ карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵.

[0014] Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединениям, имеющим структуру формулы VI, или их фармацевтически приемлемым солям:



где r представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

(a)

каждый из R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидрокси, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного

C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного $(C_{3-7}$ карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкила, $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила, ацила, С-карбоксо, О-карбоксо, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, или R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 ;

m представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, амина, галогена, циано, гидроксо, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного $(C_{3-7}$ карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкила, $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила, ацила, С-карбоксо, О-карбоксо, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, или R^a и R^b совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила и 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 ; или

(b)

m составляет 1;

R^a и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила и 3-10-

членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 ; и

каждый R^2 и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного $(C_{3-7}$ карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкила, $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила, ацила, C-карбоксии, O-карбоксии, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^5 представляет собой $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

t представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

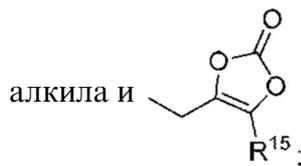
G выбран из группы, состоящей из H, amino, галогена, циано, гидроксид, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} галогеналкокси, необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила, необязательно замещенного C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного $(C_{3-7}$ карбоциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного (3-10-членного гетероциклил) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкила, $(C_{6-10}$ арил) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6} алкила, ацила, C-карбоксии, O-карбоксии, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^6 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_nC(O)OR$ и изостера карбоновой кислоты;

n представляет собой целое число, выбранное из 0-6;

R выбран из группы, состоящей из H, C_{1-9} алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ карбоциклила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$ (3-7членного гетероциклила), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ алкоксиалкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$

OC_{3-7} карбоциклила, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}$ (3-7-членного гетероциклила), $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})$
 OC_{2-8} алкоксиалкила, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{6-10}$ арила, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{6-10}$ арила, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{C}$
 5 $(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$
 алкила, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкила, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$



R^7 выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси,
 amino и $-\text{N}(\text{OR}^8)\text{R}^9$;

15 каждый R^8 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена,
 необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила,
 необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
 C_{6-10} арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

20 каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из H , необязательно
 замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно
 замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила и
 необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

25 каждый R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из H , необязательно
 замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно
 замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила и
 необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

30 R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

Y^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ и $-\text{NR}^9-$;

Y^5 выбран из группы, состоящей из $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CR}^f\text{R}^g-$ и $-\text{NR}^g-$, или Y^5
 отсутствует;

35 каждый R^c , R^d , R^e , R^f и R^g независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена,
 необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоциклила,
 необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного
 C_{6-10} арила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и

40 каждый R^h и R^i независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена, циано,
 amino, C-амидо, N-амидо, необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно
 замещенного C_{3-7} карбоциклила, необязательно замещенного 3-10-членного
 гетероциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила и необязательно замещенного

45 5-10-членного гетероарила; или R^h и R^i совместно с атомами, к которым они
 присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную
 из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила
 и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или

более R⁵.

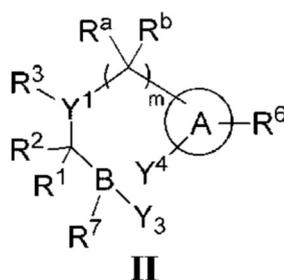
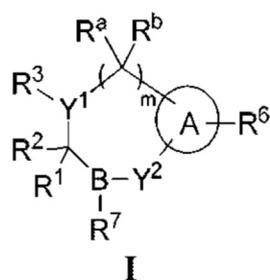
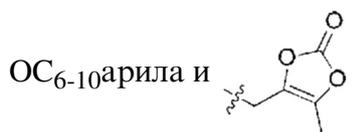
[0015] Некоторые другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру формулы I, II, III, IV, V или VI, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительное лекарственное средство.

[0016] Некоторые другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способам лечения бактериальной инфекции, включающим введение соединения, имеющего структуру формулы I, II, III, IV, V или VI, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации указанный способ дополнительно включает введение указанному субъекту дополнительного лекарственного средства, например указанное дополнительное лекарственное средство может быть выбрано из антибактериального агента, противогрибкового агента, противовирусного агента, противовоспалительного агента или противоаллергического агента.

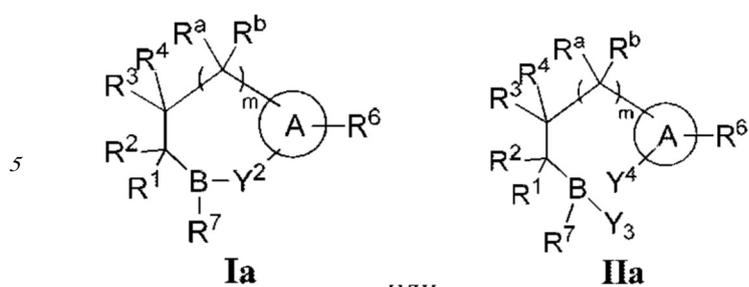
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

Соединения формулы I или II

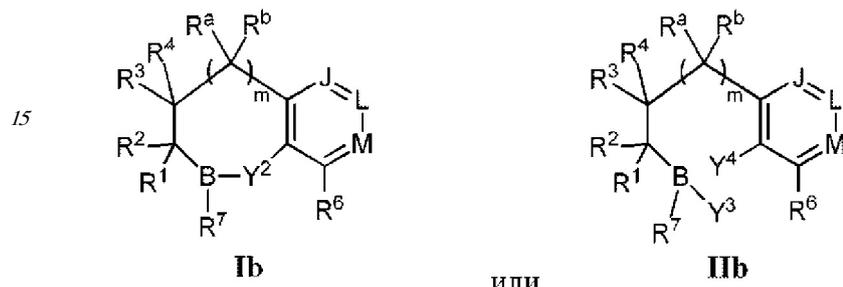
[0017] В некоторых вариантах реализации предложены соединения, содержащие фрагмент бороновой кислоты, которые действуют как противомикробные агенты и/или как потенциаторы противомикробных агентов. Различные варианты реализации указанных соединений включают соединения, имеющие структуры формулы I или II, описанной выше, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации соединений формулы I или II R выбран из H, C₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)



[0018] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или II также представляют собой соединения, имеющие структуру формулы Ia или IIa, или их фармацевтически приемлемые соли:

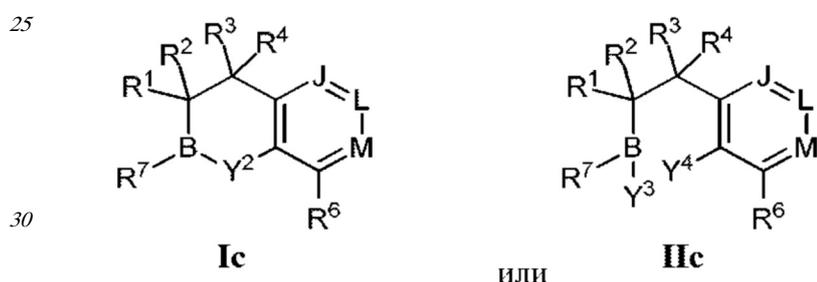


10 [0019] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Ia или IIa также представляют собой соединения, имеющие структуру формулы Ib или IIb, или их фармацевтически приемлемые соли:

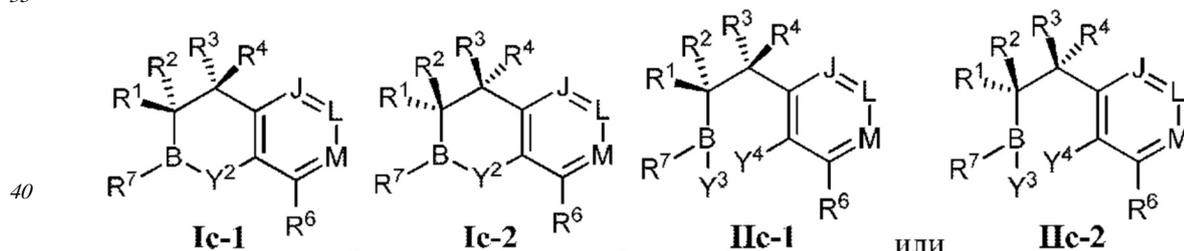


20 где каждый J, L, M независимо выбран из CR¹² или N (азота).

[0020] В некоторых вариантах реализации m составляет 0, и соединения формулы Ib или IIb также представляют собой соединения, имеющие структуру формулы Ic или IIc, или их фармацевтически приемлемые соли:

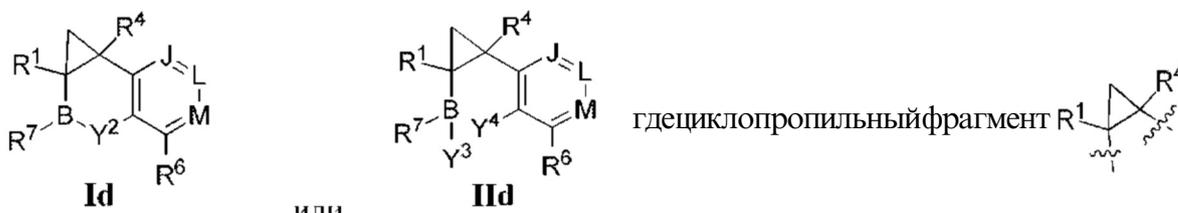


35 [0021] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Ic или IIc находятся в различной стереоизомерной форме, включая соединения, представленные структурой формулы Ic-1, Ic-2, IIc-1 или IIc-2, или их фармацевтически приемлемые соли:



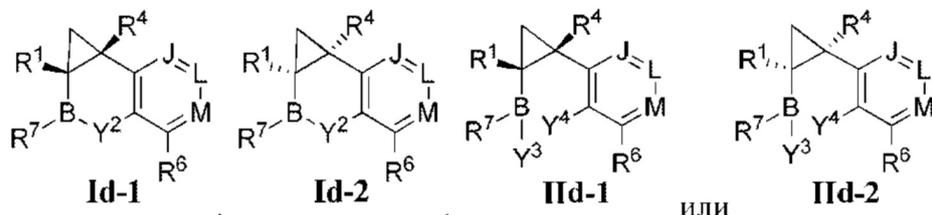
45 [0022] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb или IIc R² и R³ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃₋₇карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵. В некоторых таких вариантах реализации

R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-7} -карбоцикл, необязательно замещенный одним или более R^5 . В некоторых других вариантах реализации R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, тетрагидрофуранил или дигидрофуранил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 . В некоторых конкретных вариантах реализации соединения формулы Ic или IIc также представляет собой соединение, имеющее структуру формулы Id или IIд, или его фармацевтически приемлемые соли:



необязательно замещен одним или более R^5 . В одном из вариантов реализации замещен одним R^5 . В другом варианте реализации замещен двумя R^5 .

[0023] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Id или IIд находятся в различных стереоизомерных формах, включая соединения, представленные структурой формулы Id-1, Id-2, IIд-1 или IIд-2, или их фармацевтически приемлемые соли:



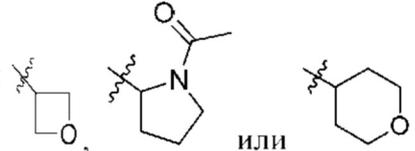
[0024] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIб, IIс или IIд, описанной в настоящем документе, R^1 представляет собой водород. В другом варианте реализации R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, например C_{1-6} гидроксиалкил.

[0025] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIб, IIс или IIд, описанной в настоящем документе, R^4 представляет собой водород.

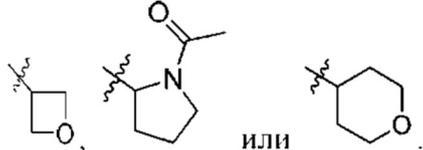
[0026] В некоторых других вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIб или IIс R^3 и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спирокольцо или спирокольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 . В некоторых таких вариантах реализации R^3 и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-7} -карбоцикл, необязательно замещенный одним или более R^5 . В одном из вариантов реализации R^3 и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно

замещенный одним или более R^5 . В некоторых других вариантах реализации R^3 и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^5 , например 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота или серы. В некоторых таких вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых таких вариантах реализации R^2 представляет собой водород.

[0027] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc или IIId, описанной в настоящем документе, R^6 представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых таких вариантах реализации R представляет собой H или C_{1-9} алкил. В некоторых других вариантах реализации R представляет собой $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ карбоцикл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(3-7\text{-членный гетероцикл})$ или $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ алкоксиалкил. В некоторых таких вариантах реализации указанный

3-7-членный гетероцикл представляет собой  В некоторых

других вариантах реализации R представляет собой $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ алкил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ карбоцикл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(3-7\text{-членный гетероцикл})$ или $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ алкоксиалкил. В некоторых таких вариантах реализации указанный

3-7-членный гетероцикл представляет собой  В

некоторых других вариантах реализации R представляет собой $CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$. В некоторых таких вариантах реализации каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых других вариантах реализации R представляет собой $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкил или $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

[0028] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc или IIId, описанной в настоящем документе, R^7 представляет собой $-OH$.

[0029] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic или Id, описанной в настоящем документе, Y^2 представляет собой $-O-$.

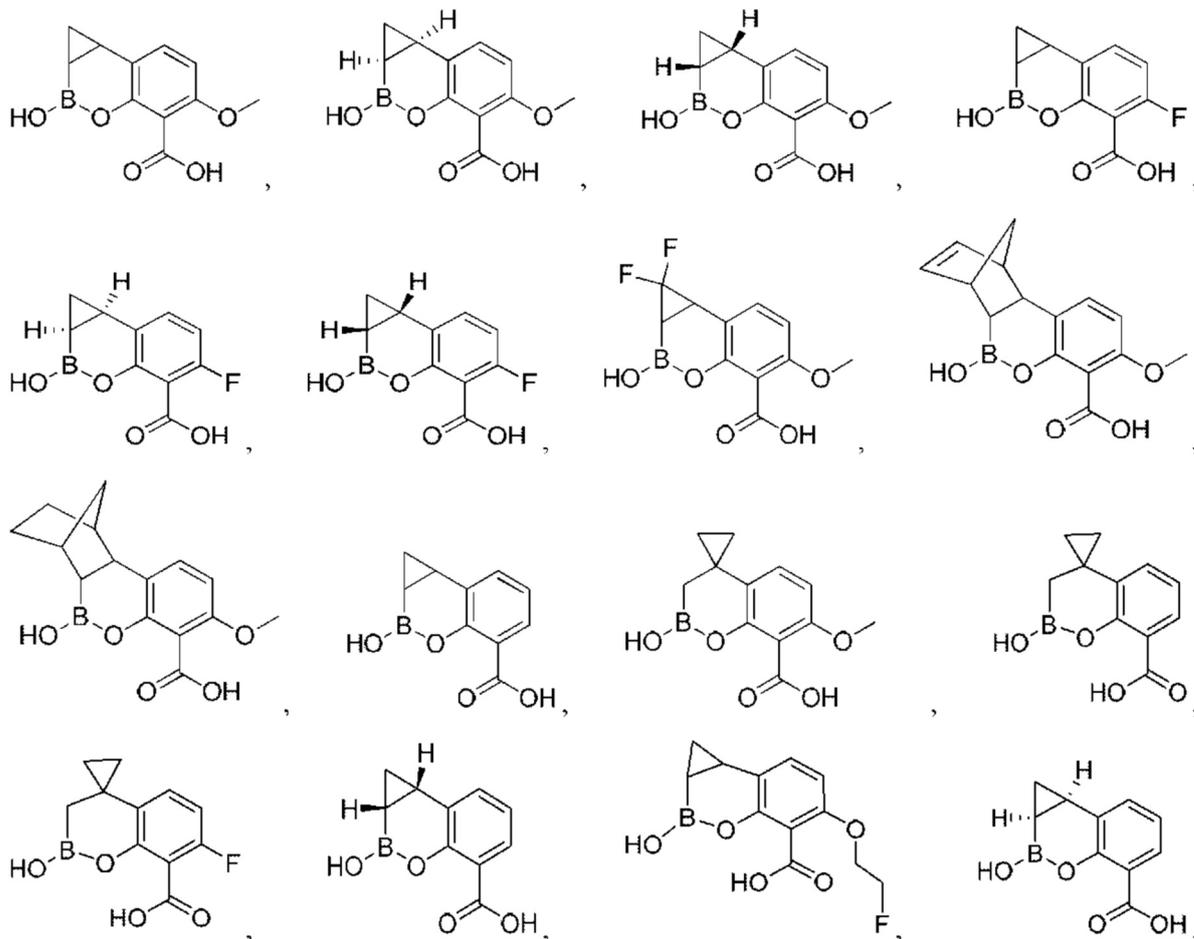
[0030] В некоторых вариантах реализации соединений формулы II, IIa, IIb, IIc или IIId, описанной в настоящем документе, Y^3 представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах реализации Y^4 представляет собой $-OH$.

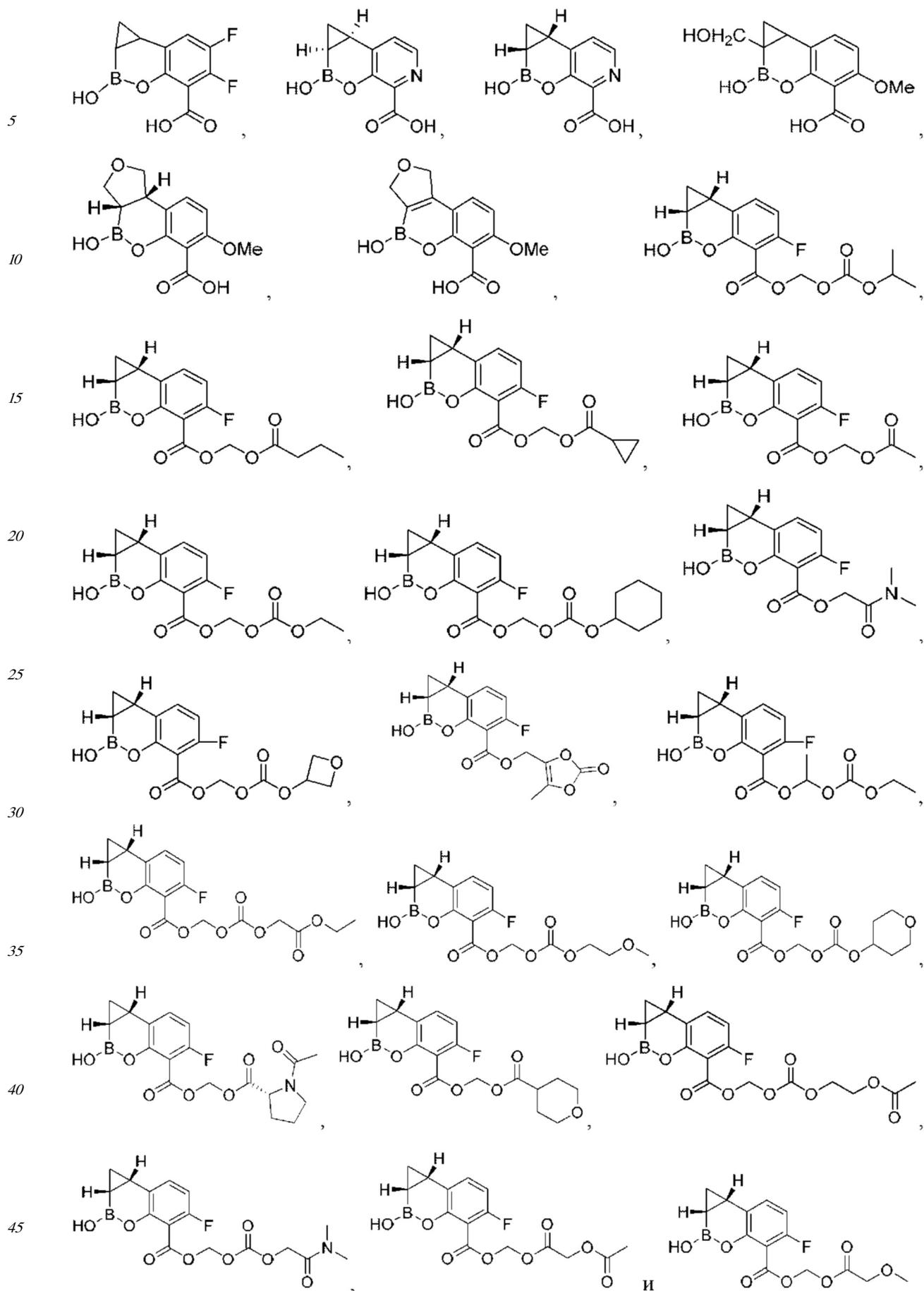
[0031] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc или IId, описанной в настоящем документе, Y^5 отсутствует, и t составляет 0, и R^5 выбран из группы, состоящей из amino, галогена, циано, гидрокси, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, ацила, C-карбоксо, C-амидо, N-амидо, N-сульфонамидо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ и $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$.

В одном из вариантов реализации R^5 представляет собой галоген.

[0032] В некоторых вариантах реализации соединений формулы Ib, Ic, Id, IIb, IIc или IId, описанной в настоящем документе, каждый J, L и M представляет собой CR^{12} . В некоторых таких вариантах реализации R^{12} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых других вариантах реализации по меньшей мере один из J, L и M формулы Ib, Ic, Id, IIb, IIc или IId представляет собой N (азот). В одном из таких вариантов реализации M представляет собой азот.

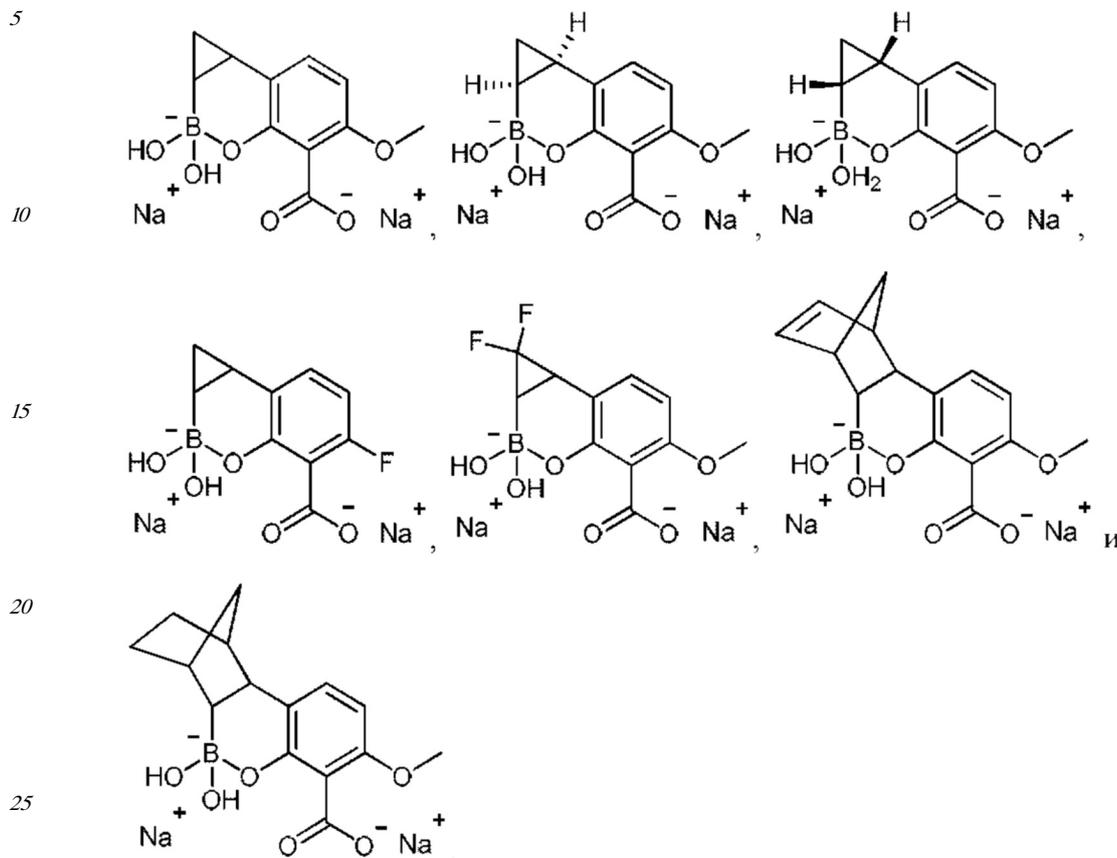
[0033] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или II, описанной в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из





из таблицы 1 и их фармацевтически приемлемых солей.

[0034] В некоторых вариантах реализации указанные фармацевтически приемлемые соли выбраны из солей щелочных металлов или солей аммония. В одном из вариантов реализации указанные фармацевтически приемлемые соли представляют собой натриевые соли со структурами, выбранными из группы, состоящей из:



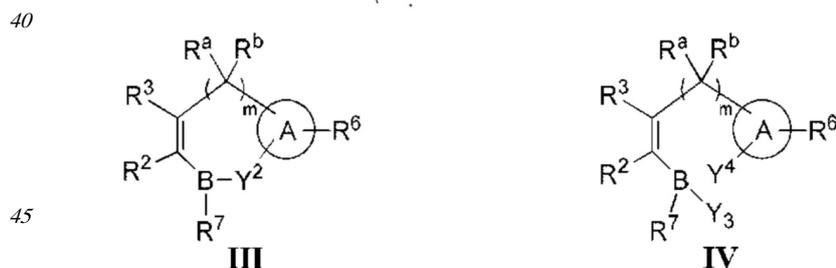
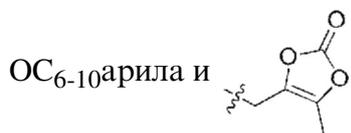
Соединения формулы III или IV

[0035] В некоторых вариантах реализации предложены соединения, содержащие фрагмент бороновой кислоты, которые действуют как противомикробные агенты и/или как потенциаторы противомикробных агентов. Различные варианты реализации указанных соединений включают соединения, имеющие структуры формулы III или IV, описанной выше, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации соединений формулы III или IV R выбран из H, C₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC

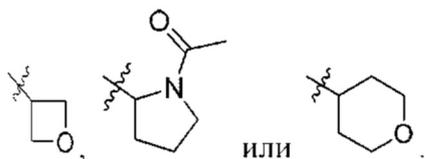
30

35

(O)C₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)



[0036] В некоторых вариантах реализации соединения формулы III или IV также представляют собой соединения, имеющие структуру формулы IIIa или IVa, или их

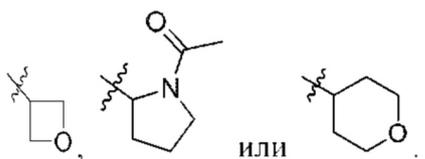


5

В некоторых других вариантах реализации R представляет собой $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ алкил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ карбоциклил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(3-7\text{-членный гетероциклил})$ или $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ алкоксиалкил. В некоторых таких вариантах

10

реализации указанный 3-7-членный гетероциклил представляет собой



15

В некоторых других вариантах реализации R представляет собой $CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$. В некоторых таких вариантах реализации каждый из R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых других вариантах реализации R представляет собой $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкил или $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

20

25

[0042] В некоторых вариантах реализации соединений формулы III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb, описанной в настоящем документе, R^7 представляет собой -ОН.

[0043] В некоторых вариантах реализации соединений формулы III, IIIa или IIIb, описанной в настоящем документе, Y^2 представляет собой -O-.

30

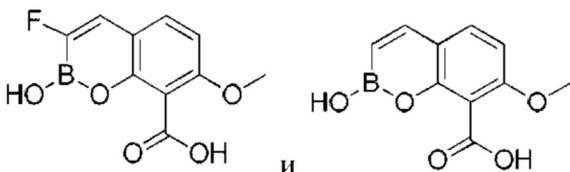
[0044] В некоторых вариантах реализации соединений формулы IV, IVa или IVb, описанной в настоящем документе, Y^3 представляет собой -ОН. В некоторых вариантах реализации Y^4 представляет собой -ОН.

35

[0045] В некоторых вариантах реализации соединений формулы IIIa, IIIb, IVa или IVb, описанной в настоящем документе, каждый J, L и M представляет собой CR^{12} . В некоторых таких вариантах реализации R^{12} выбран из водорода, галогена или C_{1-6} алкокси. В некоторых других вариантах реализации по меньшей мере один из J, L и M представляет собой N (азот). В одном из вариантов реализации M представляет собой N.

40

[0046] В некоторых вариантах реализации соединения формулы III или IV выбраны из группы, состоящей из



45

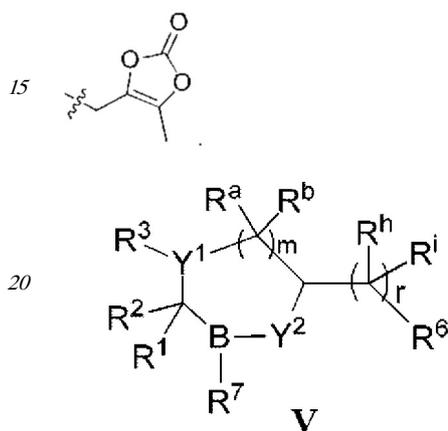
из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемых солей.

[0047] В некоторых вариантах реализации указанные фармацевтически приемлемые

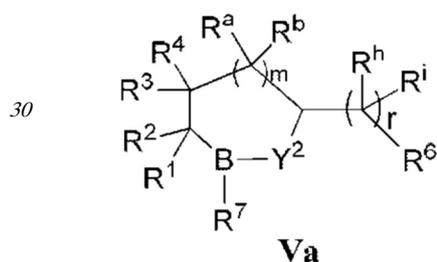
соли выбраны из солей щелочных металлов или солей аммония. В одном из вариантов реализации указанные фармацевтически приемлемые соли представляют собой натриевые соли.

Соединения формулы V

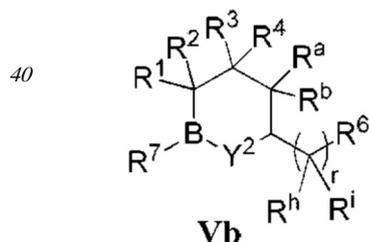
5 [0048] В некоторых вариантах реализации предложены соединения, содержащие фрагмент бороновой кислоты, которые действуют как противомикробные агенты и/или как потенциаторы противомикробных агентов. Различные варианты реализации указанных соединений включают соединения, имеющие структуры формулы V, описанной выше, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах
10 реализации соединений формулы V R выбран из H, C₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₆₋₁₀арила и



25 [0049] В некоторых вариантах реализации соединения формулы V также представляют собой соединения, имеющие структуру формулы Va, или их фармацевтически приемлемые соли:



35 [0050] В некоторых вариантах реализации m составляет 1, и соединения формулы Va также представляют собой соединения, имеющие структуру формулы Vb, или их фармацевтически приемлемые соли:



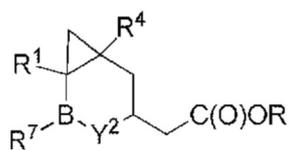
[0051] В некоторых вариантах реализации соединений формулы V, Va или Vb как R^a, так и R^b представляют собой H.

[0052] В некоторых вариантах реализации соединений формулы V, Va или Vb,

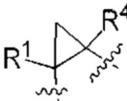
описанной в настоящем документе, R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 . В некоторых таких вариантах реализации R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-7} карбоциклил, необязательно замещенный одним или более R^5 . В одном из вариантов реализации R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или более R^5 .

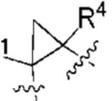
[0053] В некоторых вариантах реализации соединений формулы V, Va или Vb, описанной в настоящем документе, г составляет 1, и как R^h , так и R^i представляют собой H.

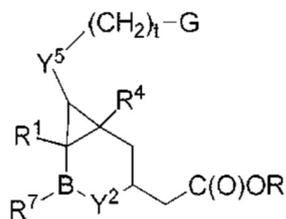
[0054] В некоторых вариантах реализации соединений формулы V, Va или Vb, описанной в настоящем документе, R^6 представляет собой $-(CH_2)_nC(O)OR$, и n составляет 0. В некотором таком варианте реализации указанное соединение также представляет собой соединение, имеющее структуру формулы Vc, или его фармацевтически приемлемые соли:



Vc

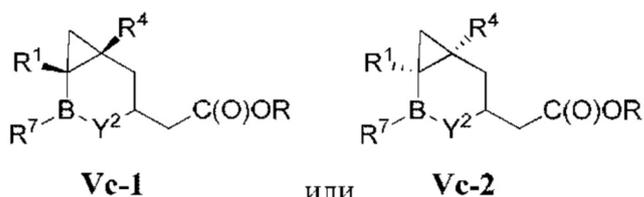
где циклопропильный фрагмент  необязательно замещен одним или более

R^5 . В одном из примеров  замещен одним R^5 , и указанное соединение также представлено структурой формулы Vd:



Vd

[0055] В некоторых вариантах реализации соединения формулы Vc находятся в различных стереоизомерных формах, включая соединения, представленные структурой формулы Vc-1 или Vc-2, или их фармацевтически приемлемые соли:



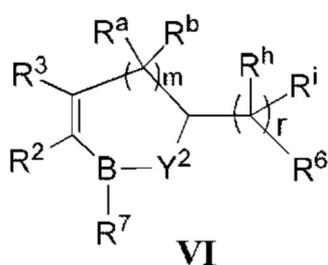
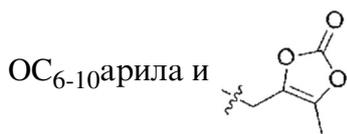
[0056] В некоторых вариантах реализации соединений формулы V, Va, Vb или Vc, описанной в настоящем документе, R⁷ представляет собой -ОН.

10 [0057] В некоторых вариантах реализации соединений формулы V, Va, Vb или Vc, описанной в настоящем документе, Y² представляет собой -О-.

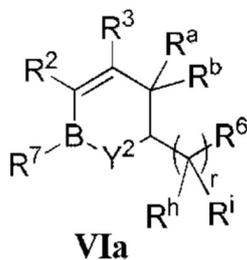
Соединения формулы VI

15 [0058] В некоторых вариантах реализации предложены соединения, содержащие фрагмент бороновой кислоты, которые действуют как противомикробные агенты и/или как потенциаторы противомикробных агентов. Различные варианты реализации указанных соединений включают соединения, имеющие структуры формулы VI, описанной выше, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах

20 реализации соединений формулы VI R выбран из H, C₁₋₉ алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₆₋₁₀арила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)



35 [0059] В некоторых вариантах реализации m составляет 1, и соединения формулы VI также представляют собой соединения, имеющие структуру формулы VIa, или их фармацевтически приемлемые соли:

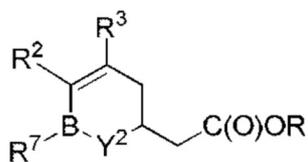


45 [0060] В некоторых вариантах реализации соединений формулы VI или VIa как R^a, так и R^b представляют собой H.

[0061] В некоторых вариантах реализации соединений формулы VI или VIa r составляет 1, и как R^h, так и Rⁱ представляют собой H.

[0062] В некоторых вариантах реализации соединений формулы VI или VIa, описанной

в настоящем документе, R^6 представляет собой $-(CH_2)_nC(O)OR$, и n составляет 0. В некотором таком варианте реализации указанное соединение также представляет собой соединение, имеющее структуру формулы VIb, или его фармацевтически приемлемые соли:



10 VIb

[0063] В некоторых вариантах реализации соединений формулы VI, VIa или VIb, описанной в настоящем документе, R^7 представляет собой -ОН.

[0064] В некоторых вариантах реализации соединений формулы VI, VIa или VIb, описанной в настоящем документе, Y^2 представляет собой -O-.

[0065] Иллюстративные соединения, описанные в настоящем документе, представлены в таблице 1 ниже.

20

25

30

35

40

45

Таблица 1

Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

5

10

15

20

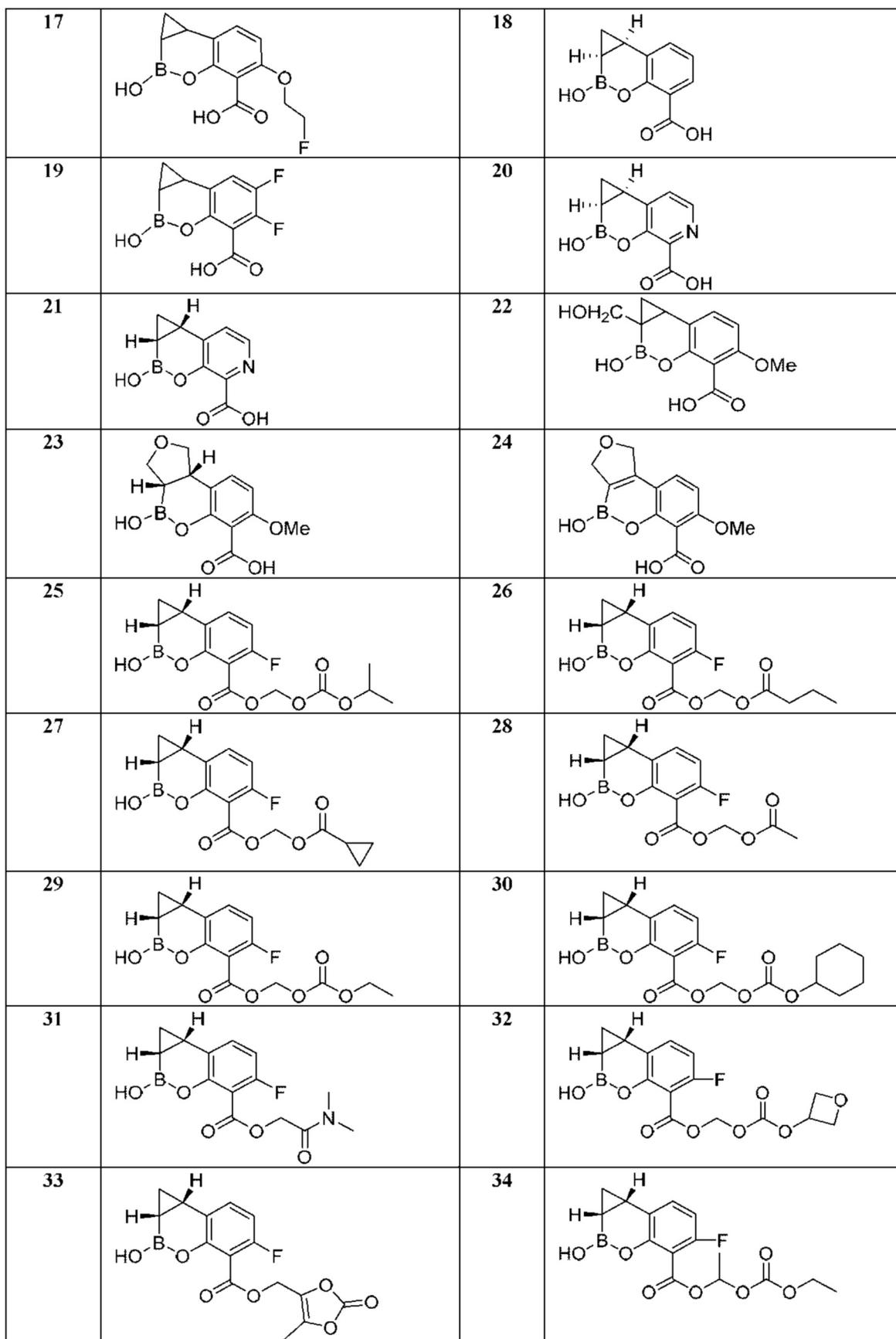
25

30

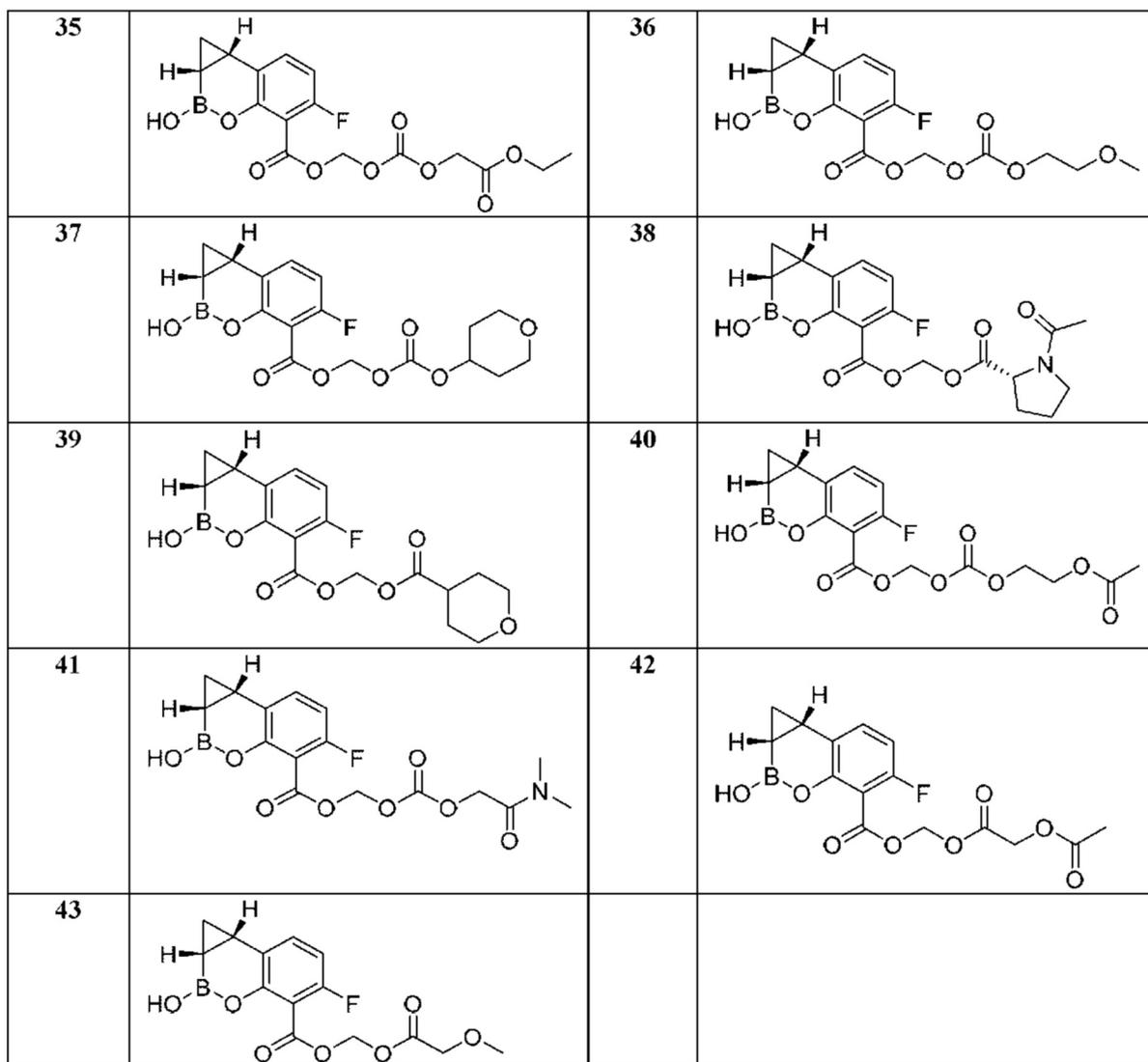
35

40

45



5



10

15

20

25

30 [0066] В некоторых вариантах реализации указанные фармацевтически приемлемые соли выбраны из солей щелочных металлов или солей аммония. В одном из вариантов реализации указанные фармацевтически приемлемые соли представляют собой натриевые соли, включая динатриевые соли.

35 [0067] Когда соединения, раскрытые в настоящем описании, содержат по меньшей мере один хиральный центр, они могут существовать в виде отдельных энантимеров и диастереомеров или в виде смесей таких изомеров, включая рацематы. Разделение отдельных изомеров или селективный синтез отдельных изомеров осуществляют путем применения различных способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все такие изомеры и их смеси включены в объем соединений, раскрытых в настоящем описании. Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем описании, могут существовать в одной или нескольких кристаллических или аморфных формах. Если не указано иное, все такие формы, включая любые полиморфные формы, включены в объем соединений, раскрытых в настоящем описании. Кроме того, некоторые из соединений, раскрытых в настоящем описании, могут образовывать сольваты с водой (то есть гидраты) или обычными органическими растворителями. Если не указано иное, такие сольваты включены в объем соединений, раскрытых в настоящем описании.

40

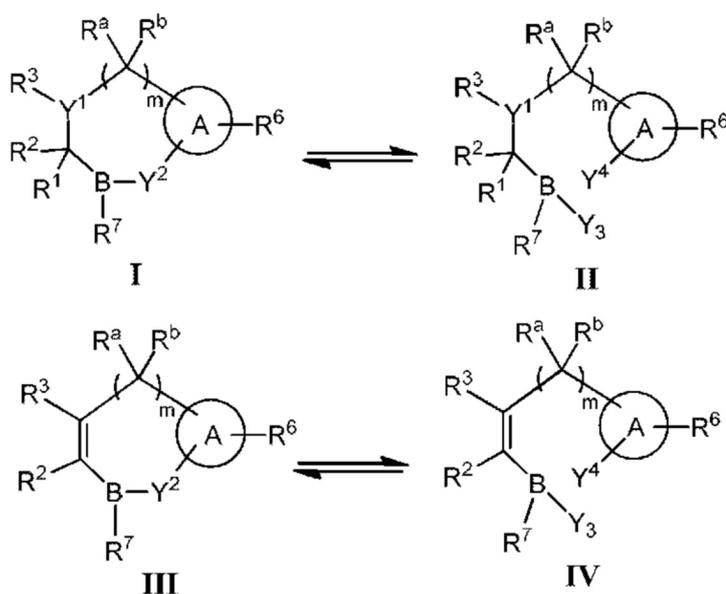
45

[0068] Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые

структуры, описанные в настоящем документе, могут представлять собой резонансные формы или таутомеры соединений, которые могут быть достаточно точно представлены другими химическими структурами даже с кинетической точки зрения; специалисту в данной области техники будет понятно, что такие структуры могут соответствовать лишь очень небольшой части образца такого соединения (соединений). Считается, что такие соединения входят в объем изображенных структур, хотя такие резонансные формы или таутомеры не представлены в настоящем документе.

[0069] В некоторых вариантах реализации благодаря легкому протеканию реакции обмена внутри молекул сложных эфиров бороновых кислот соединения, описанные в настоящем документе, могут превращаться в альтернативные формы или существовать в равновесии с ними. Соответственно, в некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в комбинации с одной или несколькими из указанных форм. Например, как продемонстрировано ниже, соединения, раскрытые в настоящем описании, могут существовать в виде циклических боронатных сложных моноэфиров, имеющих структуру формул I, Ia, Ib, Ic и Id, или в ациклической форме в виде бороновых кислот, имеющих структуру формул II, IIa, IIb, IIc, IIд, или могут существовать в виде смеси двух указанных форм в зависимости от среды. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем описании, могут существовать в циклической форме в виде циклических боронатных сложных моноэфиров, имеющих структуру формул III, IIIa и IIIb, или в ациклической форме в виде бороновых кислот, имеющих структуру формул IV, IVa и IVb, или могут существовать в виде смеси двух указанных форм в зависимости от среды.

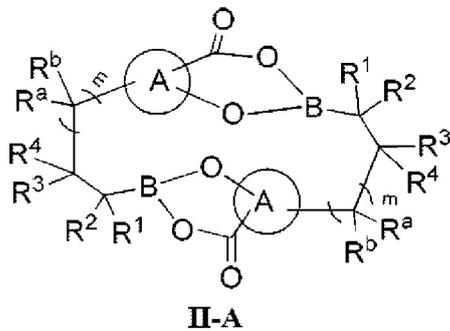
Иллюстративные уравнения равновесия между циклическими боронатными сложными моноэфирами и бороновыми кислотами в ациклической форме представлены ниже:



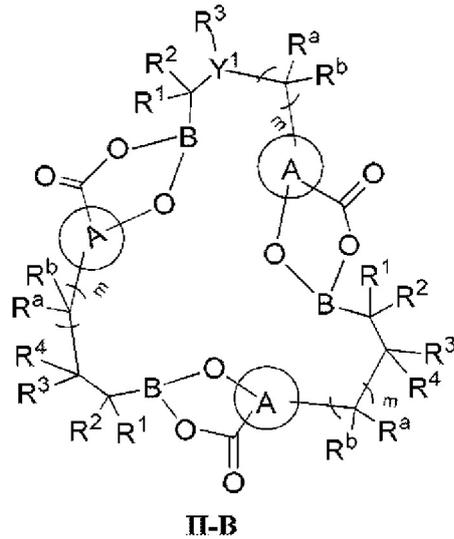
[0070] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в циклической димерной форме, тримерной форме или тетрамерной форме. Например, соединение формулы II может существовать в димерной форме (II-A), тримерной форме (II-B) или тетрамерной форме (II-C):

5

10



15

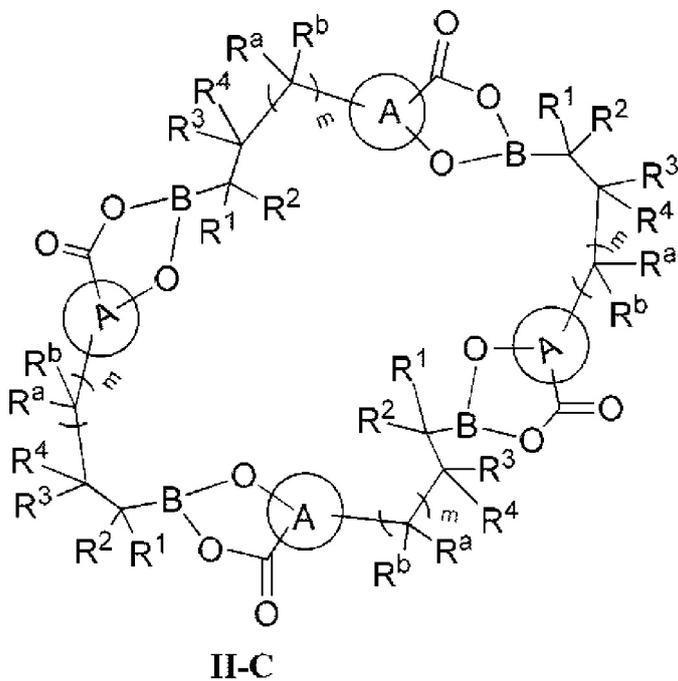


или

20

25

30



Определения

35

40

45

[0071] Если не указано иное, все технические и научные термины в контексте настоящего описания имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в данной области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, ссылки на которые приведены в настоящем описании, полностью включены в него посредством ссылок, если не указано иное. В случае, если для термина в настоящем описании существует множество определений, определения в настоящем разделе имеют преимущественную силу, если не указано иное. В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа за исключением случаев, когда из контекста явно следует иное. Если не указано иное, используются традиционные методы масс-спектрологии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, технологий рекомбинантных ДНК и фармакологии. Применение союза «или» или «и» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный» не является ограничивающим.

В настоящем описании, будь то в ограничительной или в основной части пункта формулы, термины «содержать» («содержит») и «содержащий» следует интерпретировать как имеющие неограничивающие значения. То есть указанные термины следует интерпретировать синонимично с фразами «имеющий по меньшей мере» или «включающий по меньшей мере». При употреблении в контексте процесса термин «включающий» означает, что процесс включает по меньшей мере перечисленные стадии, но может включать дополнительные стадии. При употреблении в контексте соединения, композиции или устройства термин «содержащий» означает, что соединение, композиция или устройство содержит по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но может также содержать дополнительные признаки или компоненты.

[0072] В контексте настоящего описания заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описанный предмет настоящего изобретения.

[0073] В контексте настоящего описания распространенные в органической химии сокращения определены следующим образом:

Ac	Ацетил
вод.	Водный
Bn	Бензил
Bz	Бензоил
BOC или Boc	трет-Бутоксикарбонил
°C	Температура в градусах Цельсия
ДХМ	Дихлорметан
ДМФА	N,N-диметилформамид
ЭА	Этилацетат
ESBL	β -лактамаза расширенного спектра
Et	Этил
г	Грамм (граммы)
ч или час	Час (часы)
НАТУ	2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
гексафторфосфат	
iPr	Изопропил
м или мин	Минута (минуты)

	MECN	Ацетонитрил
	мл	Миллилитр (миллилитры)
5	ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
	ПЭ	Петролейный эфир
	PG	Защитная группа
	Ph	Фенил
10	к. т.	Комнатная температура
	TBDMSCl	трет-Бутилдиметилсилилхлорид
	TBS	трет-Бутилдиметилсилил
	Трет, t	третичный
15	ТФУ	Трифторуксусная кислота
	ТГФ	Тetraгидрофуран
	ТСХ	Тонкослойная хроматография
20	мкл	Микролитр (микролитры)

[0074] В контексте настоящего описания «C_a-C_b» или «C_{a-b}», в котором «a» и «b» представляют собой целые числа, относится к числу атомов углерода в указанной группе. То есть указанная группа может содержать от «a» до «b» атомов углерода включительно. Таким образом, например, «C₁-C₄ алкильная» или «C₁₋₄ алкильная» группа относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, то есть CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-.

[0075] Термин «галоген» («halogen») или «галоген» («halo») в контексте настоящего описания означает любой из нерадиоактивных атомов главной подгруппы 7 группы периодической таблицы элементов, например фтор, хлор, бром или иод, при этом фтор и хлор являются предпочтительными.

[0076] В контексте настоящего описания «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая является полностью насыщенной (то есть не содержит двойных или тройных связей). Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (при каждом появлении в настоящем описании числовой диапазон, такой как «от 1 до 20», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например «от 1 до 20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д. до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкил», когда числовой диапазон не обозначен). Алкильная группа также может представлять собой алкил среднего размера, содержащий от 1 до 9 атомов углерода. Алкильная группа также могла бы представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Алкильная группа может быть обозначена как «C₁₋₄ алкил» или сходными обозначениями. Исключительно для примера, «C₁₋₄ алкил» указывает на то, что в алкильной цепи содержится от одного до четырех атомов углерода, то есть указанная алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные

группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил и тому подобное.

[0077] В контексте настоящего описания «алкокси» относится к группе формулы -OR, где R представляет собой алкил, определенный выше, такой как «C₁₋₉ алкокси», включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси и тому подобное.

[0078] В контексте настоящего описания «алкилтио» относится к группе формулы -SR, где R представляет собой алкил, определенный выше, такой как «C₁₋₉ алкилтио» и тому подобное, включая, но не ограничиваясь ими, метилмеркапто, этилмеркапто, н-пропилмеркапто, 1-метилэтилмеркапто (изопропилмеркапто), н-бутилмеркапто, изобутилмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто и тому подобное.

[0079] В контексте настоящего описания «алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей одну или более двойных связей. Алкенильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкенил», когда числовой диапазон не обозначен. Алкенильная группа также может представлять собой алкенил среднего размера, содержащий от 2 до 9 атомов углерода. Алкенильная группа также могла бы представлять собой низший алкенил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкенильная группа может быть обозначена как «C₂₋₄ алкенил» или сходными обозначениями. Исключительно для примера, «C₂₋₄ алкенил» указывает на то, что в алкенильной цепи содержится от двух до четырех атомов углерода, то есть указанная алкенильная цепь выбрана из группы, состоящей из этенила, пропен-1-ила, пропен-2-ила, пропен-3-ила, бутен-1-ила, бутен-2-ила, бутен-3-ила, бутен-4-ила, 1-метилпропен-1-ила, 2-метилпропен-1-ила, 1-этилэтен-1-ила, 2-метилпропен-3-ила, бута-1,3-диенила, бута-1,2-диенила и бута-1,2-диен-4-ила. Типичные алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил и тому подобное.

[0080] В контексте настоящего описания «алкинил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей одну или более тройных связей. Алкинильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкинил», когда числовой диапазон не обозначен. Алкинильная группа также может представлять собой алкинил среднего размера, содержащий от 2 до 9 атомов углерода. Алкинильная группа также могла бы представлять собой низший алкинил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкинильная группа может быть обозначена как «C₂₋₄ алкинил» или сходными обозначениями. Исключительно для примера, «C₂₋₄ алкинил» указывает на то, что в алкинильной цепи содержится от двух до четырех атомов углерода, то есть указанная алкинильная цепь выбрана из группы, состоящей из этинила, пропин-1-ила, пропин-2-ила, бутин-1-ила, бутин-3-ила, бутин-4-ила и 2-бутинила. Типичные алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропирил, бутинил, пентинил и гексинил и тому подобное.

[0081] В контексте настоящего описания «гетероалкил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей в остове цепи один или более гетероатомов, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу. Гетероалкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «гетероалкил», когда числовой диапазон не обозначен. Гетероалкильная группа также

может представлять собой гетероалкил среднего размера, содержащий от 1 до 9 атомов углерода. Гетероалкильная группа также могла бы представлять собой низший гетероалкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Гетероалкильная группа может быть обозначена как «C₁₋₄ гетероалкил» или сходными обозначениями. Гетероалкильная группа может содержать один или более гетероатомов. Исключительно для примера, «C₁₋₄ гетероалкил» указывает на то, что в гетероалкильной цепи содержится от одного до четырех атомов углерода, и в остове цепи дополнительно содержится один или более гетероатомов.

[0082] В контексте настоящего описания «алкилен» означает полностью насыщенную бирадикальную химическую группу с разветвленной или прямой цепью, содержащую только углерод и водород, которая присоединена к остальной части молекулы через две точки присоединения (то есть алкандиол). Алкиленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина алкилен, когда числовой диапазон не обозначен. Алкиленовая группа также может представлять собой алкилен среднего размера, содержащий от 1 до 9 атомов углерода. Алкиленовая группа также могла бы представлять собой низший алкилен, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть обозначена как «C₁₋₄ алкилен» или сходными обозначениями. Исключительно для примера, «C₁₋₄ алкилен» указывает на то, что в алкиленовой цепи содержится от одного до четырех атомов углерода, то есть указанная алкиленовая цепь выбрана из группы, состоящей из метилена, этилена, этан-1,1-диола, пропилена, пропан-1,1-диола, пропан-2,2-диола, 1-метилэтилена, бутилена, бутан-1,1-диола, бутан-2,2-диола, 2-метилпропан-1,1-диола, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилена, 1,2-диметилэтилена и 1-этилэтилена.

[0083] В контексте настоящего описания «алкенилен» означает бирадикальную химическую группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую только углерод и водород и содержащую по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, которая присоединена к остальной части молекулы через две точки присоединения. Алкениленовая группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкенилен», когда числовой диапазон не обозначен. Алкениленовая группа также может представлять собой алкенилен среднего размера, содержащий от 2 до 9 атомов углерода. Алкениленовая группа также могла бы представлять собой низший алкенилен, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкениленовая группа может быть обозначена как «C₂₋₄ алкенилен» или сходными обозначениями. Исключительно для примера, «C₂₋₄ алкенилен» указывает на то, что в алкениленовой цепи содержится от двух до четырех атомов углерода, то есть указанная алкениленовая цепь выбрана из группы, состоящей из этенилена, этен-1,1-диола, пропенилена, пропен-1,1-диола, проп-2-ен-1,1-диола, 1-метилэтенилена, бут-1-енилена, бут-2-енилена, бут-1,3-диенилена, бутен-1,1-диола, бут-1,3-диен-1,1-диола, бут-2-ен-1,1-диола, бут-3-ен-1,1-диола, 1-метилпроп-2-ен-1,1-диола, 2-метилпроп-2-ен-1,1-диола, 1-этилэтенилена, 1,2-диметилэтенилена, 1-метилпропенилена, 2-метилпропенилена, 3-метилпропенилена, 2-метилпропен-1,1-диола и 2,2-диметилэтен-1,1-диола.

[0084] Термин «ароматический» относится к кольцу или кольцевой системе, содержащей сопряженную пи-электронную систему, и включает как карбоциклические ароматические группы (например, фенил), так и гетероциклические ароматические группы (например, пиридин). Указанный термин включает моноциклические группы

или полициклические группы с конденсированными кольцами (то есть кольцами, которые имеют общие соседние пары атомов) при условии, что кольцевая система в целом является ароматической.

[0085] В контексте настоящего описания «арил» относится к ароматическому кольцу или кольцевой системе (то есть двум или более конденсированным кольцам, которые имеют два общих соседних атома углерода), содержащей только углерод в кольцевом остове. Когда арил представляет собой кольцевую систему, каждое кольцо в указанной системе является ароматическим. Арильная группа может содержать от 6 до 18 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «арил», когда числовой диапазон не обозначен. В некоторых вариантах реализации арильная группа содержит от 6 до 10 атомов углерода. Арильная группа может быть обозначена как «C₆₋₁₀ арил», «C₆ или C₁₀ арил» или сходными обозначениями. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, азуленил и антраценил.

[0086] В контексте настоящего описания «арилокси» и «арилтио» относятся к группам RO- и RS-, в которых R представляет собой арил, определенный выше, таким как «C₆₋₁₀ арилокси» или «C₆₋₁₀ арилтио» и тому подобное, включая, но не ограничиваясь ими, фенилокси.

[0087] «Аралкил» или «арилалкил» представляет собой арильную группу, присоединяемую в качестве заместителя через алкиленовую группу, такую как «C₇₋₁₄ аралкил» и тому подобное, включая, но не ограничиваясь ими, бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и нафтилалкил. В некоторых случаях указанная алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу (то есть C₁₋₄ алкиленовую группу).

[0088] В контексте настоящего описания «гетероарил» относится к ароматическому кольцу или кольцевой системе (то есть двум или более конденсированным кольцам, которые имеют два общих соседних атома), которая содержит в кольцевом остове один или более гетероатомов, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу. Когда гетероарил представляет собой кольцевую систему, каждое кольцо в указанной системе является ароматическим. Гетероарильная группа может содержать 5-18 кольцевых элементов (то есть указанное число атомов, составляющих кольцевой остов, включая атомы углерода и гетероатомы), хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «гетероарил», когда числовой диапазон не обозначен. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых элементов или от 5 до 7 кольцевых элементов. Гетероарильная группа может быть обозначена как «5-7-членный гетероарил» «5-10-членный гетероарил» или сходными обозначениями. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, фталазинил, пирролил, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, триазол, тиадиазол, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, индолил, изоиндолил и бензотиенил.

[0089] «Гетероаралкил» или «гетероарилалкил» представляет собой гетероарильную группу, присоединяемую в качестве заместителя через алкиленовую группу. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенилметил, 3-тиенилметил, фурилметил, тиенилэтил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил и имидазолилалкил. В некоторых случаях указанная алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу (то есть C₁₋₄ алкиленовую группу).

[0090] В контексте настоящего описания «карбоцикл» означает неароматическое

циклическое кольцо или кольцевую систему, содержащую в остове кольцевой системы только атомы углерода. Когда карбоциклил представляет собой кольцевую систему, два или более колец могут быть соединены друг с другом таким образом, что образуются конденсированные, мостиковые или спиросоединения. Карбоциклилы могут иметь
5 любую степень насыщения при условии, что по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Таким образом, карбоциклилы включают циклоалкилы, циклоалкенилы и циклоалкинилы. Карбоциклильная группа может содержать от 3 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает
10 употребление термина «карбоциклил», когда числовой диапазон не обозначен. Карбоциклильная группа также может представлять собой карбоциклил среднего размера, содержащий от 3 до 10 атомов углерода. Карбоциклильная группа также могла бы представлять собой карбоциклил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. Карбоциклильная группа может быть обозначена как «C₃₋₆ карбоциклил» или сходными
15 обозначениями. Примеры карбоциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, 2,3-дигидроинден, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил и спиро[4.4]нонанил.

[0091] «(Карбоциклил)алкил» представляет собой карбоциклильную группу, присоединяемую в качестве заместителя через алкиленовую группу, примерами являются
20 «C₄₋₁₀ (карбоциклил)алкил» и тому подобное, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилэтил, циклопропилизопропил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептилметил и тому подобное. В некоторых случаях указанная алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую
25 группу.

[0092] В контексте настоящего описания «циклоалкил» означает полностью насыщенное карбоциклильное кольцо или кольцевую систему. Примеры включают
циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0093] В контексте настоящего описания «циклоалкенил» означает карбоциклильное
30 кольцо или кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, при этом ни одно кольцо в указанной кольцевой системе не является ароматическим. Примером является циклогексенил.

[0094] В контексте настоящего описания «гетероциклил» означает неароматическое
35 циклическое кольцо или кольцевую систему, содержащую в кольцевом остове по меньшей мере один гетероатом. Гетероциклилы могут быть соединены друг с другом таким образом, что образуются конденсированные, мостиковые или спиросоединения. Гетероциклилы могут иметь любую степень насыщения при условии, что по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Гетероатом (гетероатомы) может присутствовать в неароматическом или ароматическом кольце
40 кольцевой системы. Гетероциклильная группа может содержать от 3 до 20 кольцевых элементов (то есть указанное число атомов, составляющих кольцевой остов, включая атомы углерода и гетероатомы), хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «гетероциклил», когда числовой диапазон не обозначен. Гетероциклильная группа также может представлять собой гетероциклил среднего
45 размера, содержащий от 3 до 10 кольцевых элементов. Гетероциклильная группа также могла бы представлять собой гетероциклил, содержащий от 3 до 6 кольцевых элементов. Гетероциклильная группа может быть обозначена как «3-6-членный гетероциклил» или сходными обозначениями. В предпочтительных шестичленных моноциклических гетероциклилах гетероатом (гетероатомы) выбран из от одного до трех из O, N или S,

и в предпочтительных пятичленных моноциклических гетероциклах гетероатом (гетероатомы) выбран из одного или двух гетероатомов, выбранных из O, N или S. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, имидазолинил, имидазолидинил, морфолинил, оксиранил, оксепанил, тиепанил, пиперидинил, пиперазинил, диоксопиперазинил, пирролидинил, пирролидонил, пирролидионил, 4-пиперидонил, пиразолинил, пиразолидинил, 1,3-диоксинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксинил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатианил, 1,4-оксатиинил, 1,4-оксатианил, 2H-1,2-оксазинил, триоксанил, гексагидро-1,3,5-триазинил, 1,3-диоксолил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиолил, 1,3-дитиоланил, изоксазолинил, изоксазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксазолидинонил, тиазолинил, тиазолидинил, 1,3-оксатиоланил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротииофенил, тетрагидротииопиранил, тетрагидро-1,4-тиазинил, тиаморфолинил, дигидробензофуранил, бензимидазолидинил и тетрагидрохинолин.

[0095] «(Гетероциклический)алкил» представляет собой гетероциклическую группу, присоединяемую в качестве заместителя через алкиленовую группу. Примеры включают, но не ограничиваются ими, имидазолинилметил и индолинилэтил.

[0096] В контексте настоящего описания «ацил» относится к $-C(=O)R$, где R выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, галогена, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, определенных в настоящем описании. Неограничивающие примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил.

[0097] Группа «O-карбоксо» относится к группе « $-OC(=O)R$ », в которой R выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, галогена, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, определенных в настоящем описании.

[0098] Группа «C-карбоксо» относится к группе « $-C(=O)OR$ », в которой R выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, определенных в настоящем описании. Неограничивающий пример включает карбоксил (то есть $-C(=O)OH$).

[0099] Группа «циано» относится к группе « $-CN$ ».

[0100] Группа «цианато» относится к группе « $-OCN$ ».

[0101] Группа «изоцианато» относится к группе « $-NCO$ ».

[0102] Группа «тиоцианато» относится к группе « $-SCN$ ».

[0103] Группа «изотиоцианато» относится к группе « $-NCS$ ».

[0104] Группа «сульфинил» относится к группе « $-S(=O)R$ », в которой R выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{3-7} карбоцикла, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного

5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0105] Группа «сульфонил» относится к группе «-SO₂R», в которой R выбран из водорода, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0106] Группа «S-сульфонамидо» относится к группе «-SO₂NR_AR_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0107] Группа «N-сульфонамидо» относится к группе «-N(R_A)SO₂R_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0108] Группа «C-амидо» относится к группе «-C(=O)NR_AR_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0109] Группа «N-амидо» относится к группе «-N(R_A)C(=O)R_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0110] Группа «O-карбамил» относится к группе «-OC(=O)NR_AR_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ карбоциклила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0111] Группа «N-карбамил» относится к группе «-N(R_A)OC(=O)R_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆

алкинила, C₃₋₇ карбоциклила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0112] Группа «О-тиокарбамил» относится к группе «-OC(=S)NR_AR_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ карбоциклила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0113] Группа «N-тиокарбамил» относится к группе «-N(R_A)OC(=S)R_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ карбоциклила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании.

[0114] Группа «амино» относится к группе «-NR_AR_B», в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного C₃₋₇ карбоциклила, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем описании. Неограничивающий пример включает свободную аминогруппу (то есть -NH₂).

[0115] Группа «аминоалкил» относится к аминогруппе, связанной через алкиленовую группу.

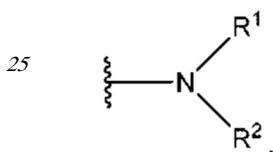
[0116] Группа «алкоксиалкил» относится к алкоксигруппе, связанной через алкиленовую группу, такой как «C₂₋₈ алкоксиалкил» и тому подобное.

[0117] В контексте настоящего описания замещенную группу получают из незамещенной исходной группы, в которой была произведена замена одного или более атомов водорода на другой атом или группу. Если не указано иное, когда считается, что группа является «замещенной», это означает, что указанная группа замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкинила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₇ карбоциклила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), C₃-C₇-карбоциклил-C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 3-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 3-10-членного гетероциклил-C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), арила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), арил(C₁-C₆)алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 5-10-членного гетероарил(C₁-C₆)алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), галогена, циано, гидроксид, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкокси(C₁-C₆)алкила (то есть простого эфира),

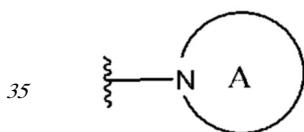
арилокси, сульфгидрила (меркапто), галоген(C₁-C₆)алкила (например, -CF₃), галоген(C₁-C₆)алкокси (например, -OCF₃), C₁-C₆ алкилтио, арилтио, amino, amino(C₁-C₆)алкила, нитро, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, O-карбоксо, ацила, цианато, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, сульфонила, сульфонила и оксо (=O). Во всех случаях, когда группа описана как «необязательно замещенная», указанная группа может быть замещена вышеуказанными заместителями.

[0118] Следует понимать, что некоторые способы наименования радикалов могут включать или монорадикал, или бирадикал в зависимости от контекста. Например, когда для заместителя требуются две точки присоединения к остальной части молекулы, подразумевается, что указанный заместитель представляет собой бирадикал. Например, заместитель, определяемый как алкил, для которого требуются две точки присоединения, включает бирадикалы, такие как -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- и тому подобное. Другие способы наименования радикалов ясно указывают на то, что указанный радикал представляет собой бирадикал, такой как «алкилен» или «алкенилен».

[0119] Когда сообщается, что две группы R образуют кольцо (например, карбоциклическое, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо) «совместно с атомом, к которому они присоединены», это означает, что полученное звено, образованное указанным атомом и указанными двумя группами R, представляет собой упомянутое кольцо. Указанное кольцо иным образом не ограничено определением каждой группы R, взятой в отдельности. Например, когда присутствует следующая подструктура:

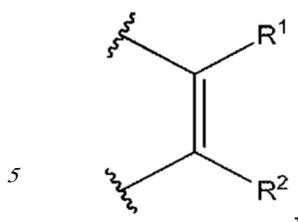


и R¹ и R² определены как выбранные из группы, состоящей из водорода и алкила, или R¹ и R² совместно с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое, это означает, что R¹ и R² могут быть выбраны из водорода или алкила, или в качестве альтернативы указанная подструктура имеет структуру:

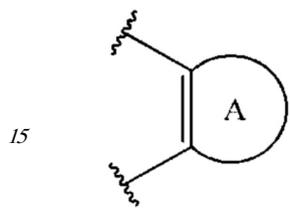


где кольцо A представляет собой гетероарильное кольцо, содержащее изображенный азот.

[0120] Аналогичным образом, когда сообщается, что две «соседние» группы R образуют кольцо «совместно с атомом, к которому они присоединены», это означает, что полученное звено, образованное указанными атомами, промежуточными связями и указанными двумя группами R, представляет собой упомянутое кольцо. Например, когда присутствует следующая подструктура:



и R^1 и R^2 определены как выбранные из группы, состоящей из водорода и алкила, или R^1 и R^2 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или карбоцикл, это означает, что R^1 и R^2 могут быть выбраны из водорода или алкила, или в качестве альтернативы указанная подструктура имеет структуру:



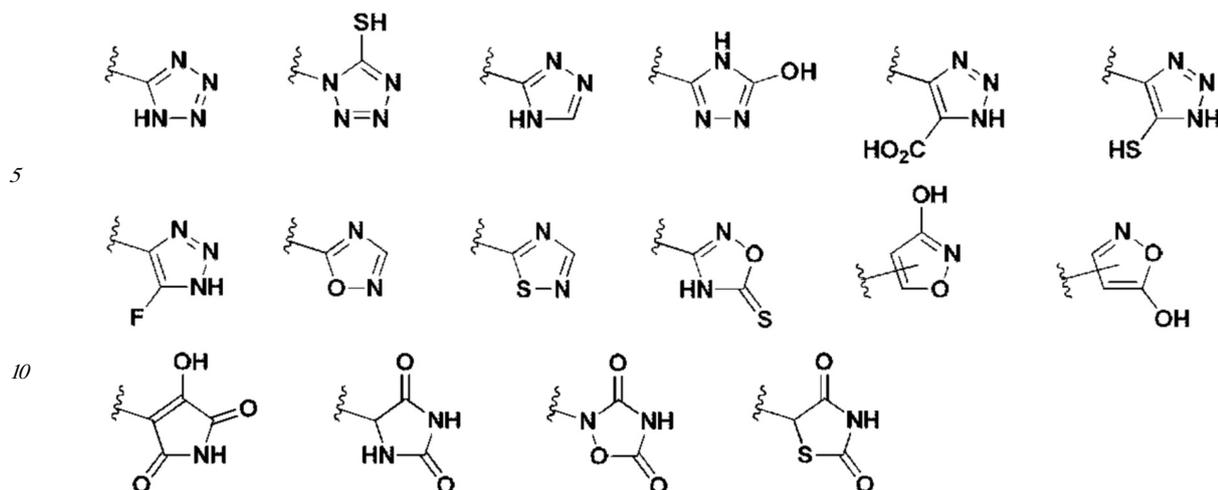
где А представляет собой арильное кольцо или карбоцикл, содержащий изображенную двойную связь.

20 [0121] Во всех случаях, когда заместитель изображен как бирадикал (то есть имеет две точки присоединения к остальной части молекулы), следует понимать, что указанный заместитель может быть присоединен в любом направлении, если не указано иное.

Таким образом, например, заместитель, изображенный как -АЕ- или ,

25 включает заместитель, ориентированный так, что А присоединен к крайней левой точке присоединения молекулы, а также заместитель в случае, когда А присоединен к крайней правой точке присоединения указанной молекулы.

[0122] В контексте настоящего описания «изостеры» химической группы представляют собой другие химические группы, которые проявляют такие же или сходные свойства. Например, тетразол представляет собой изостер карбоновой кислоты, поскольку он имитирует свойства карбоновой кислоты даже несмотря на то, что они имеют очень разные молекулярные формулы. Тетразол представляет собой один из многих возможных изостерических заменителей карбоновой кислоты. Другие предполагаемые изостеры карбоновой кислоты включают $-SO_3H$, $-SO_2HNR$, $-PO_2(R)_2$, $-PO_3(R)_2$, $-CONHNHSO_2R$, $-CONHSO_2R$ и $-CONRCN$, где R выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоцикла, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 3-10-членного гетероцикла, определенных в настоящем описании. Кроме того, изостеры карбоновой кислоты могут включать 5-7-членные карбоциклы или гетероциклы, содержащие любую комбинацию CH_2 , O, S или N в любой химически стабильной степени окисления, где любые из атомов указанной кольцевой структуры необязательно замещены в одном или нескольких положениях. Следующие структуры представляют собой неограничивающие примеры предполагаемых карбоциклических и гетероциклических изостеров. Атомы указанной кольцевой структуры могут быть 45 необязательно замещены R, определенным выше, по одному или нескольким положениям.



[0123] Также предполагается, что когда к изостеру карбоновой кислоты добавляют химические заместители, полученное соединение сохраняет свойства изостера карбоновой кислоты. Предполагается, что когда изостер карбоновой кислоты необязательно замещен одним или более фрагментами, выбранными из R, определенного выше, то заместитель и положение замещения выбраны таким образом, что они не лишают указанное соединение свойств изостера карбоновой кислоты. Аналогичным образом, также предполагается, что введение одного или более заместителей R в карбоциклический или гетероциклический изостер карбоновой кислоты не является замещением по одному или более атомам, которые сохраняют или имеют важное значение для свойств изостера карбоновой кислоты в случае указанного соединения, если такой заместитель (заместители) лишил бы указанное соединение свойств изостера карбоновой кислоты.

[0124] Также предполагаются другие изостеры карбоновой кислоты, конкретно не представленные в настоящем описании.

[0125] «Субъект» в контексте настоящего описания означает человека или отличное от человека млекопитающее, например собаку, кошку, мышь, крысу, корову, овцу, свинью, козу, отличное от человека примата, или птицу, например курицу, а также любое другое позвоночное или беспозвоночное.

[0126] Термин «млекопитающее» применяют в его обычном биологическом значении. Таким образом, он, в частности, включает, но не ограничивается ими, приматов, включая обезьян (шимпанзе, человекообразных обезьян (apes), нечеловекообразных обезьян (monkeys)) и людей, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней, кроликов, собак, кошек, грызунов, крыс, мышей, морских свинок или тому подобное.

[0127] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и тому подобное. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какая-либо традиционная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях. Кроме того, могут быть включены различные адъюванты, такие как адъюванты, широко применяемые в данной области техники. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

[0128] Терапевтический эффект в некоторой степени ослабляет один или более симптомов заболевания или состояния и включает излечение заболевания или состояния. «Излечение» означает, что симптомы заболевания или состояния устранены; однако некоторые длительные или постоянные эффекты могут сохраняться даже после

5 получения курса лечения (такие как обширное повреждение тканей).

[0129] «Лечить», «лечение» или «осуществление лечения» в контексте настоящего описания относится к введению соединения или фармацевтической композиции субъекту для профилактических и/или терапевтических целей. Термин «профилактическое лечение» относится к лечению субъекта, у которого еще не проявляются симптомы заболевания

10 или состояния, но который восприимчив к или иным образом подвержен риску развития конкретного заболевания или состояния, вследствие чего указанное лечение снижает вероятность того, что у пациента разовьется указанное заболевание или состояние. Термин «терапевтическое лечение» относится к проведению лечения в отношении субъекта, уже страдающего от заболевания или состояния.

[0130] Когда соединения, раскрытые в настоящем описании, содержат по меньшей мере один хиральный центр, они могут существовать в виде отдельных энантиомеров и диастереомеров или в виде смесей таких изомеров, включая рацематы. Разделение отдельных изомеров или селективный синтез отдельных изомеров осуществляют путем применения различных способов, которые хорошо известны специалистам в данной

20 области техники. Если не указано иное, все такие изомеры и их смеси включены в объем соединений, раскрытых в настоящем описании. Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем описании, могут существовать в одной или нескольких кристаллических или аморфных формах. Если не указано иное, все такие формы, включая любые полиморфные формы, включены в объем соединений, раскрытых в настоящем описании.

25 Кроме того, некоторые из соединений, раскрытых в настоящем описании, могут образовывать сольваты с водой (то есть гидраты) или обычными органическими растворителями. Если не указано иное, такие сольваты включены в объем соединений, раскрытых в настоящем описании.

[0131] Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые структуры, описанные в настоящем документе, могут представлять собой резонансные формы или таутомеры соединений, которые могут быть достаточно точно представлены другими химическими структурами даже с кинетической точки зрения; специалисту в данной области техники будет понятно, что такие структуры могут соответствовать

30 лишь очень небольшой части образца такого соединения (соединений). Считается, что такие соединения входят в объем изображенных структур, хотя такие резонансные формы или таутомеры не представлены в настоящем документе.

[0132] В описанных соединениях могут присутствовать изотопы. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, из структуры соединения может быть ясно видно или

40 понятно, что в указанном соединении присутствует атом водорода. В любом положении указанного соединения, в котором может присутствовать атом водорода, указанный атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, но не ограничиваясь ими, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Таким образом, в настоящем описании ссылка на соединение охватывает все возможные изотопные

45 формы, если из контекста явно не следует иное.

[0133] «Пролекарство» относится к агенту, который превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто подходят для применения, поскольку в некоторых ситуациях их может быть легче вводить, чем исходное лекарственное

средство. Например, они могут быть биодоступными при пероральном введении, тогда как для исходного лекарственного средства это не так. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Неограничивающим примером пролекарства может быть соединение, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарства») для облегчения передачи через клеточную мембрану, где растворимость в воде отрицательно влияет на подвижность, но которое далее метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, представляющей собой активное соединение, как только оказывается внутри клетки, где растворимость в воде обеспечивает положительный эффект. Другим примером пролекарства может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, при этом указанный пептид метаболизируется с высвобождением активного фрагмента. Традиционные процедуры выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в источнике Design of Prodrugs (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

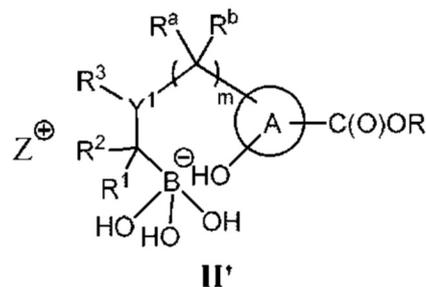
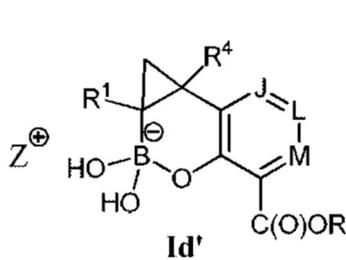
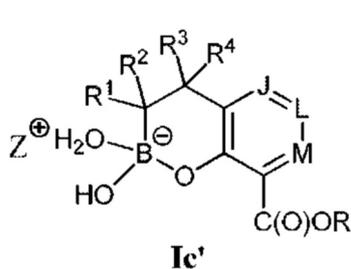
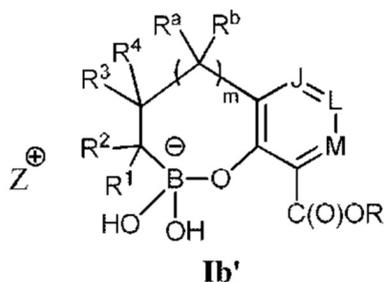
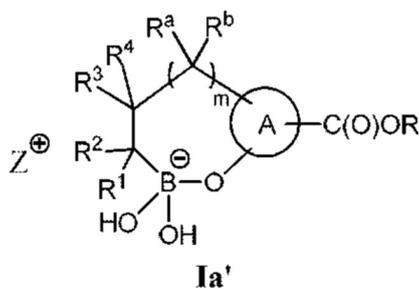
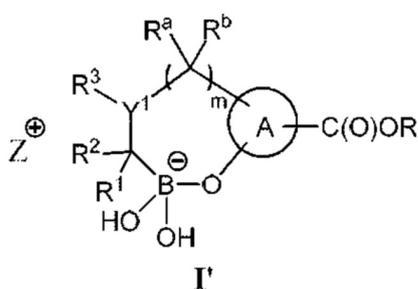
[0134] Термин «пролекарственный сложный эфир» относится к производным соединений, раскрытых в настоящем описании, полученным путем добавления любой из нескольких образующих сложные эфиры групп, которые гидролизуются в физиологических условиях. Примеры пролекарственных сложноэфирных групп включают пивоилоксиметил, ацетоксиметил, фталидил, инданил и метоксиметил, а также другие такие группы, известные в данной области техники, включая (5-R-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильную группу. Другие примеры пролекарственных сложноэфирных групп можно найти, например, в T. Higuchi and V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems»), Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975) и «Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application», edited by E.B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (где приведены примеры сложных эфиров, подходящих для применения в качестве пролекарств для соединений, содержащих карбоксильные группы). Содержание каждого из указанных выше источников полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

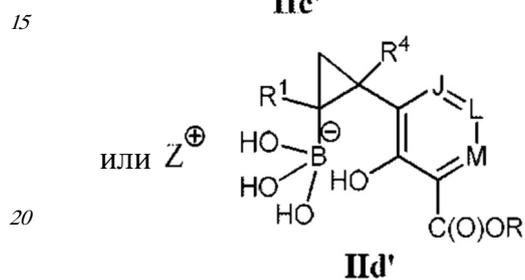
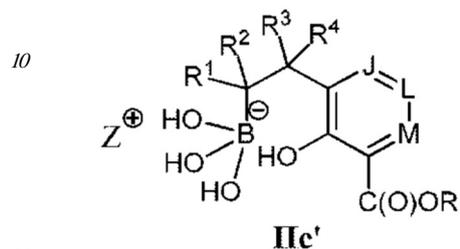
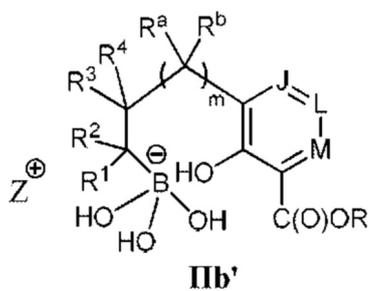
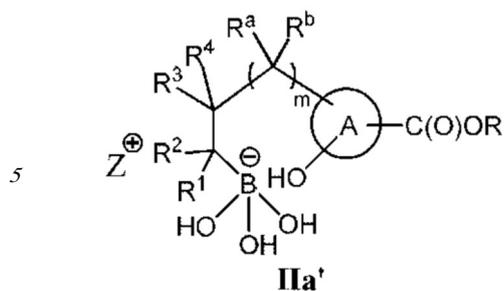
[0135] «Метаболиты» соединений, раскрытых в настоящем описании, включают активные вещества, которые образуются при введении указанных соединений в биологическую среду.

[0136] «Сольват» относится к соединению, полученному путем взаимодействия растворителя и соединения, описанного в настоящем документе, метаболита или соли указанного соединения. Подходящими сольватами являются фармацевтически приемлемые сольваты, включая гидраты.

[0137] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединения, и которые не являются биологически или иным образом нежелательными для применения в фармацевтическом средстве. Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли благодаря присутствию amino- и/или карбоксильных групп или групп, подобных им. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены с применением неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту,

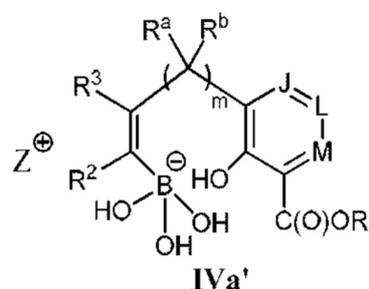
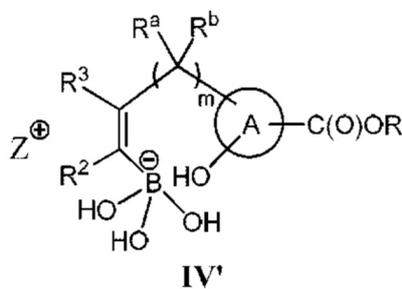
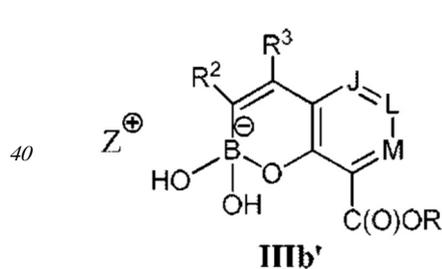
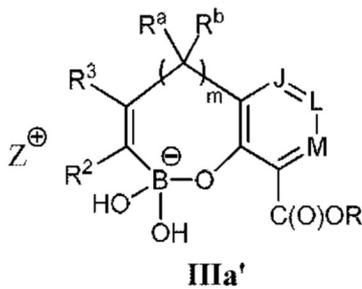
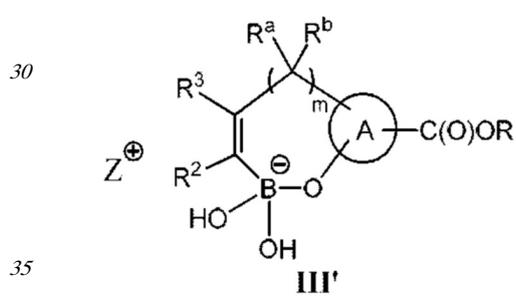
щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть получены с применением неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, основания, содержащие натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и тому подобное; особенно предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая существующие в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и тому подобное, в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Многие такие соли известны в данной области техники, как описано в документе WO 87/05297, Johnston et al., опубликованном 11 сентября 1987 года (содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки). Некоторые примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей соединений, раскрытых в настоящем описании, имеют структуру формулы I', Ia', Ib', Ic', Id', II', IIa', IIb', IIc' или IId':





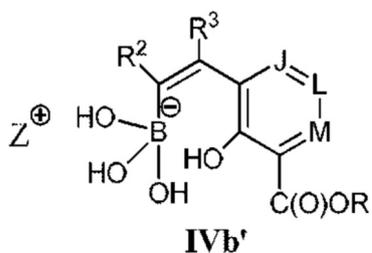
где каждый из Z^{\oplus} и R может быть независимо выбран из катиона щелочного металла или катиона аммония (NH_4^+).

25 [0138] Некоторые другие примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей соединений, описанных в настоящем документе, имеют структуру формулы III', IIIa', IIIb', IV', IVa' или IVb':



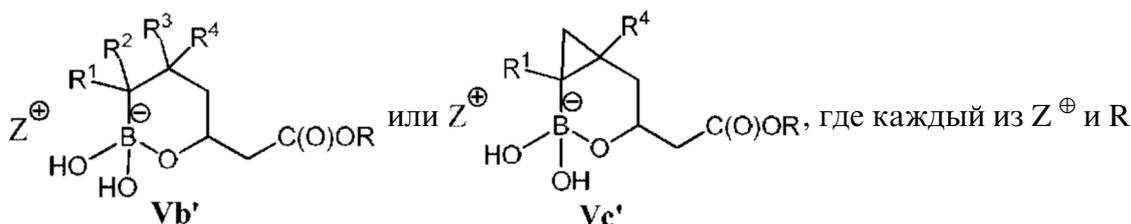
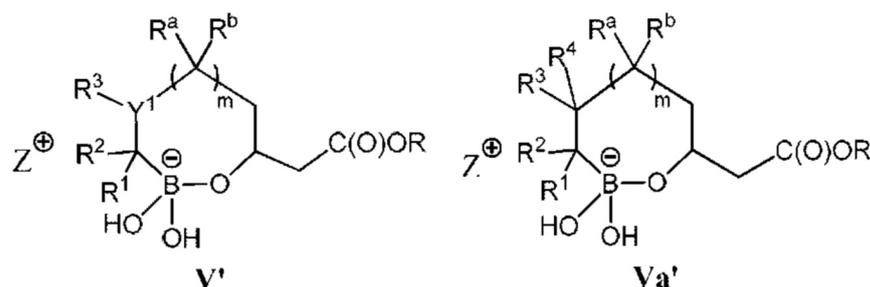
или

45



где каждый из Z^{\oplus} и R может быть независимо выбран из катиона щелочного металла
или катиона аммония (NH_4^+).

[0139] Некоторые другие примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей соединений, описанных в настоящем документе, имеют структуру формулы V', Va', Vb' или Vc':



независимо может представлять собой катион щелочного металла или катион аммония (NH_4^+).

Способы получения

[0140] Соединения, раскрытые в настоящем описании, могут быть синтезированы способами, описанными ниже, или путем модификации указанных способов. Варианты модификации способов включают, среди прочего, изменение температуры, растворителя, реагентов и т.д., известные специалистам в данной области техники. В целом, во всех способах получения соединений, раскрытых в настоящем описании, может быть необходимо и/или желательно защищать чувствительные или реакционноспособные группы любых нужных молекул. Защита может быть осуществлена с помощью традиционных защитных групп, таких как группы, описанные в источниках Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973) и P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.) Wiley, New York (1999), содержание обоих из указанных источников тем самым полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Защитные группы могут быть удалены на любой удобной из следующих стадий способами, известными в данной области техники. Химические превращения для синтеза, пригодные для получения подходящих соединений, известны в данной области техники и включают, например, превращения, описанные в источниках R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, или L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995, содержание обоих из указанных источников тем самым полностью включено в настоящее описание

посредством ссылки. Способы, представленные и описанные в настоящем документе, являются исключительно иллюстративными, не предназначены для ограничения объема притязаний и не должны быть истолкованы, как ограничивающие объем притязаний каким-либо образом. Специалисты в данной области смогут распознать модификации раскрытых способов синтеза и разработать альтернативные способы синтеза на основании приведенного в настоящем описании раскрытия; все такие модификации и альтернативные способы находятся в рамках объема притязаний.

[0141] На следующих схемах защитные группы для атомов кислорода выбраны таким образом, чтобы они подходили для проведения необходимых стадий синтеза, а также подходили для стадий их введения и снятия защиты во всех схемах синтеза (P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.) Wiley, New York (1999)). Методы работы с защитными и/или стереонаправленными группами, подходящими для производных бороновой кислоты, описаны в недавнем обзоре химии бороновых кислот: D.G. Hall (Ed.), *Boronic Acids. Preparation and Application in Organic Synthesis and Medicine*, Wiley VCH (2005), и в более ранних обзорах: Matteson, D. S. (1988). *Asymmetric synthesis with boronic esters. Accounts of Chemical Research*, 21(8), 294-300, и Matteson, D. S. (1989). *Tetrahedron*, 45(7), 1859-1885), содержание всех указанных источников полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В последних обзорных статьях также описана методология стереоселективного ввода галогенметиновой функциональной группы после бороната, что используется в приведенных ниже схемах синтеза.

[0142] В дополнение к стандартным методам снятия защиты с кислотным катализом также могут быть использованы специальные методы снятия защитных и/или стереонаправляющих групп с бороновых кислот с применением фторидов (Yuen, A.K.L., & Hutton, C.A. (2005). *Tetrahedron Letters*, 46(46), 7899-7903, содержание данной статьи полностью включено в настоящее описание посредством ссылки) или периодатного окисления (Courts, S. J., et al. (1994). *Tetrahedron Letters*, 35(29), 5109-5112, содержание данной статьи полностью включено в настоящее описание посредством ссылки) при получении соединений, раскрытых в настоящем описании.

[0143] В способах с применением пинандиола и других хиральных вспомогательных соединений на основе диолов для стереоспецифического введения новых хиральных центров начальные стадии с промежуточными бороновыми соединениями могут быть осуществлены с помощью хиральных боронатных сложных эфиров или в качестве альтернативы на начальных стадиях могут быть применены нехиральные боратные/боронатные промежуточные соединения, а потом перед стадией, на которой требуется стереоселективность, может быть проведена переэтерификация с хиральными диолами.

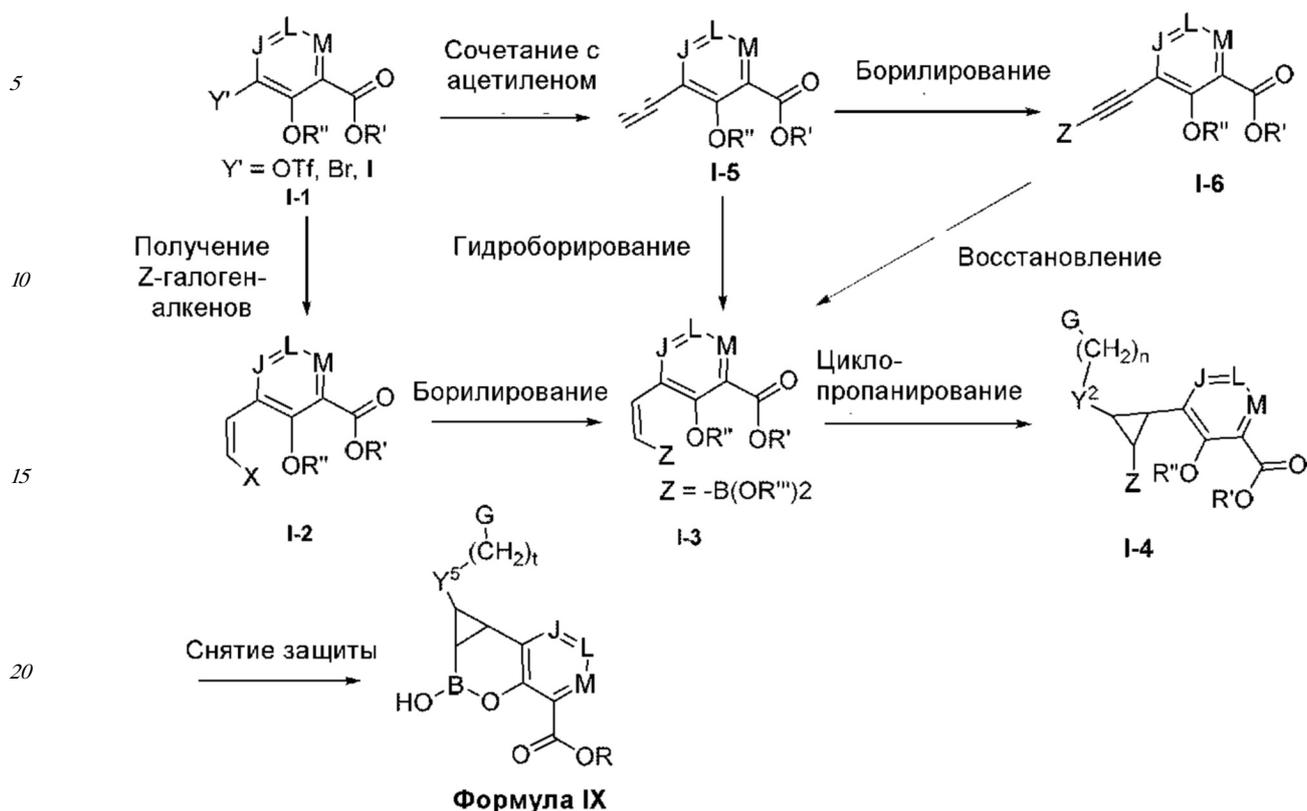
Иллюстративные схемы синтеза для получения соединений формул I, III и V

[0144] Следующие иллюстративные схемы представлены для того, чтобы проинструктировать читателя, и в целом являются примером способа получения соединений, включенных в настоящее описание. Кроме того, после изучения нижеприведенных схем реакций и примеров специалисту в данной области техники будут очевидны другие способы получения соединений, описанных в настоящем документе. Если не указано иное, все переменные имеют значения, определенные выше.

[0145] Соединения формулы IX (варианты реализации соединения формулы I), где R представляет собой H, могут быть получены, как изображено на схемах 1-4 из ключевых промежуточных соединений I-3, II-5, III-3 и IV-1, которые могут быть получены путем известных реакций (*Boronic Acids: Preparations and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, D. G. Hall, ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2011, содержание данного

источника полностью включено в настоящее описание посредством ссылки).

Схема 1



[0146] Соединения формулы IX могут быть получены с применением в качестве исходного вещества защищенных арильных или гетероарильных предшественников формулы I-1 через Z-винилборонат (I-3) с последующим циклопропанированием и снятием защиты. Соединения формулы I-3 могут быть получены из I-2 (где X представляет собой галоген), которое может быть получено известными способами получения Z-галогеналкенов (Tetrahedron Lett., 2001, 42, 3893-3896) с традиционными защитными группами для R', R'' и R''', такими как описано в источнике Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. McOmie, Plenum, 1973), содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки; и в источнике Protecting Groups in Organic Synthesis P.G.M. Wutts, T.W. Green, Wiley, New York, 1999), содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки). Из арильных соединений формулы I-2 в результате борилирования известными доступными способами (Chem. Rev. 2010, 110, 890-931, содержание указанного источника полностью включено в настоящее описание посредством ссылки) и получения боронатных сложных эфиров с желаемыми хиральными вспомогательными веществами получают промежуточные соединения формулы I-3. В качестве альтернативы винилборонатное производное I-3 также может быть получено с помощью ацетиленового производного формулы I-5, которое также может быть получено из соединений формулы I-1 путем сочетания с ацетиленом, таким как в реакции Соногаширы. Фенилацетиленовые производные формулы I-5 могут быть преобразованы в Z-винилборонаты (I-3) путем присоединения пинаколборана к терминальным алкинам, катализируемого пинцетным комплексом гидроксида рутения (J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 14349-14352). Для получения соединений формулы I-3 из терминальных алкинов (I-5) также может быть использовано катализируемое медью Z-селективное гидроборирование алкинов 1,8-диаминонафталинбораном (Org. Lett., 2016, 18, 1390-1393). Терминальные ацетилены

25

30

35

40

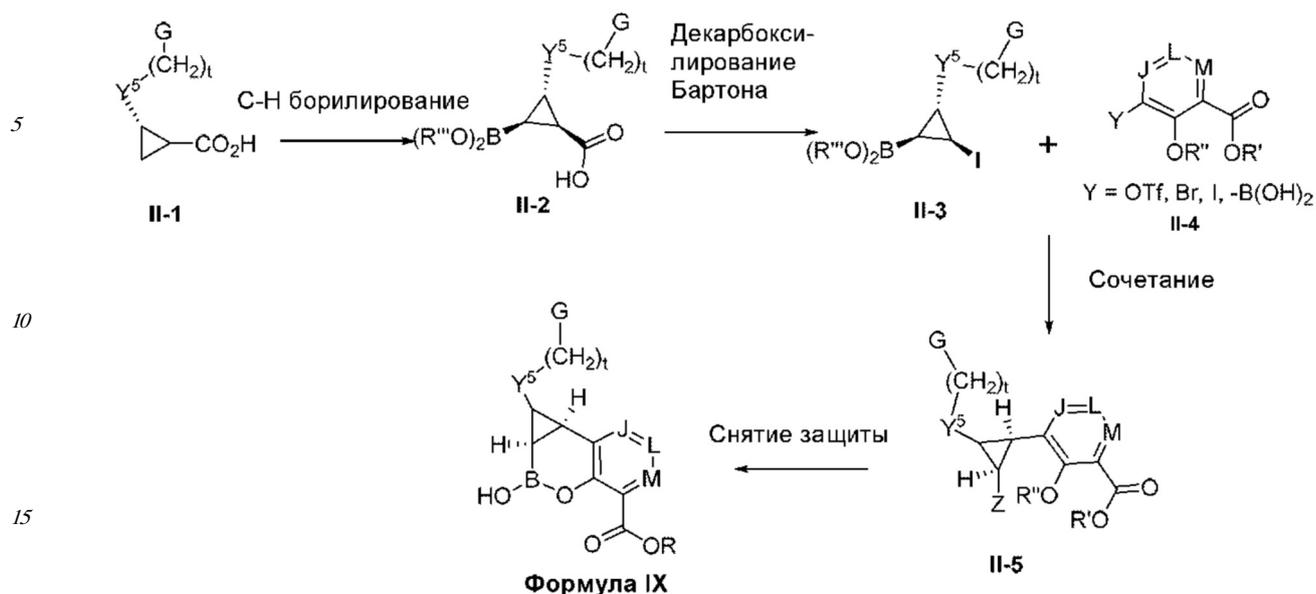
45

формулы I-5 могут быть селективно превращены в соединения формулы I-6 в условиях катализируемого серебром гидроборирования (Tetrahedron, 2014, 70, 5815-5819). Такие алкинилборонаты формулы I-6 могут быть стереоселективно восстановлены до циклопропанборонатов (I-3) путем гидроборирования с дициклогексилбораном (J. Org. Chem., 2008, 73, 6841-6844).

[0147] Циклопропанирование соединений формулы I-3 до соединений I-4 может быть осуществлено путем присоединения карбенов, опосредованного палладием или Zn (J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 13176-13182). Такие превращения также могут быть осуществлены с получением соединений I-4 с высокой энантиоселективностью (Tetrahedron, 2008, 64, 7041-7095; Eur. J. Org. Chem. 2000, 2557-2562). В качестве альтернативы диметилкросульфония метилдид также реагирует с енонами, при этом происходит 1,4-присоединение, а потом происходит замыкание кольца с получением циклопропановых производных (Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3629-3630). В таких реакциях циклопропанирования соединений I-3 до соединений I-4 может быть применен фосфатный карбеноид (RO)₂P(O)OZnCH₂I (J. Org. Chem., 2010, 75, 1244-1250; Org. Process Res. Dev., 2016, 20, 786-798), который можно хранить. Иодония илиды, полученные из диметилового эфира малоновой кислоты, также могут быть применены в катализируемом Rh циклопропанировании для повышения реакционной способности (Org. Lett., 2012, 14, 317-3173).

[0148] Одновременное снятие защитных групп для пинанового сложного эфира и салициловой кислоты с соединений формулы I-4 может быть достигнуто путем обработки разбавленной HCl или трифторуксусной кислотой с получением желаемых соединений структуры IX. Указанное превращение также может быть осуществлено путем обработки посредством BCl₃ или BBr₃, как раскрыто в документе WO 2009/064414, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В качестве альтернативы указанное снятие защиты может быть осуществлено путем переэтерификации с изобутилбороновой кислотой в присутствии разбавленной кислоты (как раскрыто в документе WO 2009/064413, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки) или другими известными способами (J. Org. Chem. (2010), 75, 468-471, содержание указанного источника полностью включено в настоящее описание посредством ссылки). Также известна двух стадийная методика снятия защиты с алкилпинаколилборонатных сложных эфиров путем переэтерификации с диэтаноламином с последующим гидролизом (J. Org. Chem., 2011, 76, 3571-3575). С соединений формулы I-4, где Z представляет собой защищенный DAN (1,8-диаминонафталином) борамида, может быть снята защита с применением мягких кислотных условий (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 758-759).

Схема 2



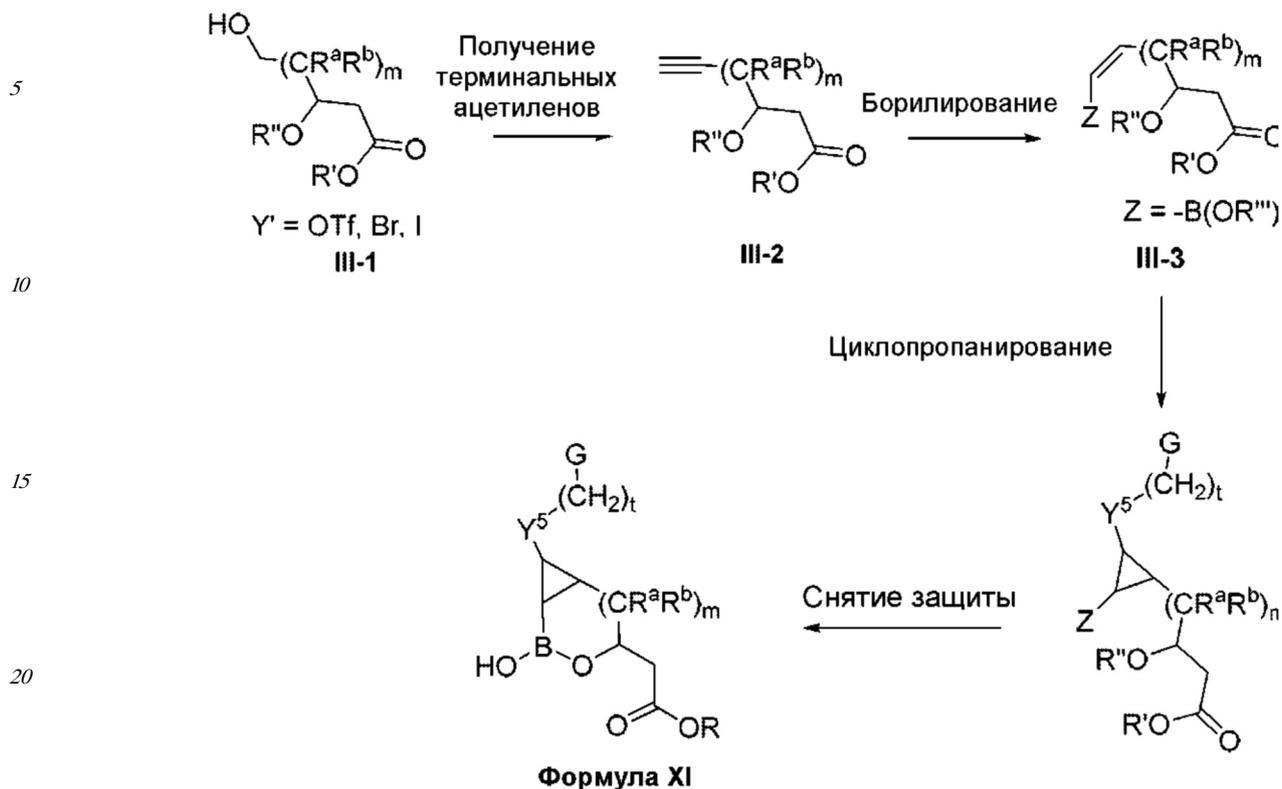
[0149] В альтернативной последовательности соединения формулы IX могут быть
 получены с помощью конвергентного подхода из промежуточных соединений II-3 и
 20 II-4, как представлено на схеме 2. Производные салициловой кислоты формулы II-4,
 где Y представляет собой уходящую группу, подвергают реакции сочетания с реактивом
 Реформатского II-3 в условиях Негиши с получением промежуточных соединений
 формулы II-5 (Tetrahedron, 2014, 1508-1515; J. Org. Chem., 2013, 78, 8250-8266, содержание
 25 каждого из указанных источников полностью включено в настоящее описание
 посредством ссылки). Промежуточные соединения формулы II-4, где Y представляет
 собой -B(OH)₂, подвергают опосредованному палладием кросс-сочетанию типа Сузуки
 с соединениями II-3 (J. Org. Chem., 1996, 61, 8718-8719) с получением соединений формулы
 II-5. Промежуточные соединения II-3 могут быть получены путем декарбокислирования
 30 соединений II-2 (которое раскрыто в WO 2011154953), которые в свою очередь могут
 быть получены из соответствующей карбоновой кислоты путем внедрения по связи
 С-Н (Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 785-789) или путем реакции Симмонса-Смита в
 отношении цис-винилборонатных предшественников (Eur. J. Org. Chem. 2000, 2557-2562).
 Промежуточные соединения формулы II-5 могут быть далее преобразованы в соединение
 формулы IX в условиях, описанных в схеме 1.

35

40

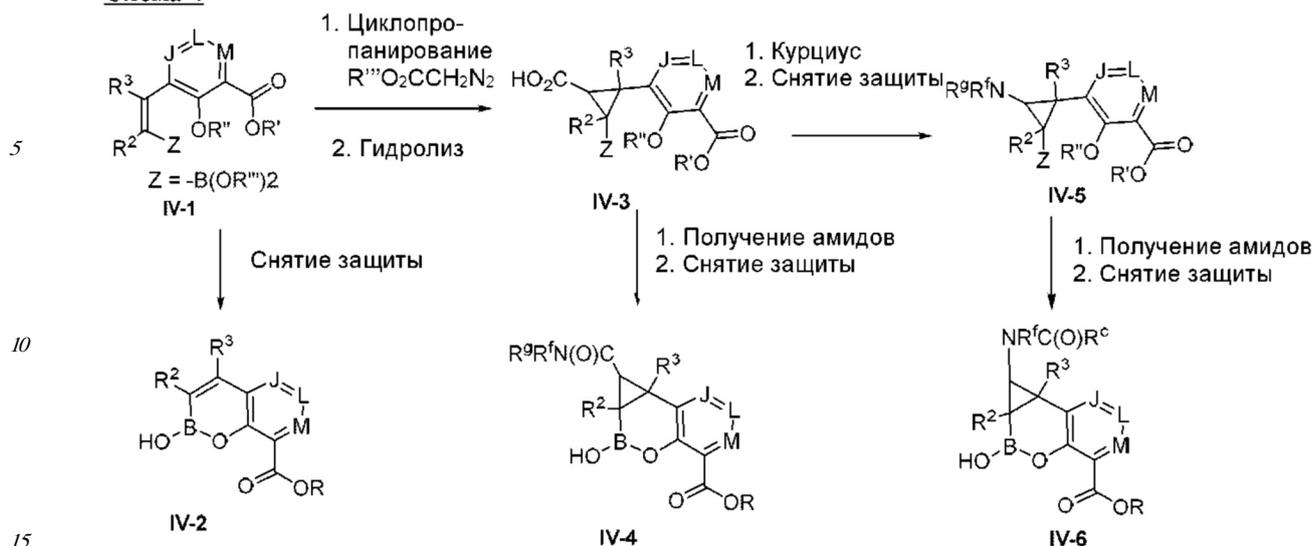
45

Схема 3



[0150] В другом примере соединения формулы XI (варианты реализации соединения формулы V) могут быть получены из ацетиленового промежуточного соединения III-2 путем боририрования с последующим циклопропанированием, как представлено на схеме 3. Спирты формулы III-1 могут быть получены различными способами, известными в литературе, в обеих хиральных формах. Такие защищенные спирты III-1 могут быть получены путем селективного восстановления дикетонов с получением 3,5-дигидроксипентаноатных ($m=1$) (J. Org. Chem., 2000, 65, 7792-7799) или 3,6-дигидроксипентаноатных ($m=2$) (Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 4823-4830) промежуточных соединений. Ацетиленовые промежуточные соединения формулы III-2 могут быть получены в результате окисления промежуточных соединений III-1 с последующим применением метода Кори-Фукса (Org. Synth. 2005, 81, 1). В качестве альтернативы альдегиды III-1 также могут быть преобразованы в соединения III-2 путем обработки диметил-1-(1-диазо-2-оксипропил)фосфонатом (J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 3714-3715). Такие ацетиленовые промежуточные соединения III-2 могут быть далее превращены в соединения XI путем последовательности реакций боририрования, циклопропанирования и снятия защиты, описанной выше в схеме 1.

Схема 4



[0151] Соединения формулы IV-2 (варианты реализации соединений формулы III), IV-4 (варианты реализации соединений формулы I) и IV-6 (варианты реализации соединений формулы I) могут быть получены из соответствующим образом защищенных винилборонатных промежуточных соединений формулы IV-1 (полученных, как описано в схеме 1), как представлено на схеме 4. Производные формулы IV-1 могут быть преобразованы непосредственно в винилборонаты IV-2 путем снятия защиты в условиях, описанных выше в схеме 1. Промежуточные соединения формулы IV-1 могут быть обработаны диазоацетатами (Tetrahedron, 2008, 64, 7041-7095), при этом происходит циклопропанирование, а затем происходит селективное снятие сложноэфирной защиты с получением промежуточных соединений формулы IV-3, представляющих собой карбоновые кислоты. Из таких карбоновых кислот получают амиды с последующим снятием защиты с получением амидных аналогов формулы IV-4 (Org. Process Res. Dev., 2016, 20, 140-177). Карбоновые кислоты IV-3 могут быть превращены в карбаматы (IV-5) путем перегруппировки Курциуса (Chem. Rev. 1988, 88, 297-368; Org. Lett., 2005, 4107-41 10; Eur. J. Org. Chem. 2009, 5998 6008, содержание указанных источников полностью включено в настоящее описание посредством ссылки). Из промежуточных соединений IV-5 в результате селективного гидролиза карбамата с последующим получением соответствующих амидов получают соединения формулы IV-6. Соединения формулы IV-5 также могут быть преобразованы в соединения формулы IX, где Y^5 представляет собой $-NHC(O)-O-$, путем гидролиза.

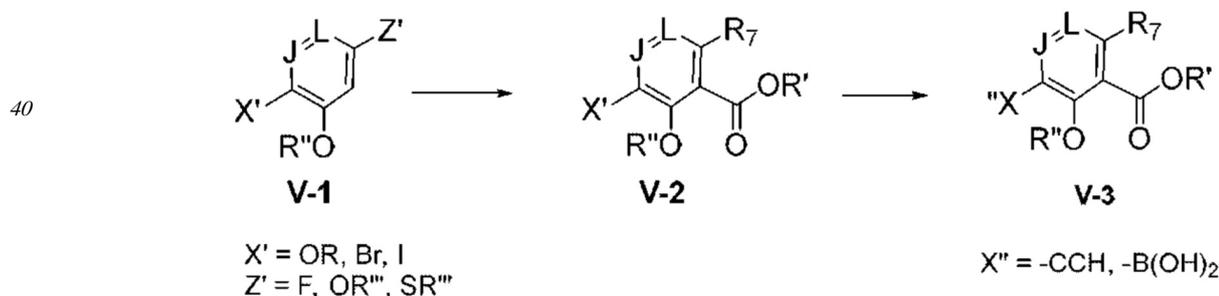
20

25

30

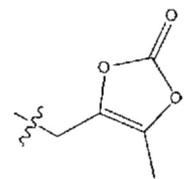
35

Схема 5.



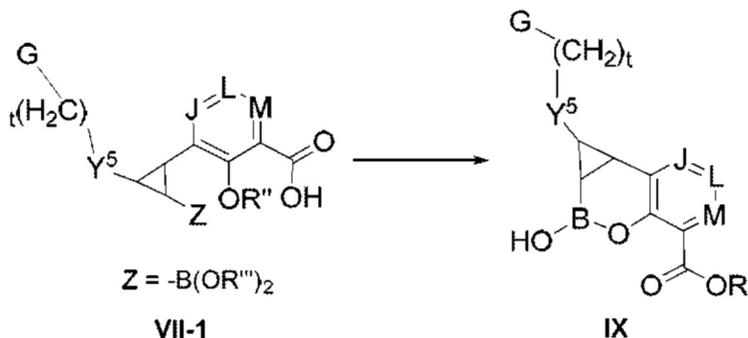
[0152] Промежуточные соединения формулы V-3 могут быть получены, как представлено на схеме 5. Соединения V-3 могут быть применены для получения соединения формулы IX. Такие промежуточные соединения формулы V-3 могут быть

собой $-C_{1-9}$ алкил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ алкил и



5
10
15
20
25
30
35
40
45

Схема 7



[0155] В качестве альтернативы боронатные производные формулы VII-1, где Z представляет собой боронатный сложный эфир пинакола или пинандиола, или борамид 1,8-диаминонафталина (J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 758), или соответствующие тетрафторбораты (Chem. Rev. 2008, 108, 288-325, содержание указанного источника полностью включено в настоящее описание посредством ссылки), также могут быть применены для введения пролекарств и их превращения в конечные пролекарства, как представлено на схеме 7. Такие карбоновые кислоты (VII-1) могут быть получены из соединений формулы I-4 путем селективного снятия защиты с OR'. Группа пролекарства также может быть введена ближе к началу указанной последовательности в соединения формулы I-1, где R' представляет собой R. Такая последовательность, в которой пролекарство вводят в более «ранние» промежуточные соединения, возможна только в том случае, когда указанный сложный эфир является стабильным в условиях конечного снятия защиты для удаления защитной группы для фенола и боронатной сложноэфирной группы.

Введение и фармацевтические композиции

[0156] Указанные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе. Несмотря на то, что дозировки для человека еще требуют оптимизации, для соединений, описанных в настоящем документе суточная доза, как правило, может составлять от примерно 0,25 мг/кг до примерно 120 мг/кг или более от массы тела, от примерно 0,5 мг/кг или менее до примерно 70 мг/кг, от примерно 1,0 мг/кг до примерно 50 мг/кг от массы тела или от примерно 1,5 мг/кг до примерно 10 мг/кг от массы тела. Таким образом, для введения человеку массой 70 кг диапазон доз составлял бы от примерно 17 мг в сутки до примерно 8000 мг в сутки, от примерно 35 мг в сутки или менее до примерно 7000 мг в сутки или более, от примерно 70 мг в сутки до примерно 6000 мг в сутки, от примерно 100 мг в сутки до примерно 5000 мг в сутки или от примерно 200 мг до примерно 3000 мг в сутки. Количество вводимого активного соединения, конечно, будет зависеть от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, тяжести болезни, способа и схемы введения и решения лечащего врача.

[0157] Введение соединений, раскрытых в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемых солей может быть осуществлено с помощью любого из общепринятых способов введения для агентов, которые служат для схожих целей, в том числе, но не ограничиваясь ими, перорально, подкожно, внутривенно, интраназально, местно, чрескожно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно, внутривнутрилегочно,

вагинально, ректально или интраокулярно. Пероральный и парентеральный способы введения являются традиционными при лечении признаков, которые являются предметом предпочтительных вариантов реализации.

5 [0158] Соединения, подходящие описанным выше образом, могут быть приготовлены в составе фармацевтических композиций для применения для лечения указанных состояний. Применены стандартные методы приготовления фармацевтических составов, такие как методы, раскрытые в источнике Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Соответственно, некоторые варианты
10 реализации включают фармацевтические композиции, содержащие: (a) безопасное и терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (включая его энантиомеры, диастереоизомеры, таутомеры, полиморфы и сольваты), или его фармацевтически приемлемых солей и (b) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

15 [0159] Помимо выбранного соединения, подходящего описанным выше образом, некоторые варианты реализации включают композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые
20 агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание, и тому подобное. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. Кроме случаев, когда какая-либо традиционная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях. Кроме того, могут быть включены различные
25 адъюванты, такие как адъюванты, широко применяемые в данной области техники. Соображения по включению различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в источнике Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

30 [0160] Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей или их компонентов, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошкообразный
35 трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло какао; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; эмульгаторы, такие как Твины; смачивающие
40 агенты, такие как лаурилсульфат натрия; окрашивающие агенты; ароматизирующие агенты; агенты для таблетирования, стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор и фосфатные буферные растворы.

[0161] Выбор фармацевтически приемлемого носителя для применения совместно с целевым соединением, как правило, определяется способом введения соединения.

45 [0162] Композиции, описанные в настоящем документе, предпочтительно представлены в виде единичной лекарственной формы. В контексте настоящего описания «единичная лекарственная форма» представляет собой композицию, содержащую количество соединения, которое подходит для введения субъекту-животному,

предпочтительно субъекту-млекопитающему, в однократной дозе, в соответствии с надлежащей медицинской практикой (good medical practice). Получение однократной или единичной лекарственной формы, однако, не означает, что указанную лекарственную форму вводят один раз в сутки или один раз на курс терапии. Такие лекарственные формы рассматриваются как предполагаемые к введению один, два, три или более раз в сутки, и могут быть введены в виде инфузии в течение некоторого периода времени (например, от примерно 30 минут до примерно 2-6 часов), или введены в виде непрерывной инфузии, и могут быть даны более одного раза в ходе курса терапии, хотя и однократное введение конкретно не исключено. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанный состав не включает конкретно полный курс терапии, и такие решения остаются на усмотрение специалистов в области лечения, а не в области приготовления составов.

[0163] Композиции, подходящие описанным выше образом, могут находиться в любой из множества подходящих форм для различных путей введения, например, для перорального, назального, ректального, местного (включая трансдермальное), глазного, внутримозгового, внутричерепного, интратекального, внутриартериального, внутривенного, внутримышечного или других парентеральных путей введения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что композиции для перорального и назального введения содержат композиции, которые вводят путем ингаляции, и они приготовлены с использованием доступных методик. В зависимости от конкретного желаемого пути введения могут быть использованы разнообразные фармацевтически приемлемые носители, хорошо известные в данной области техники. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя, например, твердые или жидкие наполнители, разбавители, гидротропные агенты, поверхностно-активные агенты и инкапсулирующие вещества. Могут быть включены необязательные фармацевтически активные вещества, которые по существу не мешают ингибирующей активности соединения. Количество носителя, используемое в сочетании с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на единичную дозу соединения. Методы и композиции для приготовления лекарственных форм, подходящих для применения в способах, описанных в настоящем документе, описаны в следующих источниках: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); и Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004), содержание всех из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0164] Могут быть использованы различные пероральные лекарственные формы, включая такие твердые формы, как таблетки, капсулы, гранулы и объемные порошки. Таблетки могут быть представлять собой спрессованные измельченные порошки для таблеток, могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием, покрыты сахаром, покрыты пленкой или могут быть спрессованы по несколько, могут содержать подходящие связующие, смазывающие агенты, разбавители, разрыхляющие агенты, окрашивающие агенты, ароматизирующие агенты, агенты, вызывающие текучесть, и агенты, способствующие плавлению. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул, содержащие подходящие растворители, консерванты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, агенты, способствующие плавлению, окрашивающие агенты и ароматизирующие агенты.

[0165] Фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для приготовления

единичных лекарственных форм для перорального введения, хорошо известен в данной области техники. Таблетки обычно содержат традиционные фармацевтически совместимые адьюванты, такие как инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и целлюлоза; связующие, такие как крахмал, желатин и сахароза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Для улучшения характеристик текучести порошковой смеси могут быть использованы вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния. Для обеспечения внешнего вида могут быть добавлены окрашивающие агенты, такие как красители для пищевых продуктов, лекарств и косметики (FD&C, англ.: food, drugs and cosmetic). Подсластители и ароматизирующие агенты, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые отдушки, являются ценными адьювантами для жевательных таблеток. Капсулы обычно содержат один или более твердых разбавителей, раскрытых выше. Выбор компонентов носителей зависит от второстепенных соображений, таких как вкус, стоимость и стабильность при хранении, которые не являются критическими, и может быть легко сделан специалистом в данной области техники.

[0166] Композиции для перорального введения также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии и т.п. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, хорошо известны в данной области техники. Типичные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Для суспензий типичные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, АВИЦЕЛ RC-591 (AVICEL RC-591), трагакант и альгинат натрия; типичные смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; а типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия. Жидкие композиции для перорального введения могут также содержать один или более компонентов, таких как подсластители, ароматизирующие агенты и красители, описанные выше.

[0167] Такие композиции могут быть также покрыты с помощью традиционных методов, обычно зависящими от pH или времени покрытия, такими что целевое соединение высвобождается в желудочно-кишечном тракте в непосредственной близости от желаемого местного применения или в разное время, чтобы пролонгировать желаемое действие. Такие лекарственные формы обычно включают, но не ограничиваются ими, один или более из фталата ацетата целлюлозы, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, покрытий Эудрагита (Eudragit), восков и шеллака.

[0168] Композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно включать другие активные лекарственные вещества.

[0169] Другие композиции, подходящие для достижения системной доставки целевых соединений, включают лекарственные формы для сублингвального, буккального и назального введения. Такие композиции обычно содержат одно или более растворимых веществ-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннит, и связующие вещества, такие как аравийская камедь (асасия), микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, подсластители, красители, антиоксиданты и ароматизирующие агенты, раскрытые выше.

[0170] Жидкую композицию, которая разработана для местного офтальмологического применения, готовят таким образом, чтобы ее можно было вводить местно в глаз.

Комфорт должен быть максимальным, насколько это возможно, хотя иногда из соображений приготовления (например, стабильности лекарственного средства) может быть необходимо, чтобы комфорт оказался меньше оптимального. В том случае, если комфорт не может быть максимизирован, жидкость должна быть приготовлена таким образом, чтобы такая жидкость переносилась пациентом при местном офтальмологическом применении. Кроме того, офтальмологически приемлемая жидкость должна быть либо упакована для однократного применения, либо может содержать консервант для предотвращения загрязнения в течение нескольких применений.

[0171] Растворы или лекарственные средства для офтальмологического применения часто готовят с использованием физиологического раствора в качестве основного носителя. Офтальмологические растворы предпочтительно должны поддерживаться при комфортном pH с помощью подходящей буферной системы. Составы могут также содержать обычные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества.

[0172] Консерванты, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, раскрытых в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, бензалкония хлорид, полигексаметиленбигуанид (PHMB), хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути и нитрат фенилртути. Подходящим поверхностно-активным веществом является, например, Твин 80. Кроме того, в офтальмологических препаратах, раскрытых в настоящем документе, могут быть использованы различные подходящие носители (vehicles). Эти носители включают, но не ограничиваются ими, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, поллоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду.

[0173] При необходимости или для удобства могут быть добавлены регуляторы тоничности. Они включают, но не ограничиваются ими, соли, в частности хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин или любой другой офтальмологически подходящий регулятор тоничности.

[0174] Могут быть использованы различные буферы и средства для регулирования pH при условии, что полученный в результате препарат будет офтальмологически приемлемым. Для многих композиций pH будет составлять от 4 до 9. Соответственно, буферы включают ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Для регулирования pH этих составов при необходимости могут быть использованы кислоты или основания.

[0175] В том же ключе офтальмологически приемлемые антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксизол и бутилированный гидрокситолуол.

[0176] Другими вспомогательными компонентами, которые могут быть включены в офтальмологические препараты, являются хелатирующие агенты. Подходящим хелатирующим агентом является эдетат динатрия, хотя вместо него или в сочетании с ним могут быть также использованы и другие хелатирующие агенты.

[0177] Для местного применения используют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе. Составы для местного применения обычно могут содержать фармацевтический носитель, соразтворитель, эмульгатор, усилитель проникновения, консервирующую систему и смягчающее средство.

[0178] Для внутривенного введения соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть растворены или диспергированы в фармацевтически приемлемом

разбавителе, таком как солевой раствор или раствор декстрозы. Подходящие вспомогательные вещества могут быть включены для достижения желаемого рН, включая, но не ограничиваясь ими, NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонную кислоту. В различных вариантах реализации рН конечной композиции составляет от 2 до 8 или предпочтительно от 4 до 7. Вспомогательные вещества-антиоксиданты, могут включать бисульфит натрия, ацетон-бисульфит натрия, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевину и ЭДТА. Другие неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ, которые можно обнаружить в готовой композиции для внутривенного введения, могут включать фосфаты натрия или калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран. Другие приемлемые вспомогательные вещества описаны в источниках Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311, и Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332, содержание 15 обоих из указанных источников полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Для обеспечения бактериостатического или фунгистатического раствора также могут быть включены антимикробные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, нитрат фенолртути, тимеросал, бензетония хлорид, бензалкония хлорид, фенол, крезол и хлорбутанол.

[0179] Композиции для внутривенного введения могут быть предоставлены для лиц, осуществляющих уход за пациентом, в форме одного или более твердых веществ, которые восстанавливают с помощью подходящего разбавителя, такого как стерильная вода, солевой раствор или декстроза в воде, незадолго до введения. В других вариантах реализации указанные композиции представлены в растворе, готовом для 20 парентерального введения. В других вариантах реализации указанные композиции представлены в растворе, который дополнительно разбавляют перед введением. В вариантах реализации, которые включают введение комбинации соединения, описанного в настоящем документе, и другого агента, указанная комбинация может быть предоставлена лицам, осуществляющим уход в виде смеси, или лица, осуществляющие 25 уход, могут смешать указанные два агента перед введением, или указанные два агента можно вводить отдельно.

[0180] Фактическая доза активных соединений, описанных в настоящем документе, зависит от конкретного соединения и от подлежащего лечению состояния; выбор подходящей дозы находится в сфере компетенции специалиста в данной области техники.

35 Способы лечения

[0181] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают способы лечения бактериальных инфекций с помощью соединений и композиций, содержащих соединения, описанные в настоящем документе. Некоторые способы включают введение соединения, композиции, фармацевтической композиции, описанных в настоящем 40 документе, нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах реализации субъект может представлять собой животное, например млекопитающее (в том числе человека). В некоторых вариантах реализации бактериальная инфекция включает бактерии, описанные в настоящем документе. Из вышесказанного будет очевидно, что способы лечения бактериальной инфекции включают способы предотвращения бактериальной 45 инфекции у субъекта, имеющего риск бактериальной инфекции.

[0182] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

[0183] Другие варианты реализации включают введение комбинации соединений субъекту, нуждающемуся в этом. Комбинация может включать соединение, композицию,

фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе, совместно с дополнительным лекарственным средством.

5 [0184] Некоторые варианты реализации включают совместное введение соединения, композиции и/или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, с дополнительным лекарственным средством. Под термином «совместное введение» понимается, что два или более агентов могут быть обнаружены в кровотоке пациента в одно время вне зависимости от того, когда и как они были фактически введены. В одном из вариантов реализации указанные агенты вводят одновременно. В одном таком варианте реализации введение в комбинации осуществляют путем объединения 10 агентов в одной лекарственной форме. В другом варианте реализации указанные агенты вводят последовательно. В одном из вариантов реализации указанные агенты вводят одним путем, например перорально. В другом варианте реализации указанные агенты вводят разными путями, например один вводят перорально, а другой вводят внутривенно (в.в.).

15 [0185] Примеры дополнительных лекарственных средств включают антибактериальный агент, противогрибковый агент, противовирусный агент, противовоспалительный агент и противоаллергический агент.

[0186] Предпочтительные варианты реализации включают комбинации соединения, композиции или фармацевтической композиции, описанные в настоящем документе, с 20 антибактериальным агентом, таким как β -лактамы. Примеры таких β -лактамов включают Амоксициллин, Ампициллин (например, Пивампициллин, Гетациллин, Бакампициллин, Метампициллин, Талампициллин), Эпициллин, Карбенициллин (Кариндациллин), Тикарциллин, Темоциллин, Азлоциллин, Пиперациллин, Мезлоциллин, Мециллинам (Пивмециллинам), Сулбенициллин, Бензилпенициллин (G), Клометоциллин, Бензатина 25 бензилпенициллин, Прокаина бензилпенициллин, Азидоциллин, Пенамециллин, Феноксиметилпенициллин (V), Пропициллин, Бензатина феноксиметилпенициллин, Фенетициллин, Клоксациллин (например, Диклоксациллин, Флуклоксациллин), Оксациллин, Метициллин, Нафциллин, Фаропенем, Биапенем, Дорипенем, Эртапенем, Имипенем, Меропенем, Панипенем, Цефазолин, Цефаксетрил, Цефадроксил, Цефалексин, 30 Цефалоглицин, Цефалониум, Цефалоридин, Цефалотин, Цефапирин, Цефатризин, Цефазедон, Цефазафлур, Цефрадин, Цефроксадин, Цефтезол, Цефаклор, Цефамандол, Цефминокс, Цефоницид, Цефоранид, Цефотиам, Цефпрозил, Цефбуперазон, Цефуроксим, Цефузолам, Цефокситин, Цефотетан, Цефметазол, Лоракарбеф, Цефиксим, 35 Цефтазидим, Цефтриаксон, Цефкапен, Цефдалоксим, Цефдинир, Цефдиторен, Цефетамет, Цефменоксим, Цефодизим, Цефоперазон, Цефотаксим, Цефпимизол, Цефпирамид, Цефподоксим, Цефсулодин, Цефтерам, Цефтибутен, Цефтиолен, Цефтизоксим, Фломоксеф, Латамоксеф, Цефепим, Цефозопран, Цефпиром, Цефхином, Цефтобипрол, Цефтаролин, Цефтиофул, Цефхином, Цефовецин, Азтреонам, Тигемонам и Карумонам.

40 [0187] Предпочтительные варианты реализации включают β -лактамы, такие как Цефтазидим, Биапенем, Дорипенем, Эртапенем, Имипенем, Меропенем, Тебипенем, Тебипенема пивоксил, Апапенем и Панипенем.

[0188] Дополнительные предпочтительные варианты реализации включают β -лактамы, такие как Азтреонам, Тигемонам и Карумонам.

45 [0189] Некоторые варианты реализации включают комбинацию соединений, композиций и/или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с дополнительным агентом, где указанный дополнительный агент содержит монобактам. Примеры монобактамов включают азтреонам, тигемонам, нокардицин А, карумонам

и табтоксин. В некоторых таких вариантах реализации соединения, композиция и/или фармацевтическая композиция содержит ингибитор бета-лактамазы класса А, С или D. Некоторые варианты реализации включают совместное введение соединения, композиции или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, с

5 одним или более дополнительными агентами.
 [0190] Некоторые варианты реализации включают комбинацию соединений, композиций и/или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с дополнительным агентом, где указанный дополнительный агент содержит ингибитор бета-лактамазы класса В. Пример ингибитора бета-лактамазы класса В включает

10 ME1071 (Yoshikazu Ishii et al, "In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates" *Antimicrob. Agents Chemother.* doi:10.1128/AAC.01397-09 (July 2010)).
 Некоторые варианты реализации включают совместное введение соединения, композиции или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, с

15 одним или более дополнительными агентами.
 [0191] Некоторые варианты реализации включают комбинацию соединений, композиций и/или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с дополнительным агентом, где указанный дополнительный агент содержит один или более агентов, которые включают ингибитор бета-лактамазы класса А, В, С или D.

20 Некоторые варианты реализации включают совместное введение соединения, композиции или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, с одним или более дополнительными агентами.

Показания для применения

[0192] Соединения и композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, могут быть применены для лечения бактериальных инфекций. Бактериальные инфекции, которые можно лечить с помощью соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе, могут включать широкий спектр бактерий. Примеры организмов включают грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, аэробные и анаэробные бактерии, такие как *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*,

30 *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* и другие организмы.
 [0193] Дополнительные примеры бактериальных инфекций включают *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*,

distasonis, группу гомологов Bacteroides 3452A, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae,
 5 Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis или Staphylococcus saccharolyticus.

10 [0194] Для дополнительной иллюстрации изобретения приведены следующие примеры. Указанные примеры, естественно, не должны быть истолкованы как специально ограничивающие настоящее изобретение. Вариации указанных примеров в пределах объема притязаний находятся в сфере компетенции специалиста в данной области техники и считаются входящими в объем настоящего изобретения, описанного и
 15 заявленного здесь. Читатель может понять, что специалист в данной области техники, ознакомившись с настоящим описанием и имея собственные знания в данной области техники, может подготовить и применить настоящее изобретение без дополнительных примеров. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, используются исключительно в иллюстративных целях и не должны считаться
 20 ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

Общие методики

[0195] Материалы, применяемые для получения циклических производных сложных эфиров бороновых кислот, описанных в настоящем документе, могут быть получены
 25 известными способами или доступны в продаже. Для специалиста в данной области техники очевидно, что способы получения предшественников и функциональных групп, соответствующих заявленным соединениям, в целом описаны в литературе, включая, например, методики, описанные в документах US 7271186 и WO 2009064414, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.
 30 В указанных реакциях также возможно применение вариантов, которые сами по себе известны специалистам в данной области техники, но не указываются в больших подробностях. Специалист в данной области техники с учетом сведений из литературы и настоящего описания сможет получить любые предложенные соединения.

[0196] Очевидно, что специалист в области органической химии может легко провести
 35 манипуляции без дополнительных инструкций, а это означает, что осуществление данных манипуляций находится в сфере компетенции специалиста в данной области техники. Такие манипуляции включают восстановление карбонильных соединений до их соответствующих спиртов, процессы окисления, ацилирования, ароматического замещения, как электрофильного, так и нуклеофильного, этерификации с получением
 40 простых эфиров, этерификации с получением сложных эфиров, омыления и т.п. Указанные манипуляции обсуждаются в стандартных руководствах, таких как March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry (содержание данной публикации полностью включено в настоящее описание посредством ссылки) и тому подобные.

45 [0197] Специалисту в данной области техники будет очевидно, что некоторые реакции лучше всего проводить, когда другие функциональные группы в молекуле замаскированы или защищены, что позволяет избежать каких-либо нежелательных побочных реакций и/или увеличить выход реакции. Как правило, для обеспечения таких

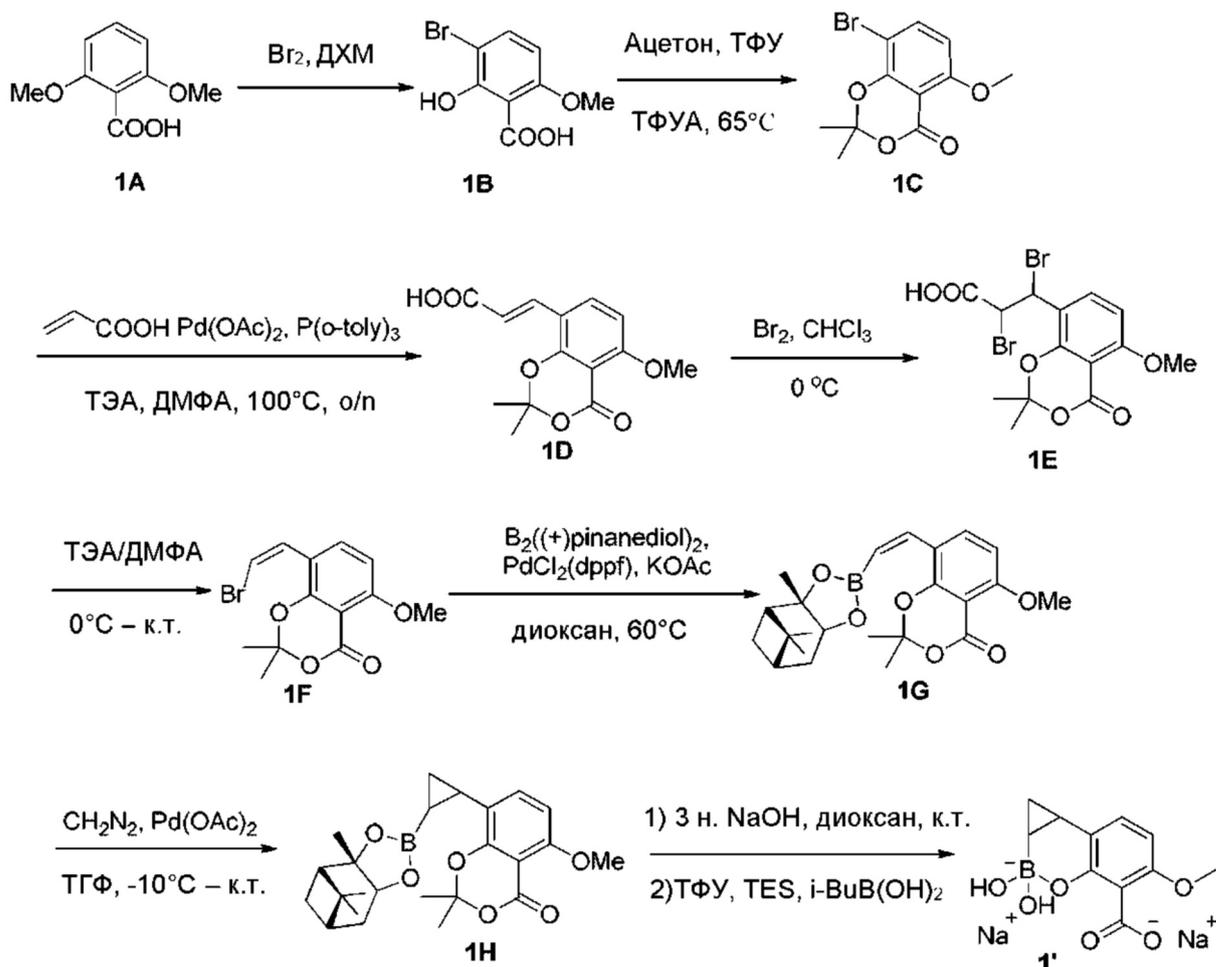
повышенных выходов или предотвращения нежелательных реакций специалист в данной области техники использует защитные группы. Указанные реакции могут быть найдены в литературе и также находятся в сфере компетенции специалиста в данной области техники. Примеры большинства указанных манипуляций могут быть найдены, например, в источнике T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007), содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0198] Следующие иллюстративные схемы представлены для того, чтобы проинструктировать читателя, и отображают предпочтительные способы получения соединений, приведенных в качестве примеров в настоящем описании. Указанные способы являются неограничивающими, и будет очевидно, что для получения указанных соединений могут быть применены и другие способы. Такие способы конкретно включают химию твердых фаз, включая комбинаторную химию. Специалист в данной области техники основательно подготовлен для того, чтобы получить указанные соединения способами, приведенными в литературе и в настоящем описании. Нумерация соединений, используемая в схемах синтеза, изображенных ниже, относится только к конкретным схемам и не должна быть истолкована и спутана с номерами из других разделов настоящей заявки.

[0199] Товарные знаки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для примера и отражают иллюстративные материалы, использованные во время изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что вариации в серийных производственных и подобных процессах ожидаемы. Следовательно, примеры и использованные в них товарные знаки являются неограничивающими и не предполагаются для ограничения, а являются исключительно иллюстрацией того, как специалист в данной области техники может выбрать способ осуществления одного или более вариантов реализации настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1

Динатриевая соль 2-гидрокси-5-метокси-1а,7b-дигидро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 1')



Стадия 1: Синтез соединения 1B

[0200] К суспензии 2,6-диметоксибензойной кислоты (1A) (50 г, 274 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) медленно добавляли раствор брома (14,06 мл, 274 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (20 мл) в течение 8 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи светло-оранжевую суспензию нагревали и часть растворителя (метилбромид, бромоводород и CH_2Cl_2) удаляли путем дистилляции при атмосферном давлении (общий дистиллированный объем 100 мл). Добавляли этанол (150 мл) и оставшийся CH_2Cl_2 отгоняли при атмосферном давлении при медленном повышении температуры бани до 90°C . После завершения дистилляции (1 ч) гетерогенную смесь охлаждали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре суспензию охлаждали до 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 2 ч твердые вещества собирали путем фильтрования. Фильтрат рециркулировали для ополаскивания колбы и якоря магнитной мешалки. Твердые вещества ополаскивали этанолом при 0°C (2×50 мл), сушили на воздухе, после чего сушили под высоким вакуумом с получением соединения 1B в виде мелких белых игл (58,23 г, 85,9%).

Стадия 2: Синтез соединения 1C

[0201] Содержимое шприца объемом 10 мл, наполненного трифторуксусным ангидридом (11,25 мл, 81 ммоль, 2 экв.), и шприца объемом 20 мл, наполненного ацетоном (17 мл, 232 ммоль, 5,7 экв.), с помощью шприцевого насоса одновременно добавляли к прозрачному раствору соединения 1B (10 г, 40 ммоль) в ТФУ (10 мл) при 70°C в течение 24 часов. Через 1 час исходное вещество начинало выкристаллизовываться. Добавляли ТФУ (5 мл) с получением прозрачного раствора.

После еще одного часа при 70°C раствор становился слегка неоднородным. После завершения указанного добавления согласно ВЭЖХ отношение продукта к исходному веществу составляло 89:11. После перемешивания при 70°C в течение ночи указанное отношение составляло 92:8. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (15 мл), фильтровали через целит и слой целита и колбу ополаскивали этилацетатом (2×10 мл). Прозрачный черный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Твердые вещества вносили в этилацетат (50 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл, для улучшения растворимости продукта) и дважды промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 и 30 мл). Коричневый/черный раствор концентрировали до сухого состояния. Остаток вносили в этилацетат (10 мл) и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником. Добавляли гептан (3×10 мл) и полученную смесь доводили до кипения с обратным холодильником (после последнего добавления гептана продукт начинал кристаллизоваться). Гетерогенную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин и давали возможность остыть до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов и 0°C в течение 2 часов твердые вещества собирали путем фильтрования. Фильтрат рециркулировали для ополаскивания колбы. Твердые вещества ополаскивали смесью 3:1 гептан/этилацетат при 0°C (2×10 мл), сушили на воздухе, после чего сушили под высоким вакуумом с получением соединения 1C в виде светло-коричневого порошка (8,83 г, 76%).

Стадия 3: Синтез соединения 1D

[0202] К раствору соединения 1C (8,61 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли акриловую кислоту (3,1 мл, 45 ммоль, 1,5 экв.), ТЭА (12,5 мл, 90 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (337 мг, 1,5 ммоль, 0,05 экв.) и три(о-толил)фосфин (913 мг, 3,0 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и твердое вещество промывали посредством 0,2 н. HCl и ДХМ с получением соединения 1D (5,3 г, 64%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое было достаточно чистым. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,70-7,64 (m, 2H), 6,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,29 (d, J=16,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Стадия 4: Синтез соединения 1E

[0203] К суспензии соединения 1D (5,2 г, 18,7 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (200 мл) по каплям добавляли жидкий бром (1,1 мл, 21,5 ммоль, 1,15 экв.) в течение 5 минут при 0°C. Полученный реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 часов, после чего концентрировали при пониженном давлении. Полученное желтое твердое вещество представляло собой неочищенное соединение 1E (8,2 г, 99%), которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 5: Синтез соединения 1F

[0204] К раствору соединения 1E (8,2 г, 18,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (24 мл) по каплям добавляли триэтиламин (5,2 мл, 37,4 ммоль, 2,0 экв.) в течение 2 минут при 0°C. Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали посредством 0,1 н. HCl и воды. После сушки над Na₂SO₄ органический слой концентрировали и подвергали хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением соединения 1F (3,2 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,23 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,72 (s, 6H).

Стадия 6: Синтез соединения 1G

[0205] Смесь соединения 1F (626 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), бис((+)пинандиолато)дибора (1,1 г, 3,0 ммоль, 1,5 экв.), PdCl₂(dppf) (163 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (400 мг, 4,0 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали посредством 0,1 н. HCl и воды. После сушки над Na₂SO₄ органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением соединения 1G (605 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 413.

Стадия 7: Синтез соединения 1H

[0206] К раствору соединения 1G (98 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (2,7 мг, 0,012 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (3 мл) медленно добавляли diazometan (5 мл, свежеприготовленный, примерно 0,2-0,3 М в простом эфире) при -10°C в течение 15 минут. Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением соединения 1H (70 мг, 70%) в виде желтого масла. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 427.

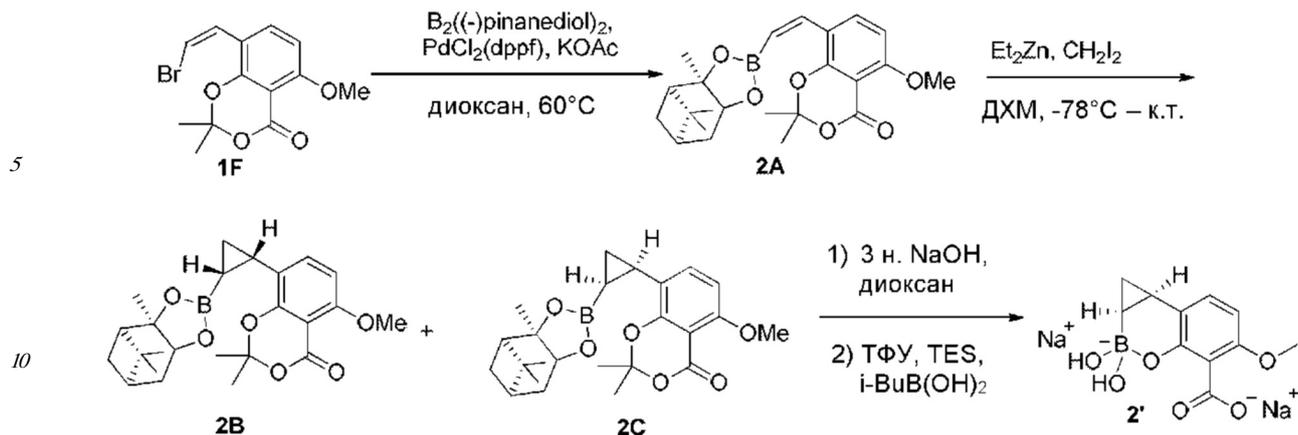
Стадия 8: Синтез соединения 1'

[0207] Смесь соединения 1H (95 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) и 3 н. NaOH (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после которого ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли TES (200 мг), ТФУ (5 мл) и i-BuV(OH)₂ (80 мг). Полученный желтый прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в смеси вода/MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С 18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH). Полученное твердое вещество (26 мг) растворяли в смеси MeCN/вода и pH доводили до 9,5 с помощью 1 н. NaOH (0,22 мл). После лиофилизации полученную неочищенную натриевую соль соединения 1 растворяли в 0,6 мл воды и по каплям добавляли ацетон (1,1 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали 10% воды в ацетоне с получением натриевой соли соединения 1 (24 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц): δ 6,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 1H), 0,60-0,46 (m, 1H), 0,06-0,10 (m, 2H). ИЭР-МС: [M-H₂O+H]⁺: 217.

ПРИМЕР 2

Динатриевая соль (1aS,7bR)-2-гидрокси-5-метокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 2')



Стадия 1: Синтез соединения 2А

[0208] Смесь соединения 1F (940 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.), бис((-)-пинандиолато)дибора (B₂((-)-pinandiol)₂) (1,4 г, 3,9 ммоль, 1,3 экв.), PdCl₂(dppf) (245 мг, 0,3 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (600 мг, 6,0 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали посредством 0,1 н. HCl и воды. После сушки над Na₂SO₄ органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc=от 3/1 до 1/1) с получением соединения 2А (560 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 413.

Стадия 2: Синтез соединения 2С

[0209] К раствору Et₂Zn (11,0 мл, 1 М в гексанах, 11,0 ммоль, 8,0 экв.) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли диодметан (1,44 мл, 16,0 ммоль, 12 экв.) в течение 3 минут при -78°C в атмосфере азота. Полученную белую смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, после чего по каплям добавляли соединение 2А (560 мг, 1,36 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6 мл) в течение 5 минут. Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры в течение 6 часов и перемешивали в течение 30 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и подвергали экстракции посредством EtOAc (2х). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали до сухого состояния. Остаток в течение короткого времени очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc=от 3/1 до 1/1) с получением смеси двух изомеров (2В и 2С) (510 мг, согласно ЯМР/ВЭЖХ отношение двух изомеров составляло ~ 1:3) в виде желтого масла. Указанную смесь дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH) с получением соединения 3С в виде твердого вещества белого цвета (154 мг). ИЭР-МС: [M+H]⁺: 427.

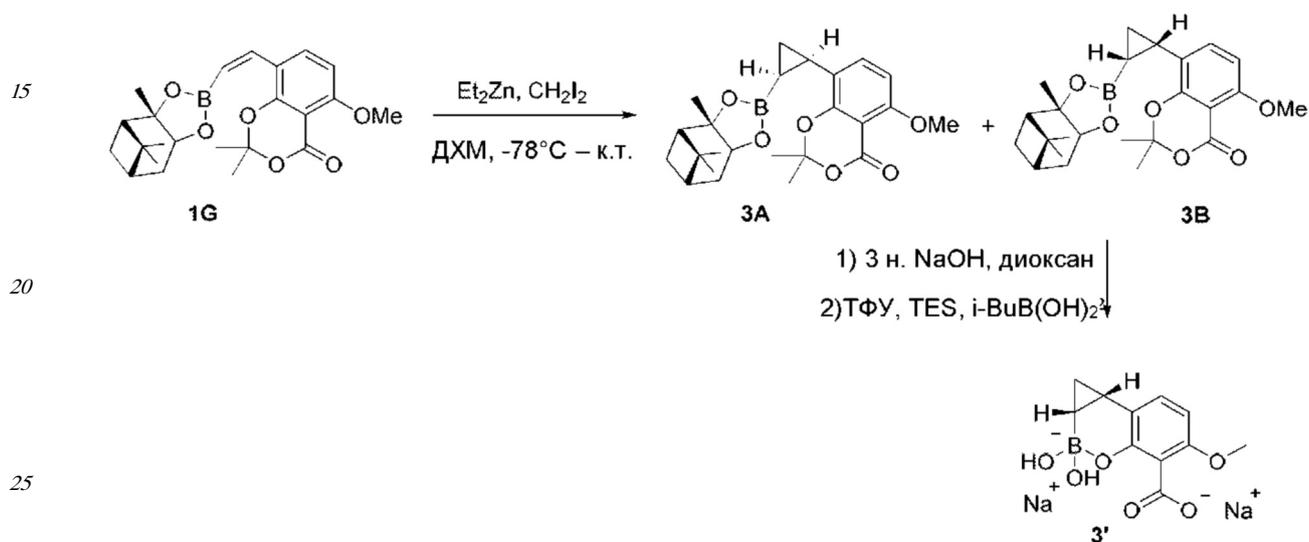
Стадия 3: Синтез соединения 2'

[0210] Смесь соединения 2С (217 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) и 3 н. NaOH (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли TES (300 мг), ТФУ (5 мл) и i-BuV(OH)₂ (150 мг). Полученный желтый прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в смеси вода/MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH) с получением свободной кислоты соединения 2 (74 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Полученное твердое вещество (74 мг) растворяли в смеси MeCN/вода и pH доводили до 9,5 с помощью 1 н. NaOH (0,58 мл). После лиофилизации полученную неочищенную натриевую соль соединения 2 растворяли в 1,5 мл воды и по каплям добавляли ацетон (4,5 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали 10% воды в ацетоне с получением соединения 2' (82 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц): δ 6,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,19 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,62-1,55 (m, 1H), 0,64-0,55 (m, 1H), 0,12-0,050 (m, 2H). ИЭР-МС: [M-H₂O+H]⁺: 217.

10 ПРИМЕР 3

Динатриевая соль (1aR,7bS)-2-гидрокси-5-метокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 3')



Стадия 1: Синтез соединения 3В

[0211] К раствору Et₂Zn (13,6 мл, 1М в гексанах, 13,6 ммоль, 8,0 экв.) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли диодметан (1,69 мл, 21 ммоль, 12 экв.) в течение 3 минут при -78°C в атмосфере азота. Полученную белую смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, после чего по каплям добавляли соединение 1G (700 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8 мл) в течение 5 минут. Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры в течение 6 часов и перемешивали в течение 30 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и подвергали экстракции посредством EtOAc (2x). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали до сухого состояния. Остаток в течение короткого времени очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением смеси двух изомеров соединения 3А и 3В (670 мг, согласно ЯМР/ВЭЖХ отношение двух изомеров составляло ~ 1:3) в виде желтого масла. Указанную смесь дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH) с получением 330 мг чистого соединения 3В в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 427. Абсолютную конфигурацию соединения 3В определяли с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

45 Стадия 2: Синтез соединения 3'

[0212] Смесь соединения 3В (245 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4,0 мл) и 3 н. NaOH (4,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Реакционную

смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли TES (300 мг), ТФУ (5 мл) и *i*-BuV(OH)₂ (180 мг). Полученный желтый прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния.

Остаток растворяли в смеси вода/MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С 18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH) с получением свободной кислоты соединения 3 (80 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

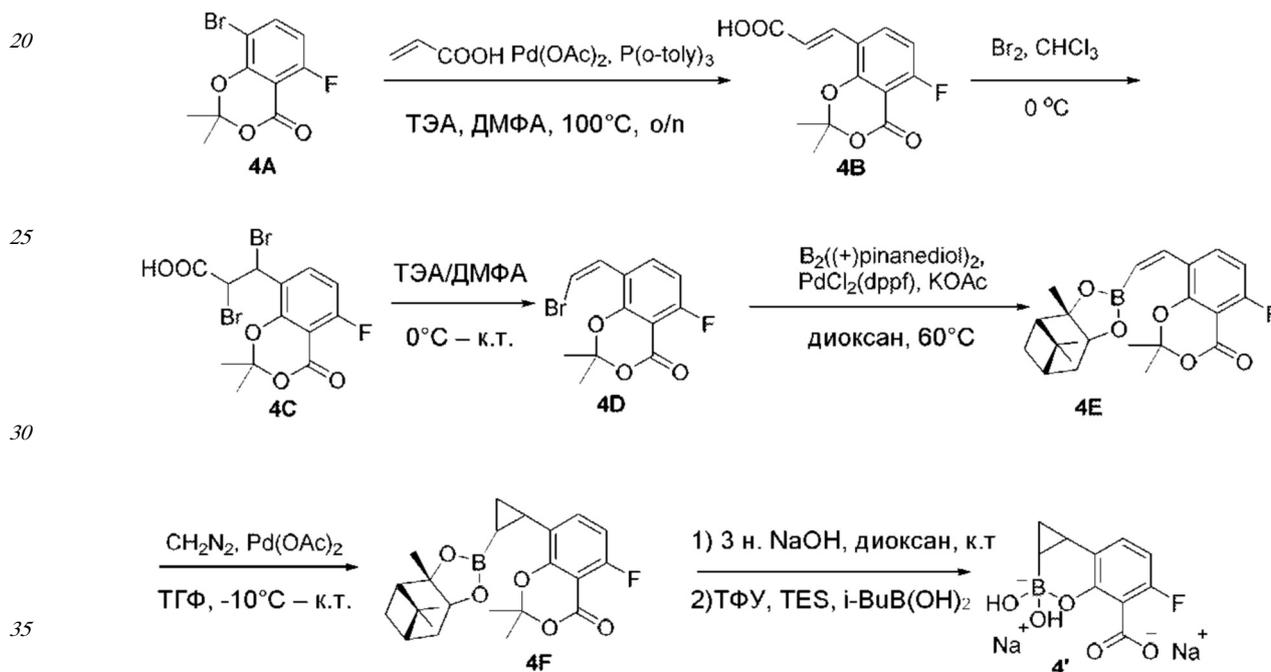
Полученное твердое вещество (80 мг) растворяли в смеси MeCN/вода и pH доводили до 9,5 с помощью 1 н. NaOH (0,62 мл). После лиофилизации полученную неочищенную натриевую соль соединения 3 растворяли в 1,5 мл воды и по каплям добавляли ацетон (4,5 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали 10% воды в ацетоне

с получением соединения 3' (84 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц): δ 6,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,64-1,55 (m,

1H), 0,64-0,55 (m, 1H), 0,13-0,05 (m, 2H). ИЭР-МС: [M-H₂O+H]⁺: 217.

ПРИМЕР 4

Динатриевая соль 5-фтор-2-гидрокси-1а,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 4')



Стадия 1: Синтез соединения 4А

[0213] Соединение 4А получали из промежуточного соединения, представлявшего собой Вос-трет-бутиловый сложный эфир (ранее раскрытого в WO 2015/179308), путем снятия защитной группы с помощью ТФУ с последующим введением изопропилиденовой защитной группы, как описано на стадии 2 примера 1.

Стадия 2: Синтез соединения 4В

[0214] К раствору соединения 4А (16,0 г, 58 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли акриловую кислоту (6,0 мл, 87 ммоль, 1,5 экв.), ТЭА (24 мл, 175 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (651 мг, 2,9 ммоль, 0,05 экв.) и три(*o*-толил)фосфин (1,77 г, 5,8 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и твердое вещество промывали посредством 0,2 н. HCl и ДХМ с получением желтого твердого

вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали в EtOAc и гексанах с получением соединения 4B (8,2 г, 53%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,01 (dd, 1H), 7,78 (d, J=16,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,57 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,80 (s, 6H).

Стадия 3: Синтез соединения 4C

[0215] К суспензии соединения 4B (8,2 г, 30,8 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (300 мл) по каплям добавляли жидкий бром (1,8 мл, 35,4 ммоль, 1,15 экв.) в течение 5 минут при 0°C. Полученный реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 часов, после чего концентрировали при пониженном давлении. Полученное желтое твердое вещество представляло собой неочищенное соединение 4C (14,7 г), которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: Синтез соединения 4D

[0216] К раствору соединения 4C (14,7 г, 30,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (35 мл) по каплям добавляли триэтиламин (8,6 мл, 61,6 ммоль, 2,0 экв.) в течение 2 минут при 0°C. Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали посредством 0,1 н. HCl и воды. После сушки над Na₂SO₄ органический слой концентрировали и подвергали хроматографии (гексаны/EtOAc=от 3/1 до 1/1) с получением соединения 4D (5,5 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,20 (dd, 1H), 7,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 1,75 (s, 6H).

Стадия 5: Синтез соединения 4E

[0217] Смесь соединения 4D (700 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.), бис((+)пинандиолато)дибора (1,24 г, 3,5 ммоль, 1,5 экв.), PdCl₂(dppf) (188 мг, 0,23 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (450 мг, 4,6 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали посредством 0,1 н. HCl и воды. После сушки над Na₂SO₄ органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением соединения 4E (240 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 401.

Стадия 6: Синтез соединения 4F

[0218] К раствору соединения 4E (240 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (6,8 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (3 мл) медленно добавляли диазометан (6 мл, свежеприготовленный, примерно 0,2-0,3 М в простом эфире) при -10°C в течение 15 минут. Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением соединения 4F (240 мг, 99%) в виде желтого масла. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 415.

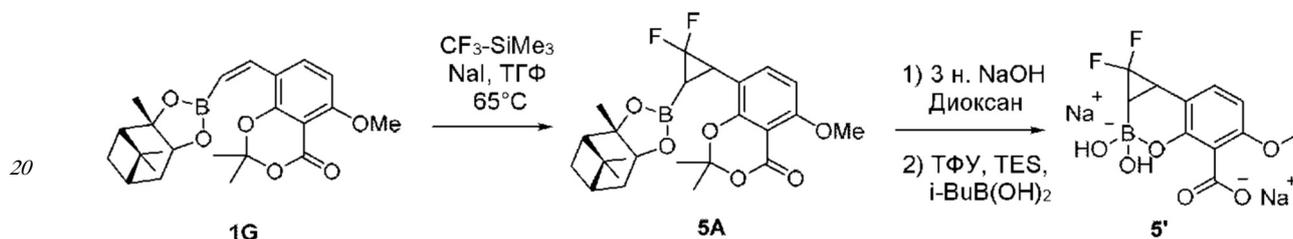
Стадия 7: Синтез соединения 4'

[0219] Смесь соединения 4F (140 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) и 3 н. NaOH (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после которого ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли TES (250 мг), ТФУ (5 мл) и i-BuV(OH)₂ (100 мг). Полученный желтый прозрачный раствор перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в смеси вода/MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С 18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% ТФУ). Полученное твердое вещество (28 мг) растворяли в смеси MeCN/вода и рН доводили до 9,5 с помощью 1 н. NaOH (0,27 мл). После лиофилизации неочищенную натриевую соль соединения 4 растворяли в 1,0 мл воды и по каплям добавляли ацетон (8,0 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали 10% воды в ацетоне с получением соединения 4' (26 мг) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ 6,87 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,14-0,03 (m, 2H). F ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ -124,9. ИЭР-МС: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 205.

ПРИМЕР 5

Динатриевая соль 1,1-дифтор-2-гидрокси-5-метокси-1a,7b-дигидроциклопропа[с][1,2] бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 5')



Стадия 1: Синтез соединения 5A

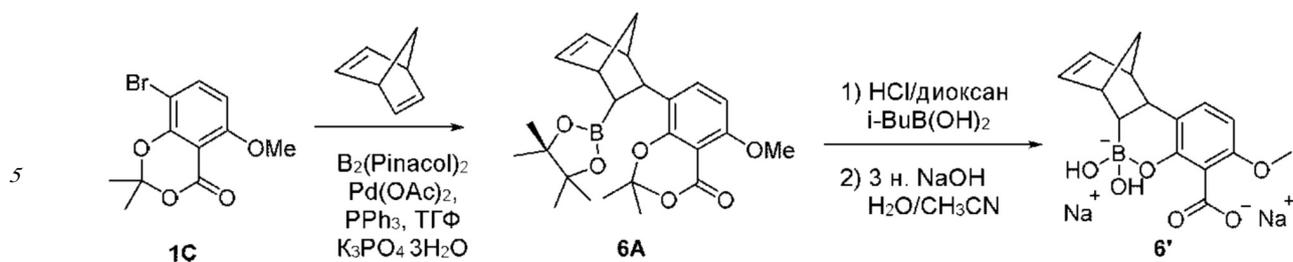
[0220] К суспензии соединения 1G (180 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) и иодида натрия (52 мг, 0,35 ммоль, 0,8 экв.) в ТГФ (6 мл) медленно добавляли TMS- CF_3 (0,65 мл, 4,4 ммоль, 10 экв.) при 65°C в течение 6 часов. Еще через 12 часов реакционную смесь охлаждали и концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 4/1 до 1/1) с получением соединения 5A (40 мг, 20%) в виде желтого масла. ИЭР-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463.

Стадия 2: Синтез соединения 5'

[0221] Смесь соединения 5A (40 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,7 мл) и 3 н. NaOH (0,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли TES (80 мг), ТФУ (1,5 мл) и *i*-BuV(OH) $_2$ (30 мг). Полученный желтый прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в смеси вода/MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С 18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH). Полученное твердое вещество (10 мг) растворяли в смеси MeCN/вода и рН доводили до 9,5 с помощью 1 н. NaOH. После лиофилизации получали соединение 5' в форме натриевой соли (11 мг) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ 6,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,37 (t, J=10,8 Гц, 1H), 1,05-0,92 (m, 1H). ИЭР-МС: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 253.

ПРИМЕР 6

Динатриевая соль (7R,10R)-6-гидрокси-3-метокси-6a,7,10,10a-тетрагидро-6H-7,10-метанодинбензо[с][1,2]оксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 6')



Стадия 1: Синтез соединения 6A

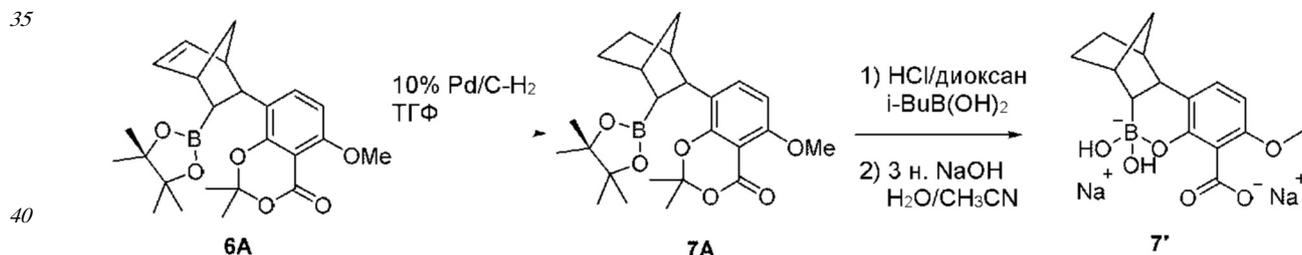
10 [0222] В запаиваемой пробирке к смеси Pd(OAc)₂ (273 мг, 1,22 ммоль, 0,1 экв.) в TGF (20 мл) добавляли PPh₃ (640 мг, 2,44 ммоль, 0,2 экв.) и K₃PO₄·3H₂O (8,1 г, 30,5 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут в атмосфере азота, после чего добавляли соединение 1C (3,5 г, 12,2 ммоль, 1,0 экв.), норборнадиен (2,25 г, 24,4 ммоль, 2,0 экв.) и бис(пинаcolato)дибор (B₂(Pinacol)₂) (4,65 г, 18,3 ммоль, 1,5 экв.). Затем полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, после чего фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = 20:1-8:1) с получением соединения 6A (800 мг, 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 427.

Стадия 2: Синтез соединения 6'

20 [0223] К смеси соединения 6A (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) и концентрированной HCl (2 мл) добавляли i-BuV(OH)₂ (144 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего упаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в H₂O/CH₃CN (4 мл/4 мл) и pH довели до 12 с помощью 2 н. NaOH. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и проводили до тех пор, пока весь димер не был переведен в мономер. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, нейтральные условия) с получением соединения 6' (13 мг, 6%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 287. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,20 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 1H).

ПРИМЕР 7

35 Динатриевая соль (7R,10S)-6-гидрокси-3-метокси-6a,7,8,9,10,10a-гексагидро-6H-7,10-метанодинбензо[с][1,2]оксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 7')



Стадия 1: Синтез соединения 7A

45 [0224] Смесь соединения 6A (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (30 мг, 10% на угле) в TGF (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 16 часов до тех пор, пока ЖХМС не свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Смесь фильтровали и упаривали до сухого состояния с получением соединения 7A (560 мг, 54%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 429.

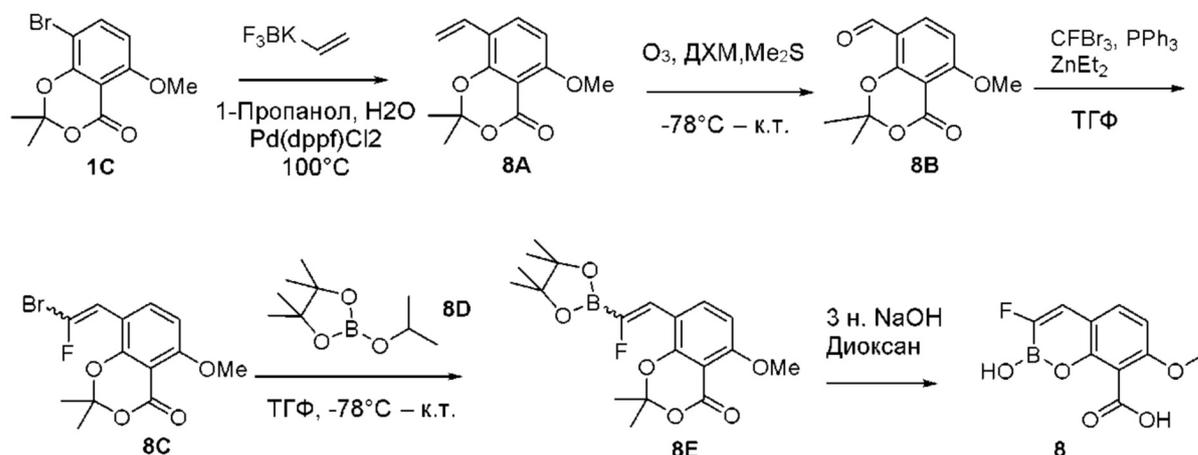
Стадия 2: Синтез соединения 7'

[0225] К смеси соединения 7А (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) и концентрированной HCl (2 мл) добавляли *i*-BuV(OH)₂ (143 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв.).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего упаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в H₂O/CH₃CN (4 мл/4 мл) и рН доводили до 12 с помощью 2 н. NaOH. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и проводили до тех пор, пока весь димер не был переведен в мономер. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, нейтральные условия) с получением соединения 7' (32 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 289. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=2, 8,4 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,71 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 2H), 0,76 (d, J=9,6 Гц, 1H), 0,68 (d, J=10,0 Гц, 1H).

ПРИМЕР 8

3-Фтор-2-гидрокси-7-метокси-1,2-бензоксаборинин-8-карбоновая кислота (соединение 8)



Стадия 1: Синтез соединения 8А

[0226] Гетерогенную смесь арилбромида 1С (20 г, 70 ммоль), винилтрифторбората (11,2 г, 84 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (204 мг, 0,4 мол. %) в смеси 7/3 1-пропанол/вода (100 мл) дегазировали аргоном при комнатной температуре. Добавляли Et₃N (14,6 мл, 104 ммоль, 1,5 экв.) и полученную реакционную смесь нагревали при 100°C. По достижении 70°C оранжевая гетерогенная реакционная смесь становилась светло-янтарной и слегка мутной. Оранжевую/янтарную реакционную смесь охлаждали до 50°C. Добавляли воду (60 мл) и ЭА (60 мл). Двухфазную оранжевую реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит 545 (2 г). Колбу и слой целита ополаскивали этилацетатом (2×10 мл). Фильтрат распределяли. Органический слой промывали водой (60 мл), после чего концентрировали до сухого состояния. Оранжевое твердое вещество вносили в смесь 3/7 1-пропанол/вода (80 мл) и нагревали при 90°C. Получали двухфазный раствор. Для получения гомогенного раствора добавляли пропанол (6 мл). После охлаждения при 60°C получали двухфазную смесь. Добавляли затравочные кристаллы и смеси давали возможность остыть до 50°C; получали гетерогенную смесь. После перемешивания в течение 1 ч при 50°C. Суспензии давали возможность остыть до комнатной температуры, после чего перемешивали при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч твердые вещества собирали путем фильтрования. Фильтрат рециркулировали для ополаскивания колбы, и

отфильтрованный осадок ополаскивали холодной смесью 7/3 пропанол/вода (2×20 мл), сушили на воздухе, после чего сушили под высоким вакуумом с получением соединения 8А в виде серого твердого вещества (12,30 г, выход 75,4%).

Стадия 2: Синтез соединения 8В

5 [0227] Раствор соединения 8А в ДХМ барботировали посредством O_3 при $-78^\circ C$ до тех пор, пока раствор не становился слегка голубоватым. Для удаления цвета раствор барботировали азотом. К бесцветному раствору добавляли диметилсульфид (3 мл) и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 8В.

Стадия 3: Синтез соединения 8С

10 [0228] К раствору трифенилфосфина (1,33 г, 5,06 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли фтортрибромметан (1,37 г, 5,06 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли соединение 8В (920 мг, 3,9 ммоль, 1,0 экв.). К полученному прозрачному раствору медленно по каплям добавляли раствор диэтилцинка (5,0 мл, 1,0 М в гексанах, 5 ммоль, 1,3 экв.) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, после чего гасили метанолом (10 мл). Полученную реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали водой. После сушки над Na_2SO_4 органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением соединения 8С (800 мг, 62%) в виде слегка желтого масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7,83 (t, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H + 1H от изомера 1), 6,15 (d, 1H от изомера 2), 3,95 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения 8Е

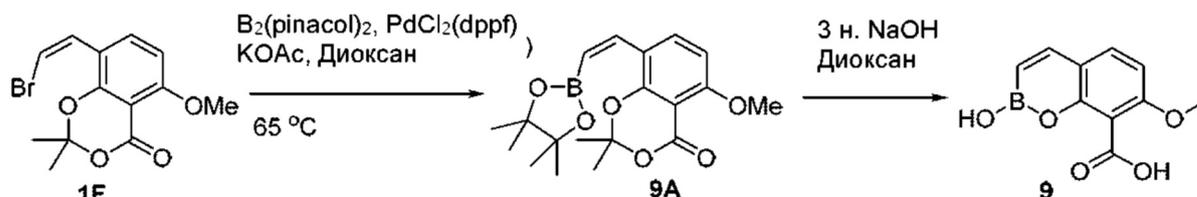
25 [0229] К раствору соединения 8С (800 мг, 2,4 ммоль, 1 экв.) и соединения 8D (0,59 мл, 2,9 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор н-бутиллития (1,06 мл, 2,5 М в гексане, 2,7 ммоль, 1,1 экв.) в течение 5 минут при $-78^\circ C$ в атмосфере азота. Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов, после чего гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали до сухого состояния. Остаток в течение короткого времени очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/EtOAc=от 5/1 до 1/1) с получением смеси двух изомеров соединения 8Е (520 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: $[M+H]^+$: 379.

Стадия 5: Синтез соединения 8

40 [0230] Смесь соединения 8Е (460 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (6,0 мл) и 3 н. NaOH (6,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. pH смеси доводили до 3 с помощью 1 н. HCl и добавляли MeCN с получением прозрачного раствора. Указанный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH) с получением свободной кислоты соединения 8 (28 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (D_2O+CD_3CN , 300 МГц): δ 7,70 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J=20,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (D_2O+CD_3CN , 300 МГц): δ -135,47 (d). ИЭР-МС: $[M-H_2O+H]^+$: 221.

ПРИМЕР 9

2-Гидрокси-7-метокси-1,2-бензоксаборинин-8-карбоновая кислота (соединение 9)



Стадия 1: Синтез соединения 9А

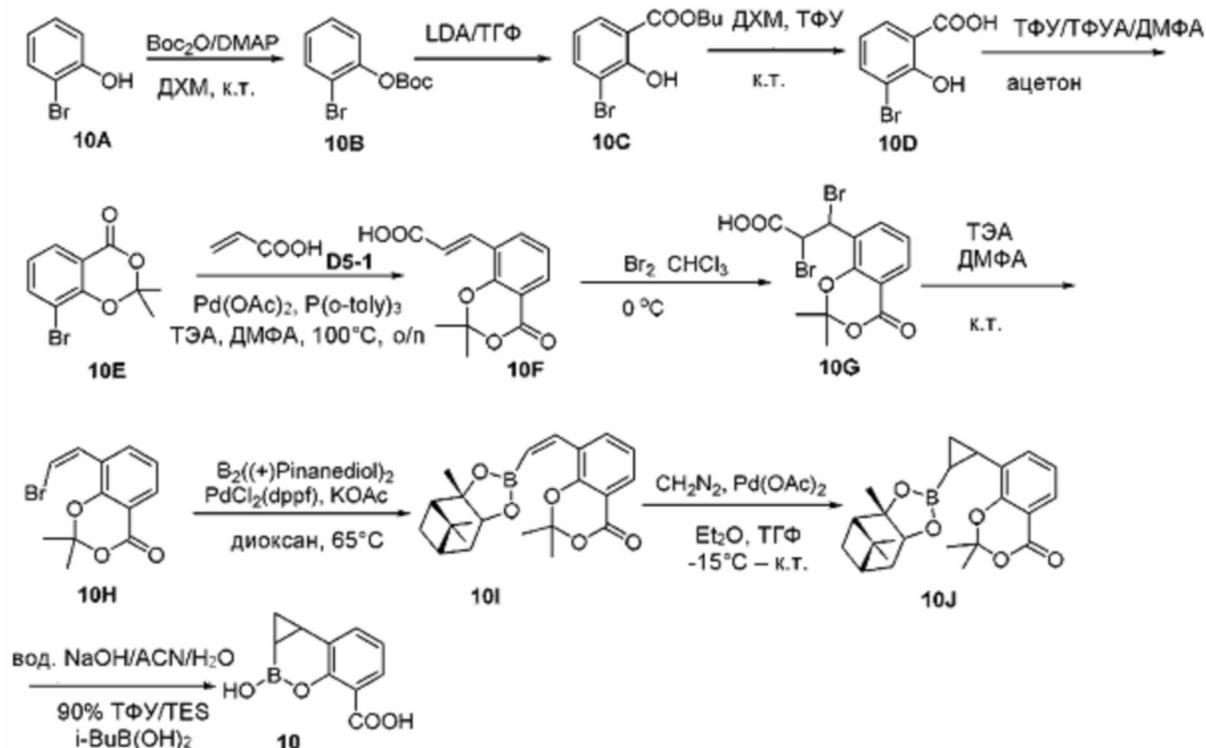
[0231] Смесь соединения 1F (62 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дидбора (76 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (40 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (2 мл) перемешивали при $65\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали посредством 0,1 н. HCl и воды. После сушки над Na_2SO_4 органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/ EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением соединения 9А (29 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.

Стадия 2: Синтез соединения 9

[0232] Смесь соединения 9А (29 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,5 мл) и 3 н. NaOH (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. рН реакционной смеси довели до 3, и указанную реакционную смесь растворяли в смеси вода/ MeCN . Полученный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C_{18} , ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH) с получением свободной кислоты соединения 9 (3,6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,74 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H). ИЭР-МС: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 203.

ПРИМЕР 10

2-Гидрокси-1а,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновая кислота (соединение 10)



Стадия 1: Синтез соединения 10В

[0233] К смеси соединения 10А (20 г, 116 ммоль, 1,0 экв.) и DMAP (4,2 г, 34 ммоль, 0,3 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли Wos_2O (37,8 г, 173 ммоль, 1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 50:1 до 20:1) с получением соединения 10В (31 г, 98%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: Синтез соединения 10С

[0234] К раствору соединения 10В (34 г, 125 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (350 мл) по каплям добавляли LDA (75 мл, 150 ммоль, 1,2 экв.) при -78°C . Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 50:1 до 20:1) с получением соединения 10С (21,8 г, 64%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3: Синтез соединения 10D

[0235] К раствору соединения 10С (21,8 г, 79,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (110 мл) добавляли ТФУ (110 мл) при комнатной температуре. После 16 часов при указанной температуре смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 50:1 до 10:1) с получением соединения 10D (13,9 г, 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: Синтез соединения 10Е

[0236] К раствору соединения 10D (14,7 г, 68 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (95 мл) добавляли ДМФА (65 мл) при 0°C с последующим медленным добавлением ацетона (50,6 мл) и ТФУА (65 мл) в одно и то же время. После 16 часов при 100°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 50:1 до 10:1) с получением соединения 10Е (7,7 г, 44%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: Синтез соединения 10F

[0237] Смесь соединения 10Е (7,54 г, 29,7 ммоль, 1,0 экв.), акриловой кислоты (3,18 г, 44,2 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (662 мг, 2,95 ммоль, 0,1 экв.), $\text{P}(\text{o-toly})_3$ (1,81 г, 5,9 ммоль, 0,2 экв.) и ТЭА (8,9 г, 88,4 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (150 мл) продували посредством N_2 (3х), а затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали посредством 20% ЭА в гексанах с получением неочищенного соединения 10F (4,4 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6: Синтез соединения 10G

[0238] К смеси соединения 10F (4,4 г, 17,7 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl_3 (200 мл) добавляли Br_2 (3,4 г, 21,3 ммоль, 1,2 экв.) в течение 10 мин при 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Полученное неочищенное соединение 10G (7,2 г, 99%) представляло собой коричневое твердое вещество, которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: Синтез соединения 10H

[0239] К раствору соединения 10G (7,2 г, 17,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (100 мл) по каплям добавляли ТЭА (3,59 г, 35,5 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего упаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от

100:1 до 5:1) с получением соединения 10H (3,0 г, 60%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 8: Синтез соединения 10I

[0240] Смесь соединения 10H (800 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.), бис[(+)-пинандиолато]дибора (1,5 г, 4,3 ммоль, 1,5 экв.), PdCl₂(dppf) (230 мг, 0,28 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (560 мг, 5,67 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (15 мл) продували посредством N₂ (3х) и нагревали при 65°C в течение 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали и упаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 100:1 до 5:1) с получением соединения 10I (240 мг, 22%) в виде светло-желтого масла. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 383.

Стадия 9: Синтез соединения 10J

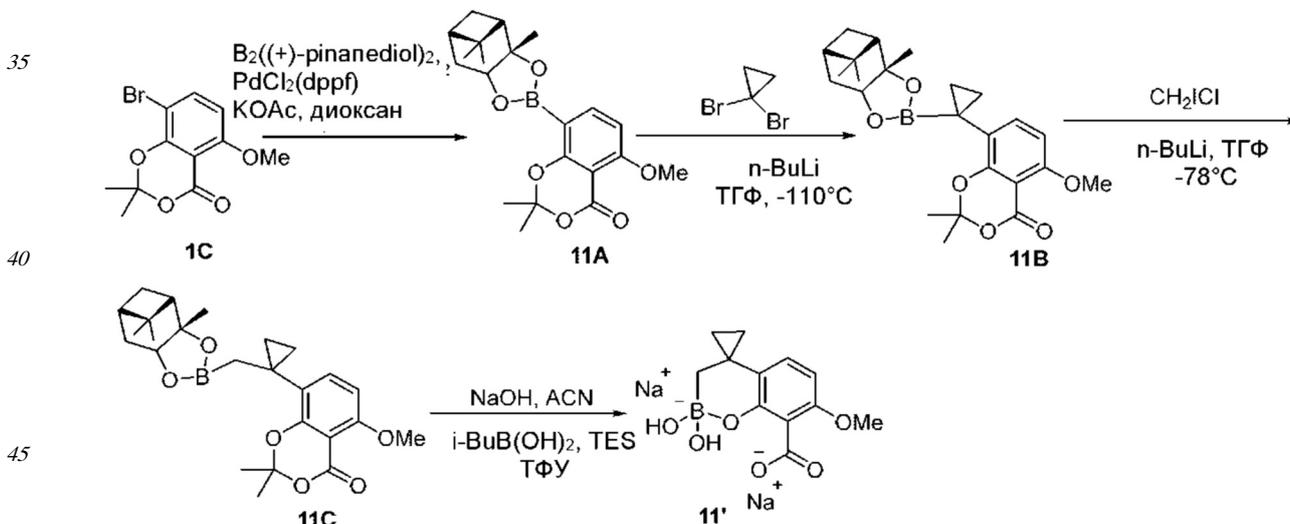
[0241] К смеси соединения 10I (200 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (5,9 мг, 0,026 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (5 мл) медленно добавляли CH₂N₂ (свежеприготовленный, в 15 мл Et₂O, примерно 6 ммоль) в течение 1 часа при -15°C. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали и упаривали до сухого состояния с получением соединения 10J (200 мг, 96%) в виде светло-желтого масла. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 397.

Стадия 10: Синтез соединения 10

[0242] К раствору соединения 10J (200 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5 мл) и воде (1 мл) добавляли 3 н. NaOH (1,5 мл) при комнатной температуре. После 3 часов при 30°C к полученной смеси добавляли TES (2 мл), ТФУ (6 мл) и i-BuV(OH)₂ (77 мг, 0,76 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18) с получением соединения 10 (20 мг, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,62 (dd, J=1,2, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 1H), 0,68-0,54 (m, 2H). ИЭР-МС: [M+MeCN+H]⁺: 246.

ПРИМЕР 11

Динатриевая соль 2-гидрокси-7-метокси-спиро[3H-1,2-бензоксаборинин-4,1'-циклопропан]-8-карбоновой кислоты (соединение 11')



Стадия 1: Синтез соединения 11A

[0243] Смесь соединения 1C (10,0 г, 34,8 ммоль, 1,0 экв.), бис[(+)-пинандиолато]дибора

(18,7 г, 52,2 ммоль, 1,5 экв.), PdCl₂(dppf) (1,42 г, 1,74 ммоль, 0,05 экв.) и KOAc (10,2 г, 105 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (80 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 100:0 до 5:1) с получением соединения 11А (8,07 г, 60%) в виде слегка желтого твердого вещества. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 387.

Стадия 2: Синтез соединения 11В

[0244] К раствору соединения 1,1-дибромциклопропана (4,4 г, 22,1 ммоль, 2,1 экв.) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли n-BuLi (6,2 мл, 15,5 ммоль, 1,5 экв.) в течение 30 мин при -110°C и перемешивали в течение одного часа при указанной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли соединение 11А (4 г, 10,36 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (25 мл) в течение 20 мин. После 2 часов при -110°C реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (4 мл) и подвергали экстракции посредством ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 100:0 до 10:1) с получением соединения 11В (2,0 г, 45%) в виде слегка желтого твердого вещества. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 427.

Стадия 3: Синтез соединения 11С

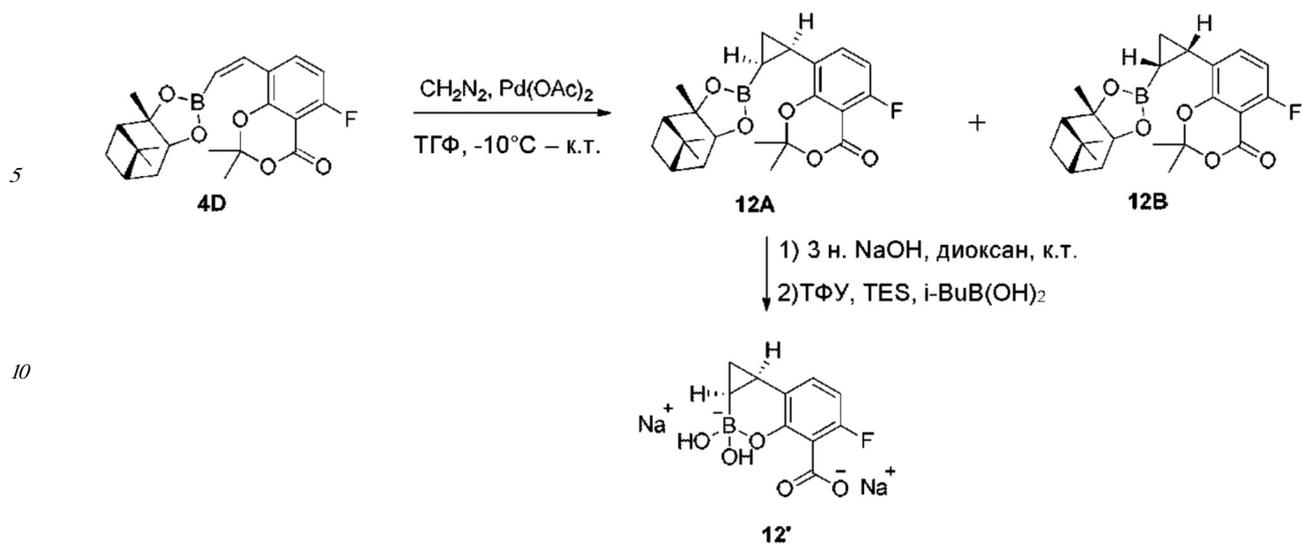
[0245] К раствору соединения 11В (1 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и CH₂ICl (2,07 г, 11,8 ммоль, 5,1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (1,8 мл, 4,6 ммоль, 2,0 экв.) при -78°C. После 2 часов при -78°C реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (4 мл) и подвергали экстракции посредством ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = от 100:0 до 10:1) с получением соединения 11С (380 мг, 37%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 441.

Стадия 4: Синтез соединения 11'

[0246] К раствору соединения 11С (190 мг, 0,432 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (3 мл) добавляли 3 н. NaOH (3 мл) при комнатной температуре. Через два часа к полученной смеси добавляли TES (2 мл), ТФУ (5 мл) и i-BuB(OH)₂ (88 мг, 0,86 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Смесь концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в смеси MeCN/вода и рН доводили до 12 с помощью 3 н. NaOH. Полученный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18, нейтральные условия) с получением соединения 11', представляющего собой динатриевую соль (40 мг, 37%), в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,19 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 0,68 (t, 2H), 0,56 (t, 2H), 0,45 (s, 2H). ИЭР-МС: [M+H]⁺: 249.

ПРИМЕР 12

Динатриевая соль (1aS,7bR)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 12')



Стадия 1: Синтез соединения 12А и соединения 12В

[0247] К раствору соединения 4D (2,0 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (56 мг, 0,25 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли диазометан (200 мл, свежеприготовленный, примерно 0,2 М в простом эфире, 10 экв.) при -20°C в течение 2 часов. Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов, после чего концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc = от 3/1 до 1/1) с получением смеси соединений 12А и 12В (1,96 г, 99%) в виде желтого масла. Два изомера дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% НСООН) с получением соединения 12А (650 мг, 31%) и соединения 12В (750 мг, 36%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0248] ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) для соединения 12А: δ 7,37-7,33 (m, 1H), 6,73 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4,02 (dd, J=1,6, 1,6 Гц, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,87 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,17-1,13 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,69 (s, 3H), 0,56-0,53 (m, 1H), 0,52-0,49 (m, 1H). ИЭР-МС: [M+H]⁺: 415.

[0249] ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) для соединения 12В: δ 7,32-7,25 (m, 1H), 6,72 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=1,6, 1,6 Гц, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,75 (s, 8H), 1,62 (d, J=1,2 Гц, 1H), 1,21-1,19 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,72 (s, 3H), 0,53-0,47 (m, 2H). ИЭР-МС: [M+H]⁺: 415.

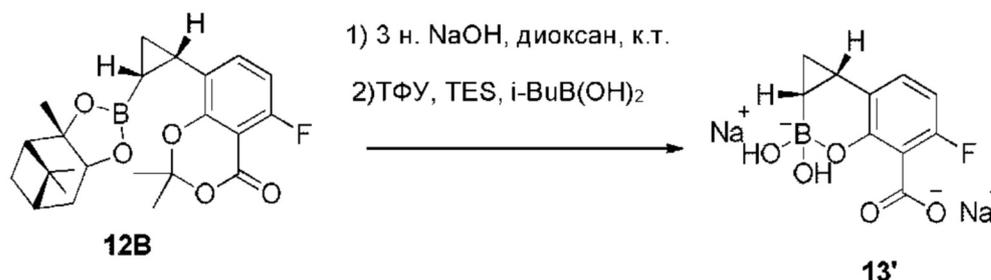
Стадия 2: Синтез соединения 12'

[0250] Смесь соединения 12А (650 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) и 3 н. NaOH (1,05 мл, 2 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли TES (1 мл), ТФУ (5 мл) и i-BuAl(OH)₂ (320 мг, 3,14 ммоль, 2 экв.). Полученный желтый прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, после чего концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в смеси вода/MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% ТФУ) с получением свободной кислоты соединения 12 (132 мг) в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. Указанное твердое вещество

растворяли в смеси MeCN/вода и pH довели до 9,5 с помощью 1 н. NaOH (1,02 мл). После лиофилизации неочищенную натриевую соль растворяли в 2,0 мл воды и медленно добавляли ацетон (50 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали ацетоном с получением соединения 12', представляющего собой динатриевую соль (146 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ 6,87 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,14 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (D_2O), 300 МГц): δ -124,9. ИЭР-МС: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 205.

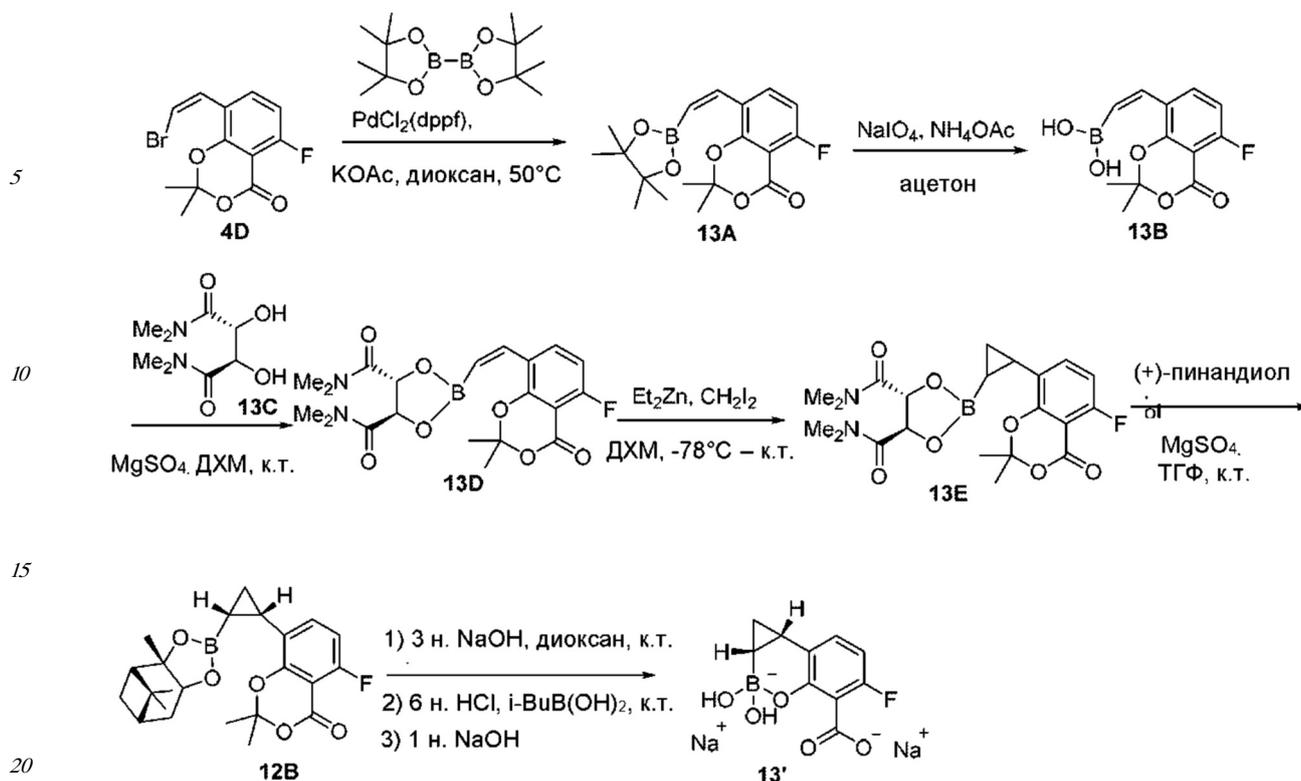
ПРИМЕР 13

Динатриевая соль (1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 13')



[0251] Смесь соединения 12B (750 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) и 3 н. NaOH (1,2 мл, 2 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли TES (1 мл), ТФУ (5 мл) и i-BuB(OH)₂ (369 мг, 3,6 ммоль, 2 экв.). Полученный желтый прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, после чего концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в смеси вода/MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (С 18, ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% ТФУ) с получением свободной кислоты соединения 13 (160 мг) в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. Указанное твердое вещество растворяли в смеси MeCN/вода и pH довели до 9,5 с помощью 1 н. NaOH (1,38 мл). После лиофилизации неочищенную натриевую соль растворяли в 2,0 мл воды и медленно добавляли ацетон (50 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали ацетоном с получением соединения 13', представляющего собой динатриевую соль (145 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ 6,87 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,14 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ -124,9. ИЭР-МС: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 205.

[0252] В качестве альтернативы соединение 13' может быть синтезировано с применением метода энантиоселективного циклопропанирования, представленного на следующей схеме:



Стадия 1: Синтез соединения 13А

[0253] Промежуточное соединение 13А получали из соединения 4D с применением способа, описанного на стадии 1 примера 9.

Стадия 2: Синтез соединения 13В

25 [0254] К раствору соединения 13А (23,5 г, 67,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (675 мл) и воде (41 мл) добавляли водный раствор ацетата аммония (304 мл, 1М в воде, 4,5 экв.), а затем периодат натрия (43,4 г, 203 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали при указанной температуре до тех пор, пока ЯМР и ЖХМС не свидетельствовали об исчезновении соединения 13А (обычно это
30 занимает 24 часа). Реакционную смесь фильтровали с применением целита и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали до примерно 250 мл и подвергали экстракции дихлор метаном (300 мл) и этилацетатом (300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, после чего концентрировали при пониженном давлении.

35 Неочищенное соединение 13В (12,0 г) получали в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. ИЭР-МС: [M+H]⁺: 267.

Стадия 3: Синтез соединения 13D

40 [0255] К раствору неочищенного соединения 13В (12,0 г, ~ 45 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (150 мл) добавляли соединение 13С (11,0 г, 54 ммоль, 1,2 экв.) и MgSO₄ (12 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, после чего фильтровали в атмосфере азота. К фильтрату добавляли еще соединение 13С (4,6 г, 23 ммоль, 0,5 экв.). Полученный раствор соединения 13D применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: [M-S4+H]⁺: 267.

Стадия 4: Синтез соединения 13Е

[0256] Раствор диэтилцинка (360 мл, 1,0 М раствор в гексанах, 8,0 экв.) добавляли в дихлорметан (600 мл) при -78°C, после чего по каплям добавляли диiodметан (44 мл,

12 экв.). Полученную белую смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, после чего добавляли раствор соединения 13D (~ 45 ммоль, раствор в дихлорметане с предыдущей стадии, предварительно охлажденный до -78°C) с помощью канюли в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов и медленно нагревали до комнатной температуры в течение периода 4 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным хлоридом аммония (~ 1 л) и подвергали экстракции дихлорметаном (500 мл) и этилацетатом (500 мл). После сушки над Na_2SO_4 органический слой концентрировали с получением неочищенного соединения 13E в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. ИЭР-МС: $[\text{M}-\text{S}_4+\text{H}]^+$: 281.

Стадия 5: Синтез соединения 12В

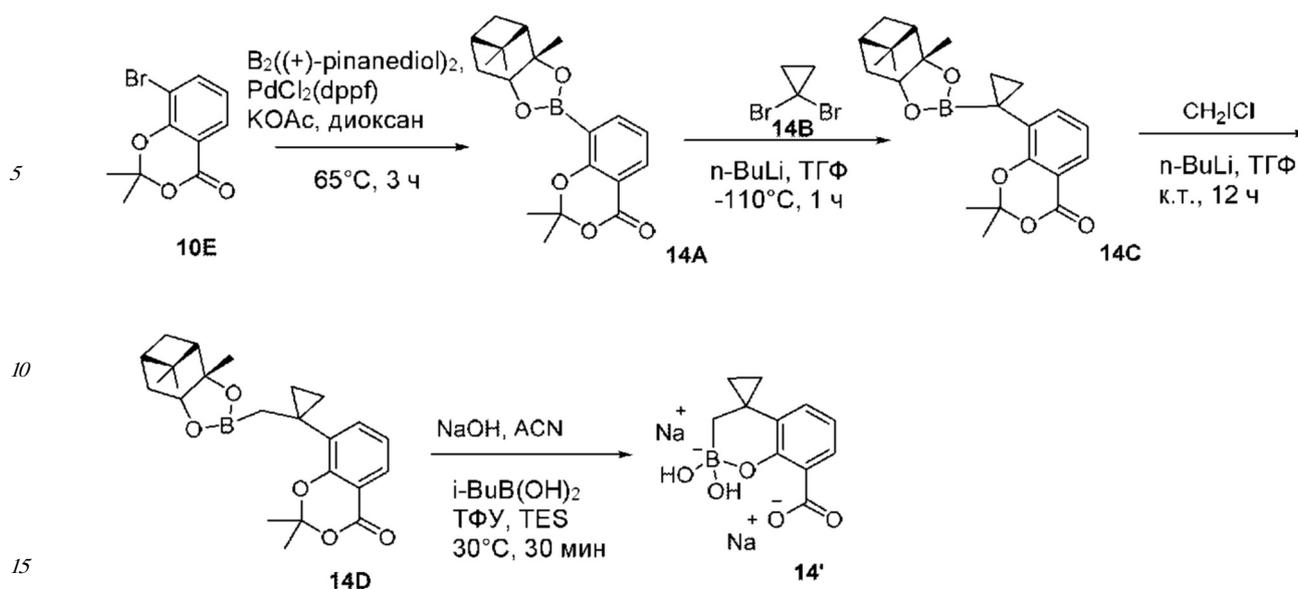
[0257] К раствору неочищенного соединения 13E (~ 45 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (~ 150 мл) добавляли (+)-пинандиол (23,0 г, 135 ммоль, 3,0 экв.) и MgSO_4 (20 г). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, после чего фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны/ EtOAc = от 5/1 до 3/1) с получением соединения 12В (12,1 г, чистота ~ 90% и д. изб. ~ 93%) в виде желтого твердого вещества. Полученный продукт дополнительно очищали с помощью перекристаллизации в 10% растворе этилацетата в гексанах с получением 6,8 г чистого соединения 12В (чистота > 99% и д. изб. > 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) для соединения 12В: δ 7,32-7,25 (m, 1H), 6,72 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,00 (dd, $J=1,6, 1,6$ Гц, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,75 (s, 8H), 1,62 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 1,21-1,19 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,72 (s, 3H), 0,53-0,47 (m, 2H).

Стадия 6: Синтез соединения 13'

[0258] Смесь соединения 12В (830 мг, 2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (8 мл) и 3 н. NaOH (4 мл, 6 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после которых ЖХМС свидетельствовала об исчезновении исходного вещества. pH реакционной смеси довели до 2 с помощью 6 н. HCl и последовательно добавляли $i\text{-BuV}(\text{OH})_2$ (815 мг, 8 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем сразу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C_{18} , ацетонитрил и вода в качестве подвижных фаз, 0,1% HCOOH) с получением свободной кислоты соединения 13 (310 мг) в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. Указанное твердое вещество растворяли в смеси MeCN /вода и pH довели до 9,5 с помощью 1 н. NaOH . После лиофилизации неочищенную натриевую соль растворяли в 0,5 мл воды и медленно добавляли ацетон (25 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали ацетоном с получением соединения 13' (146 мг) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ 6,87 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,14 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ -124,9. ИЭР-МС: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 205.

ПРИМЕР 14

Динатриевая соль 4,4-дигидроксиспиро[5-окса-4-борануидабицикло[4.4.0]дека-1(6),7,9-триен-2,1'-циклопропан]-7-карбоновой кислоты (соединение 14')



Стадия 1: Синтез соединения 14А

[0259] К раствору соединения 10E (10 г, 35,46 ммоль, 1,0 экв.), бис[(+)-пинандиолато] дибора (15,2 г, 42,55 ммоль, 1,2 экв.) и PdCl₂(dppf) (2,9 г, 3,546 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (250 мл) добавляли KOAc (7,0 г, 71 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 100:1-10:1) с получением соединения 14А (2,9 г, 21%).

Стадия 2: Синтез соединения 14С

[0260] Раствор соединения 14В (2,8 г, 14,04 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (25 мл) охлаждали до -110°C, после чего медленно добавляли n-BuLi (4,2 мл, 10,53 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при -110°C в течение 30 мин. Затем добавляли раствор соединения 14А (2,5 г, 7,02 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (25 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере азота. После завершения реакции смесь вливали в вод. NH₄Cl, и подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 5:1-10:1) с получением соединения 14С (880 мг, 35%).

Стадия 3: Синтез соединения 14D

[0261] К раствору соединения 14С (880 мг, 2,22 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли CH₂I₂ (2,0 г, 11,11 ммоль, 5,0 экв.) и полученную смесь охлаждали до -78°C. К раствору медленно добавляли n-BuLi (2,7 мл, 6,66 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции смесь вливали в вод. NH₄Cl и подвергали экстракции посредством ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 5:1-10:1) с получением соединения 14D (110 мг, 25%).

Стадия 4: Синтез соединения 14'

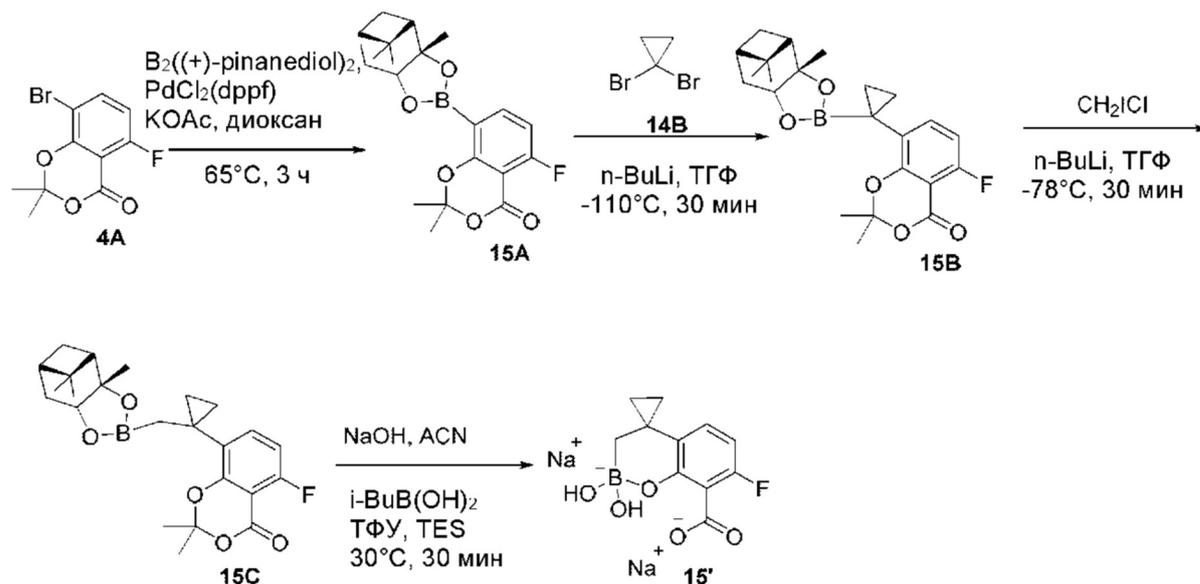
[0262] К смеси соединения 14D (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O/CH₃CN (0,5 мл/3 мл) добавляли 2 н. NaOH (0,24 мл, 0,48 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли ТФУ/ТЭС

(4 мл/1 мл) и *i*-BuB(OH)₂ (48,9 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. pH раствора довели до ~10 с помощью 1 н. NaOH. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 14' (4 мг, 15%).

ЖХМС: 260 [M+ACN+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,63 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,41-6,24 (m, 1H), 0,85-0,76 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 2H), 0,56-0,51 (m, 2H).

ПРИМЕР 15

Динатриевая соль 8-фтор-4,4-дигидрокиспиро[5-окса-4-борануидабицикло[4.4.0]дека-1(6),7,9-триен-2,1'-циклопропан]-7-карбоновой кислоты (соединение 15')



Стадия 1: Синтез соединения 15А

[0263] Смесь соединения 4А (7,0 г, 25,44 ммоль, 1,0 экв.), бис[(+)-пинандиолато]дибора (10,9 г, 30,52 ммоль, 1,2 экв.) и PdCl₂(dppf) (2,08 г, 2,544 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (5,0 г, 50,88 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (200 мл) перемешивали при 65°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 100:1-10:1) с получением соединения 15А (3,0 г, 31%).

Стадия 2: Синтез соединения 15В

[0264] К раствору соединения 15А (3,19 г, 16,02 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (25 мл) при -110°C медленно добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 4,8 мл, 12,01 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при -110°C в течение 30 мин. Затем добавляли раствор соединения 14В (3,0 г, 8,01 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (25 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере азота. После завершения реакции смесь вливали в вод. NH₄Cl, и подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 15В (1,0 г, 30%).

Стадия 3: Синтез соединения 15С

[0265] К раствору соединения 15В (800 мг, 1,93 ммоль, 1,0 экв.) и CH₂ICl (1,73 г, 9,65 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ (15 мл) при -78°C медленно добавляли *n*-BuLi (2,3 мл, 5,79 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь вливали в вод. NH₄Cl и подвергали экстракции посредством ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 15С (100

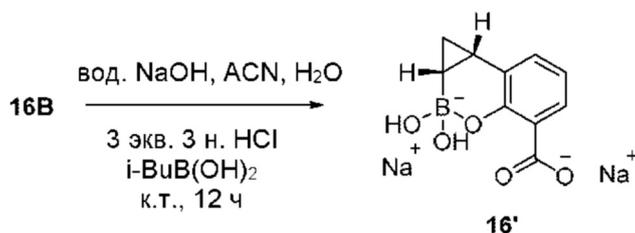
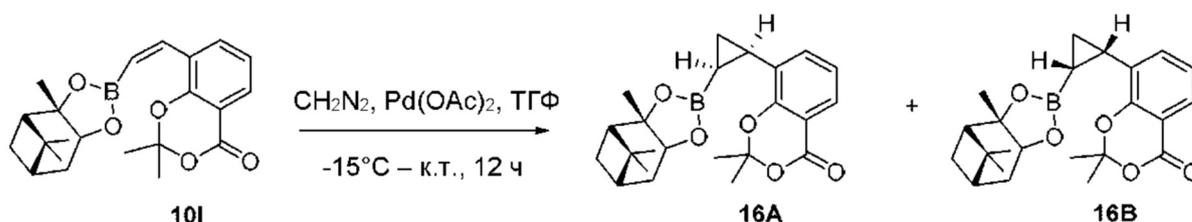
мг, 12%).

Стадия 4: Синтез соединения 15'

[0266] К смеси соединения 15С (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O/CH₃CN (0,5 мл/3 мл) добавляли 2 н. NaOH (0,23 мл, 0,46 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли ТФУ/ТЭС (4 мл/1 мл) и *i*-BuV(OH)₂ (46,8 мг, 0,46 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. К смеси добавляли 1 н. NaOH для доведения рН указанной смеси до ~10 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 15' (6 мг, 11%). ЖХМС: 278 [M+ACN+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,75 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J=1,6 Гц, 1H), 0,75-0,79 (m, 2H), 0,64-0,69 (m, 2H), 0,61-0,55 (m, 2H).

ПРИМЕР 16

Динатриевая соль (1aR,7bS)-2,2-дигидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 16')



Стадия 1: Синтез соединений 16А и 16В

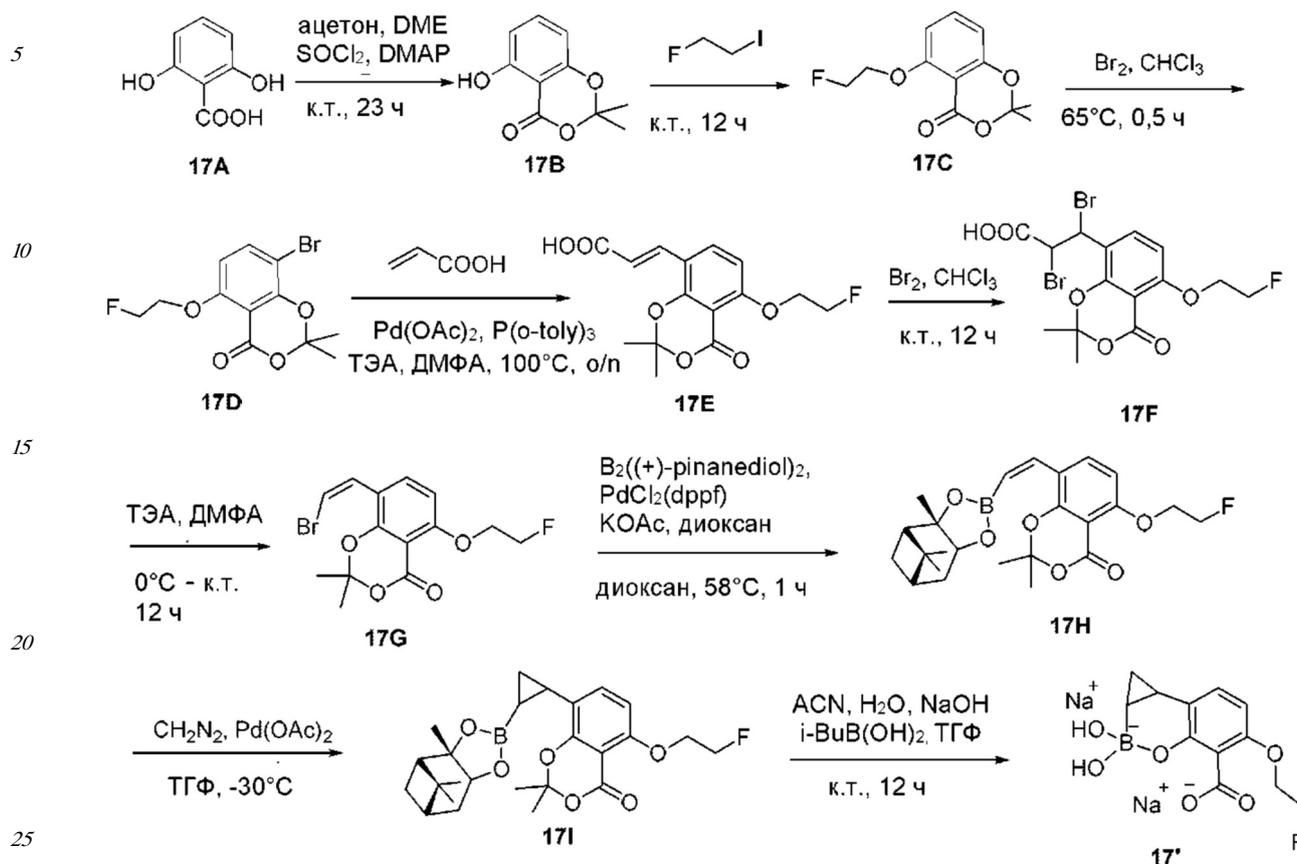
[0267] К смеси соединения 10I (2,9 г, 7,59 ммоль, 1,0 экв.) и Re(OAc)₂ (85 мг, 0,37 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (50 мл) при -15°C по каплям добавляли diazometan (200 мл). После добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 16А (860 мг, 28%) и соединения 16В (950 мг, 31%).

Стадия 2: Синтез соединения 16

[0268] К раствору соединения 16В (950 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в ACN/H₂O (6 мл/6 мл) добавляли 0,5 н. NaOH для доведения рН до 12. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли *i*-BuV(OH)₂ (480 мг, 4,6 ммоль, 2,0 экв.) и рН доводили до ~2 с применением 3 н. HCl. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением свободной кислоты, которую растворяли в смеси ACN/вода. рН раствора доводили до 9 с применением 0,5 н. NaOH. К смеси добавляли смесь ацетон/вода (50 мл/2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением соединения 16' (344 мг, 63%). ЖХМС: 246 [M+ACN+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,23 (d, J=8 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 0,86-0,78 (m, 1H), 0,41-0,36 (m, 1H), 0,34-0,28 (m, 1H).

ПРИМЕР 17

Динариевая соль 5-(2-фторэтокси)-2,2-дигидрокси-1а,7b-дигидро-1Н-циклопропа [с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 17')



Стадия 1: Синтез соединения 17B

[0269] К смеси соединения 17A (8,0 г, 51,9 ммоль, 1,0 экв.), ацетона (4,9 мл, 67,47 ммоль, 1,3 экв.) и DMAP (316 мг, 2,595 ммоль, 0,05 экв.) в DME (30 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (4,85 мл, 67,47 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч в атмосфере азота. Затем смесь гасили посредством вод. NaHCO₃ и подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 30:1) с получением соединения 17B (7,1 г, 70%).

Стадия 2: Синтез соединения 17C

[0270] Смесь соединения 17B (3,1 г, 15,97 ммоль, 1,0 экв.), 2-фтор-1-иодэтана (2,69 г, 15,5 ммоль, 1,5 экв.) и K₂CO₃ (4,27 г, 31 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере азота. Затем добавляли воду и подвергали экстракции смесью 2:1 ПЭ:ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения 17C (3,9 г, 100%).

Стадия 3: Синтез соединения 17D

[0271] К раствору соединения 17C (3,9 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl₃ (20 мл) добавляли бром (0,92 мл, 17,9 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 5:1) с получением соединения 17D (4,6 г, 89%).

Стадия 4: Синтез соединения 17E

[0272] Раствор соединения 17D (4,1 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.), акриловую кислоту (1,68 г, 23,3 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (285 мг, 1,16 ммоль, 0,1 экв.), P(O-toly)₃ (532 мг, 1,75 ммоль, 0,15 экв.) и триэтиламин (4,87 мл, 3,49 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат промывали смесью ДХМ/MeOH (10:1), рН доводили до 4-5 с применением 0,2 н. HCl. Смесь фильтровали для сбора твердого вещества, которое сушили с получением соединения 17E (3,1 г, 77%).

Стадия 5: Синтез соединения 17F

[0273] К раствору соединения 17E (3,0 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (30 мл) добавляли бром (0,54 мл, 10,6 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения 17F (5,0 г).

Стадия 6: Синтез соединения 17G

[0274] К раствору соединения 17F (5,0 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (40 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,7 мл, 19,4 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли воду и полученную смесь подвергали экстракции смесью 1:1 ПЭ:ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 30:1-7:1) с получением соединения 17G (2,36 г, 64%).

Стадия 7: Синтез соединения 17H

[0275] Смесь соединения 17G (2,46 г, 7,15 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (30 мл) дегазировали посредством N₂. Затем к смеси добавляли бис[(+)-пинандиолато]дибор (3,0 г, 8,58 ммоль, 1,2 экв.), PdCl₂(dppf) (583 мг, 0,715 ммоль, 1,0 экв.) и ацетат калия (2,1 г, 2,14 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 58°C в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 17H (370 мг, 12%).

Стадия 8: Синтез соединения 17I

[0276] К раствору соединения 17H (370 мг, 0,833 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (2 мл) при -30°C добавляли diazometan (10 мл, 3,332 ммоль, 4,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (10,2 мг, 0,042 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 1:1) с получением соединения 17I (340 мг, 89%).

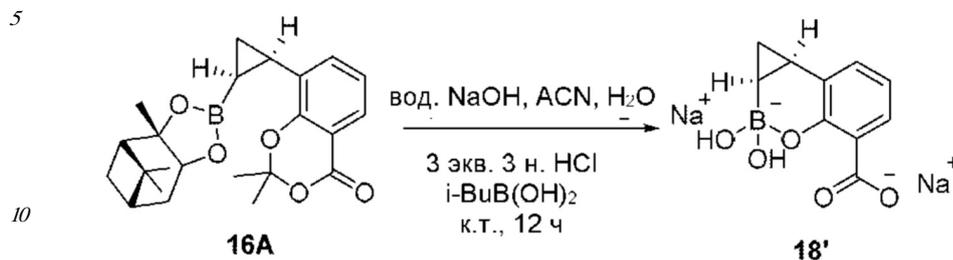
Стадия 9: Синтез соединения 17'

[0277] К раствору соединения 17I (340 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в ACN/H₂O (1,5 мл /1,5 мл) добавляли 2 н. NaOH (0,74 мл, 1,48 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К смеси добавляли i-BuV(OH)₂ (151 мг, 1,48 ммоль, 2,0 экв.) и ACN/ТГФ (2 мл/2 мл). рН раствора доводили до 2~3 (3 н. HCl) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме, рН доводили до ~10 (1 н. NaOH). Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением соединения 17' (94 мг, 47%). ЖХМС: 267 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,35 (d, J=8 Гц, 1H), 4,75-4,55

(m, 2H), 4,22-4,13 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 1H), 0,37-0,28 (m, 2H).

ПРИМЕР 18

Динатриевая соль (1a*S*,7b*R*)-2,2-дигидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 18')



[0278] К раствору соединения 16A (860 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в ACN/H₂O (6 мл/6 мл) добавляли 0,5 н. NaOH для доведения pH до 12. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли i-BuB(OH)₂ (480 мг, 4,6

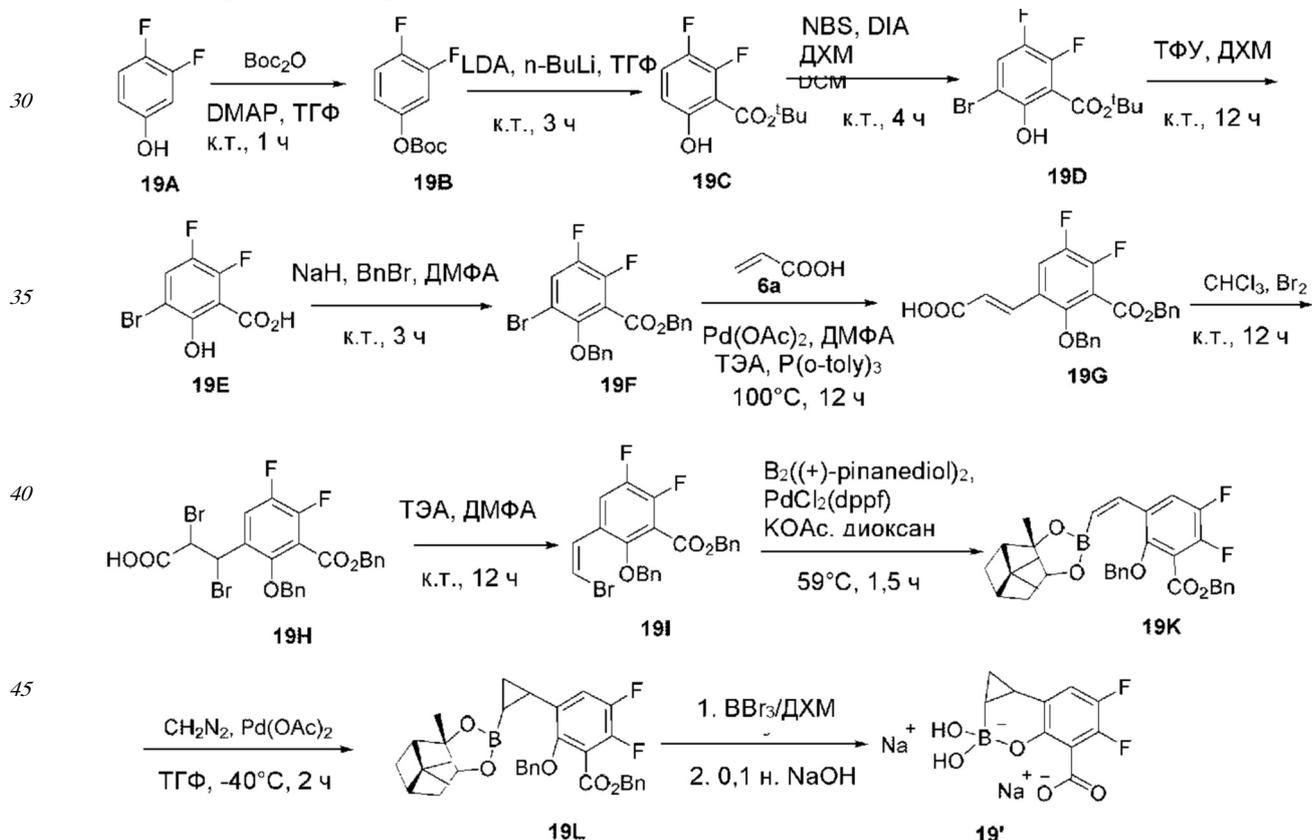
15 моль, 2,2 экв.). С применением 3,0 н. HCl pH раствора довели до ~2, указанный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением свободной кислоты. Указанную кислоту растворяли в смеси ACN/вода и к полученному раствору добавляли 0,5 н. NaOH для доведения pH до 9. К смеси добавляли смесь

20 ацетон/H₂O (50 мл/2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Твердое вещество собирали и сушили с получением соединения 18' (340 мг, 69%). ЖХМС: 246 [M+ACN+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,22 (d, J=8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 0,86-0,79 (m, 1H), 0,42-0,35 (m, 1H), 0,33-0,26 (m, 1H).

ПРИМЕР 19

Динатриевая соль 5,6-дифтор-2,2-дигидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 19')



Стадия 1: Синтез соединения 19В

[0279] К смеси соединения 19А (20 г, 154 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли Wos_2O (40,2 г, 185 ммоль, 1,2 экв.) и DMAP (940 мг, 7,69 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 1:0-10:1) с получением соединения 19В (28 г, 79%).

Стадия 2: Синтез соединения 19С

[0280] К смеси соединения 19В (8,4 г, 36,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли LDA, полученный из диизопропиламина (4,1 г, 40 ммоль, 1,1 экв.) и *n*-BuLi (2,5 М, 17,5 мл, 44 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота и гасили посредством вод. NH_4Cl , подвергали экстракции посредством ЭА, разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 100:0-100:1) с получением соединения 19С (5,3 г, 63%).

Стадия 3: Синтез соединения 19D

[0281] К раствору соединения 19С (5,3 г, 23 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли NBS (4,3 г, 24 ммоль, 1,05 экв.) и диизопропиламин (460 мг, 4,6 ммоль, 0,2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением соединения 19D (5,0 г, 71%).

Стадия 4: Синтез соединения 19Е

[0282] К раствору соединения 19D (4,0 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с получением соединения 19Е (745 мг, 23%).

Стадия 5: Синтез соединения 19F

[0283] К раствору соединения 19Е (200 мг, 0,79 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (133 мг, 60%, 1,98 ммоль, 2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем добавляли бензилбромид (299 мг, 1,75 ммоль, 2,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и гасили раствором хлорида аммония (1 мл). Смесь подвергали экстракции посредством 1:1 ПЭ:ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения 19F (100 мг, 29%).

Стадия 6: Синтез соединения 19G

[0284] К раствору соединения 19F (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (4 мл) добавляли акриловую кислоту (0,19 мл, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (34,7 мг, 0,142 ммоль, 0,1 экв.), $\text{P}(\text{O-toly})_3$ (65 мг, 0,21 ммоль, 0,15 экв.) и триэтиламин (0,59 мл, 4,26 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и подвергали экстракции посредством ЭА. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением соединения 19G (369 мг, 75%).

Стадия 7: Синтез соединения 19H

[0285] К смеси соединения 19G (2,33 г, 5,49 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (20 мл) при 0°C добавляли бром (0,31 мл, 6,04 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и концентрировали с получением

неочищенного соединения 19H (2,33 г, 73%).

Стадия 8: Синтез соединения 19I

[0286] К раствору соединения 19H (2,33 г, 5,49 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1,11 г, 11,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 3:1) с получением соединения 19I (1,73 г, 94%).

Стадия 9: Синтез соединения 19J

[0287] К смеси соединения 19I (1,68 г, 3,67 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли бис[(+)-пинандиолато]дибор (1,57 г, 4,4 ммоль, 1,2 экв.), PdCl₂(dppf) (299 мг, 0,37 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (1,08 г, 11 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 59°C в течение 1,5 ч, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения 19J (408 мг, 22%).

Стадия 10: Синтез соединения 19K

[0288] К раствору соединения 19J (408 мг, 0,731 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (9 мг, 0,036 ммоль, 0,05 экв.) в сухом ТГФ (2 мл) при -40°C добавляли diazometan (20 мл, 2,92 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали при -40°C в течение 2 ч, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением соединения 19K (379 мг, 90%).

Стадия 11: Синтез соединения 19'

[0289] К раствору соединения 19K (375 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор трибромборана в ДХМ (1 М, 6,6 мл, 6,6 ммоль, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали, растворяли в ацетонитриле и воде (1 мл/1 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением свободной кислоты (28,7 мг), которую обрабатывали посредством 0,1 н. NaOH (2,0 экв.) в MeCN/H₂O при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь снова очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 19' (28,2 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: 282 [M+MeCN+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,05-6,93 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 1H), 0,48-0,31 (m, 2H).

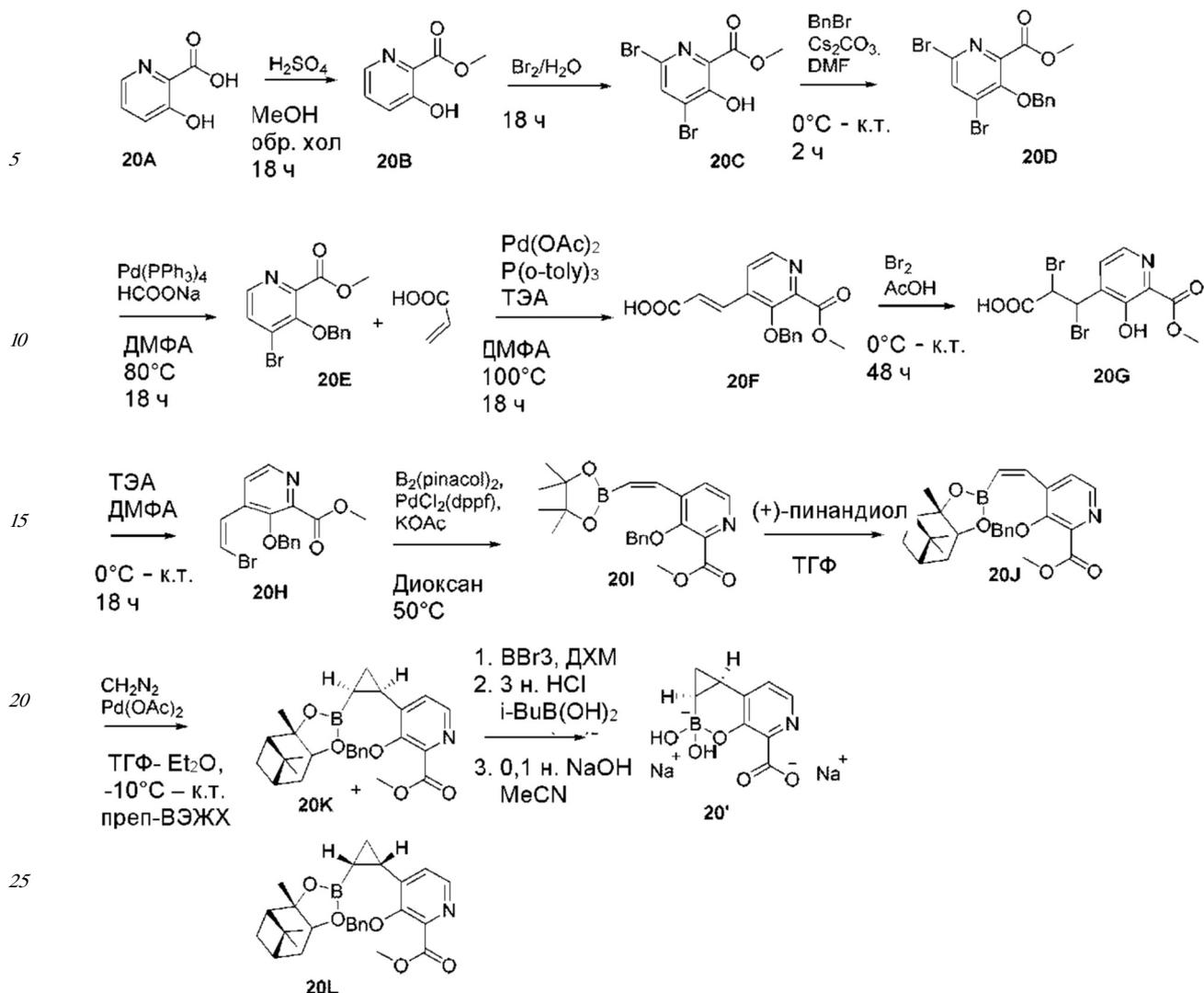
ПРИМЕР 20

Динариевая соль (1aS,7bR)-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[6,7] оксаборинино[2,3-c]пиридин-4-карбоновой кислоты (соединение 20')

35
VnBr
Cs₂CO₃
ДМФА

40

45



Стадия 1: Синтез соединения 20B

30 [0290] К раствору соединения 20A (100,0 г, 0,719 моль, 1,0 экв.) в метаноле (1,5 л) добавляли конц. серную кислоту (120 мл, 2,157 моль, 3,0 экв.) и полученную реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником (83°C) в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток разбавляли водой (1,5 л) и pH доводили до 8,5 с помощью твердого K_2CO_3 , после чего подвергали экстракции посредством

35 ДХМ (3×1 л). Органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 20B (94 г, 85%) в виде слегка голубоватого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,61 (s, 1H), 8,28 (dd, J=4,1, 1,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез соединения 20C

40 [0291] К раствору соединения 20B (114 г, 0,745 моль, 1,0 экв.) в воде (8 л) при 10°C добавляли бром (114,6 мл, 2,235 моль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подвергали экстракции посредством ДХМ (2×8 л). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения 20C

45 (186 г, 81%) в виде слегка желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез соединения 20D

[0292] К раствору соединения 20C (186 г, 0,631 моль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (514,3 г, 1,578 моль, 2,5 экв.) в ДМФА (2 л) при 0°C добавляли бензилбромид (89,1 мл, 0,757 моль, 1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = 20:1) с получением соединения 20D (199 г, 83%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,52-7,50 (d, J=6,1 Гц, 2H), 7,43-7,37 (d, J=7,2 Гц, 3H), 5,13 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез соединения 20E

[0293] Раствор соединения 20D (199 г, 0,499 моль, 1,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (28,8 г, 0,025 моль, 0,05 экв.) и формиата натрия (37,3 г, 0,549 моль, 1,1 экв.) в ДМФА (2 л) в атмосфере азота нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. После фильтрования через слой целита фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с применением MeOH/ДХМ/ЭА/ПЭ (1:3:3:3, 2×2 л), маточную жидкость концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = 10:1) с получением соединения 20E (78 г, 49%) в виде слегка желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25-8,20 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 3,0 Гц, 1H), 5,16-4,99 (m, 2H), 3,89-3,88 (m, 3,0 Гц, 3H).

Стадия 5: Синтез соединения 20F

[0294] К раствору соединения 20E (78 г, 0,243 моль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (800 мл) добавляли соединение акриловую кислоту (26,3 г, 0,364 моль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (3,27 г, 14,6 ммоль, 0,04 экв.), P(o-tolyl)₃ (4,44 г, 29,2 ммоль, 0,08 экв.) и триэтиламин (152 мл, 1,09 моль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь в атмосфере N₂ перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество промывали смесью 3:3:1 ПЭ:ЭА:MeOH (2x) и фильтровали. Твердое вещество сушили с получением соединения 20F (60,2 г, 79%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,96 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 5H), 6,77 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Стадия 6: Синтез соединения 20G

[0295] К раствору соединения 20F (60,2 г, 0,192 моль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (1,0 л) при 5°C добавляли бром (19,7 мл, 0,384 моль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух суток. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 20G (87 г), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7: Синтез соединения 20H

[0296] К раствору неочищенного соединения 20G (87 г, 0,184 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1,0 л) при 0°C добавляли триэтиламин (76,8 мл, 0,552 моль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Затем смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = 30:1-15:1-7:1) с получением соединения

20H (13,2 г, 19% за две стадии) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 8: Синтез соединения 20I

[0297] Смесь бромида 20H (14,8 г, 42,6 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (16,3 г, 64 ммоль, 1,5 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (5,2 г, 6,4 ммоль, 0,15 экв.), ацетата калия (8,4 г, 85,0 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (150 мл) дегазировали и наполняли азотом три раза и нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат:гексан = от 1:2 до 2:1 и ДХМ:MeOH, 10:1) с получением сложного эфира бороновой кислоты 20I (14,6 г, 87%) в виде коричневого масла.

Стадия 9: Синтез соединения 20J

[0298] Смесь соединения 20I (4,75 г, 12,0 ммоль, 1,0 экв.) и (+)-пинандиола (4,08 г, 24,0 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат : гексан = от 1:3 до 1:2) с получением соединения 20J (4,0 г, 75%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 10: Синтез соединений 20K и 20L

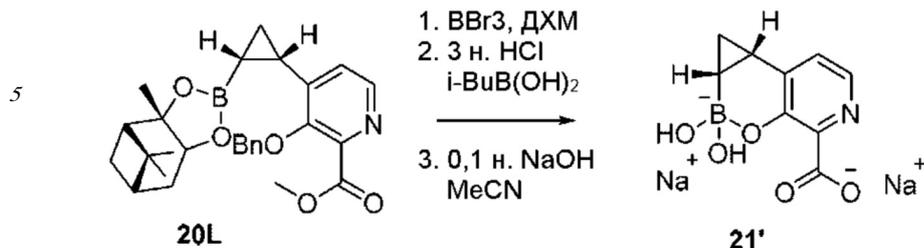
[0299] К смеси соединения 20J (4,0 г, 8,95 ммоль, 1,0 экв.) и ацетата палладия (60 мг, 0,268 ммоль, 0,03 экв.) в ТГФ (50 мл) при -10°C (на бане с ледяной водой и солью) по каплям добавляли раствор диазометана (0,30 М в простом эфире, 150 мл, 45 ммоль, 5,0 экв.) в течение 30 мин. Коричневый прозрачный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали посредством ДХМ. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат : гексан = от 1:3 до 1:2) с получением циклопропаннелированной (суслоргоannulated) изомерной смеси (3,37 г, 82%) в виде желтого масла. Часть смеси диастереоизомеров очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, 250×21 мм, 0,1% раствор муравьиной кислоты как в ацетонитриле, так и в воде) с получением изомера 20K и чистого изомера 20L.

Стадия 11: Синтез соединения 20'

[0300] К раствору соединения 20K (150 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (6 мл) при -78°C добавляли трибромид бора (0,08 мл, 0,84 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением твердого остатка, который растворяли в ацетонитриле (5 мл). К полученному раствору при комнатной температуре добавляли 3 н. HCl (1,5 мл) и изобутилбороновую кислоту (114 мг, 1,12 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, 250×21 мм, 0,1% раствор муравьиной кислоты как в ацетонитриле, так и в воде) с получением свободной кислоты соединения 20 (34 мг, 94%). Кислотный продукт (34 мг, 0,16 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (1:2, 5 мл) обрабатывали посредством 0,1 н. NaOH (3,5 мл), перемешивали в течение 4 ч и лиофилизировали с получением натриевой соли соединения 20' (50,6 мг) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: 206 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 7,54 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J=5,4 Гц, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 0,96-0,87 (m, 1H), 0,45-0,28 (m, 2H).

ПРИМЕР 21

Динатриевая соль (1aR,7bS)-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[6,7]оксаборино[2,3-с]пиридин-4-карбоновой кислоты (соединение 21')



10 [0301] К раствору соединения 20L (420 мг, 0,91 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при -78°C добавляли трибромид бора (0,264 мл, 2,74 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в ацетонитриле (10 мл). К полученному раствору при комнатной температуре добавляли

15 3 н. HCl (3 мл) и изобутилбороновую кислоту (200 мг, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали, растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали с получением неочищенного продукта в виде желто-коричневого твердого вещества. Указанный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, 250×21 мм, 0,1% раствор муравьиной кислоты как в ацетонитриле, так и в воде) с получением свободной кислоты

20 соединения 21 (175 мг, 94%). Кислотный продукт (175 мг, 0,85 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (1:2, 15 мл) обрабатывали посредством 1 н. NaOH (0,85 мл), перемешивали в течение 2 ч и лиофилизировали с получением неочищенной натриевой соли в виде светло-желтого твердого вещества. Указанное желтое твердое вещество

25 растворяли в воде (2,2 мл). К полученному раствору добавляли ацетон (20 мл). Ацетоновый раствор декантировали и твердое вещество промывали ацетоном (3×). Процесс промывания водой/ацетоном повторяли с получением чистого продукта, представлявшего собой натриевую соль соединения 21' (150 мг, 78%), после сушки под вакуумом. ЖХМС: 206 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 7,46 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 1H), 0,36-0,18 (m, 2H).

30

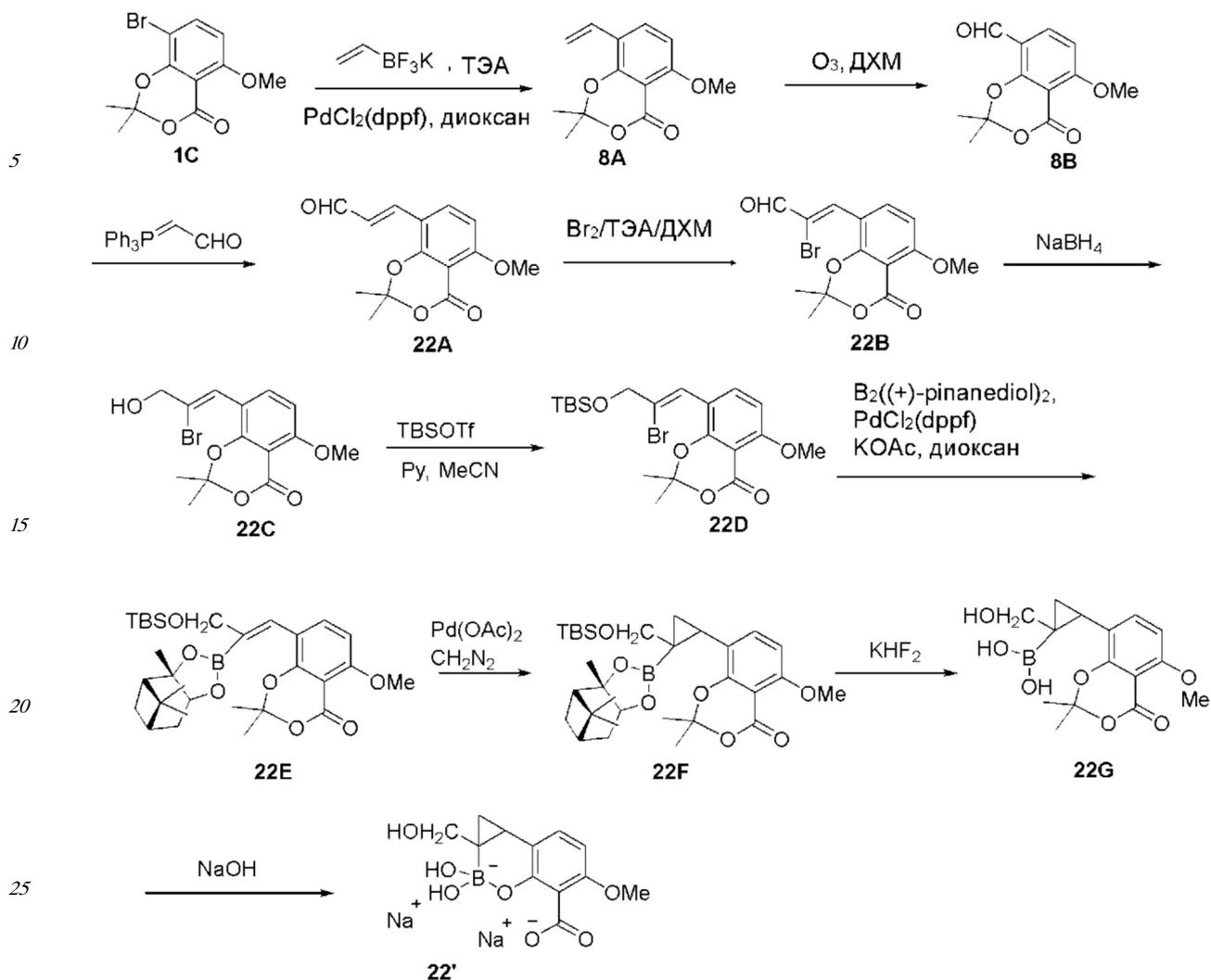
ПРИМЕР 22

Динатриевая соль 2,2-дигидрокси-1a-(гидроксиметил)-5-метокси-1,7b-дигидроциклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоновой кислоты (соединение 22')

35

40

45



Стадия 1: Синтез соединения 8А

[0302] Смесь соединения 1С (60,0 г, 0,210 моль, 1,0 экв.), винилтрифторбората калия (42,2 г, 0,315 моль, 1,5 экв.), PdCl₂(dppf) (17,0 г, 0,021 моль, 0,1 экв.) и триэтиламина (87,7 мл, 0,629 моль, 3,0 экв.) в диоксане (600 мл) в атмосфере азота нагревали до 95°C в течение ночи. ТСХ свидетельствовала о том, что соединения 1С не оставалось. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА/ДХМ = 2:1:1) с получением соединения 8А (43 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=17,6, 11,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,66 (d, J=17,7 Гц, 1H), 5,41-5,11 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,71 (d, J=8,9 Гц, 6H).

Стадия 2: Синтез соединения 8В

[0303] Раствор соединения 8А (23 г, 0,098 моль, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл) при -78°C барботировали озоном до тех пор, пока цвет указанного раствора не становился голубым. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. ТСХ свидетельствовала о том, что соединения 8А не оставалось. К реакционной смеси добавляли PPh₃ (15 г, 0,057 моль, 0,6 экв.), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА/ДХМ = 3:1:1) с получением

соединения 8В (15 г, 64%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,22 (s, 1H), 8,08 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,79 (s, 6H).

Стадия 3: Синтез соединения 22А

5 [0304] К раствору соединения 8В (15 г, 0,064 моль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (200 мл) добавляли 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетальдегид (35 г, 0,115 моль, 1,8 экв.) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ДХМ/MeOH = 100:1) с получением соединения 22А (6,0 г, 36%) в виде желтого
10 твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,73-9,61 (m, 1H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 6,78-6,62 (m, 2H), 4,09-3,96 (m, 3H), 1,86-1,72 (m, 6H).

Стадия 4: Синтез соединения 22В

15 [0305] К раствору соединения 22А (6,0 г, 0,023 моль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (120 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли бром (1,17 мл, 0,023 моль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли триэтиламин (3,8 мл, 0,027 моль, 1,2 экв.). Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии
20 на диоксиде кремния (ДХМ/MeOH = 300:1) с получением соединения 22В (6,2 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,34 (s, 1H), 8,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,79 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,77 (d, $J=16,3$ Гц, 6H).

Стадия 5: Синтез соединения 22С

25 [0306] К раствору соединения 22В (6,2 г, 0,018 моль, 1,0 экв.) в метаноле (60 мл) добавляли NaNH_4 (0,69 г, 0,018 моль, 1,0 экв.) при 0°C в атмосфере азота, полученную реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, после которых ТСХ свидетельствовала о том, что соединения 22В не оставалось. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-
30 хроматографии на диоксиде кремния (ДХМ/MeOH = 100:1) с получением соединения 22С (5,7 г, 92%) в виде белого твердого вещества, образующего пену. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,72 (d, $J=1,8$ Гц, 6H).

Стадия 6: Синтез соединения 22D

35 [0307] К раствору соединения 22С (4,5 г, 0,013 моль, 1,0 экв.) и пиридина (2,1 мл, 0,026 моль, 2,0 экв.) в ACN (45 мл) при 0°C добавляли TBSOTf (3,6 мл, 0,016 моль, 1,2 экв.) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ТСХ свидетельствовала о том, что соединения 22С не оставалось. Затем растворитель гасили насыщенным NaHCO_3 (20 мл) и подвергали
40 экстракции посредством ЭА (3×100 мл). Органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = 7:1) с получением соединения 22D (5,6 г, 93%) в виде твердого вещества белого цвета.
45 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,67 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,71 (s, 6H), 0,96 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

Стадия 7: Синтез соединения 22Е

[0308] Смесь соединения 22D (5,6 г, 0,012 моль, 1,0 экв.), бис[(+)-пинандиолато]дибора

(6,6 г, 0,018 моль, 1,5 экв.) и KOAc (3,6 г, 0,037 моль, 3,0 экв.) и PdCl₂(dppf) (1,0 г, 0,001 моль, 0,1 экв.) в сухом диоксане (60 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. ТСХ свидетельствовала о том, что соединения 22D не оставалось. Затем смесь фильтровали и фильтрат подвергали экстракции
 5 посредством ЭА (3×150 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (ПЭ/ЭА = 10:1) с получением соединения 22E (5,5 г, 81%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)
 10 δ 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,28 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,28 (dd, J=33,7, 22,5 Гц, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,16 (d, J=10,4 Гц, 1H), 0,94 (s, 15H), 0,11 (s, 6H).

Стадия 8: Синтез соединения 22F

[0309] К раствору соединения 22E (200 мг, 0,360 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (4 мг, 0,018 ммоль, 0,05 экв.) в сухом ТГФ (3 мл) при -20°C в атмосфере азота добавляли
 15 CH₂N₂ (0,277 М в простом эфире, 19,5 мл, 5,4 ммоль, 15 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали
 20 с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА = 3,5:1) с получением соединения 22F (90 мг, 43,9%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,04 (t, J=10,7 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,59 (d, J=3,7 Гц, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,08 (t, J=7,0 Гц, 1H), 2,01 (d, J=5,9 Гц, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,70 (s, 6H), 1,59 (s, 1H), 1,27 (dd, J=10,9, 6,9 Гц, 3H), 1,16 (s, 1H), 1,14 (s, 1H), 0,89 (s, 12H), 0,70 (d, J=4,3 Гц, 3H), 0,50 (d, J=10,1 Гц, 1H), 0,06 (d, J=5,8 Гц, 6H).

Стадия 9: Синтез соединения 22G

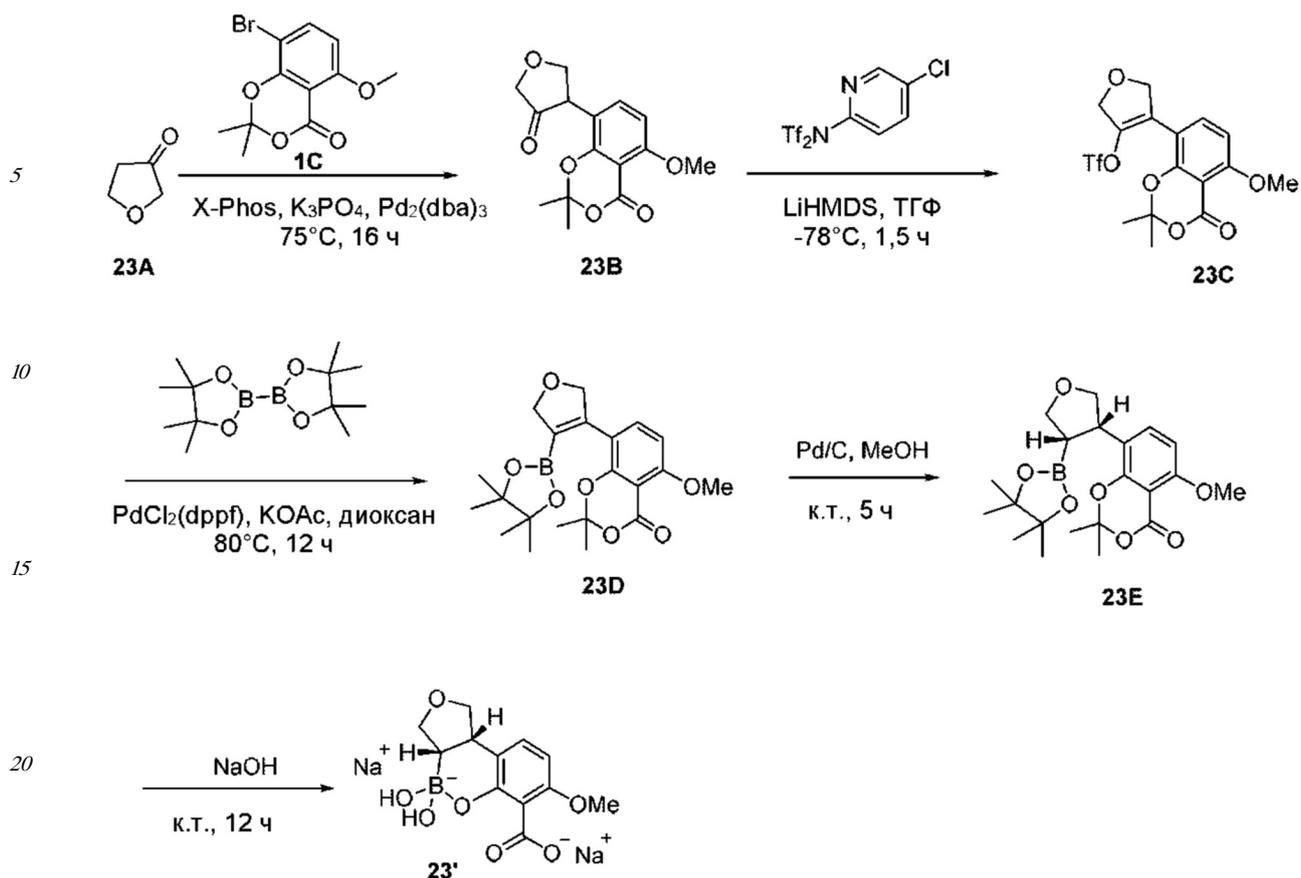
[0310] К раствору соединения 22F (85 мг, 0,149 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH/H₂O (2 мл/
 0,4 мл) добавляли KHF₂ (76 мг, 0,974 ммоль, 7 экв.), перемешивали при 30°C в течение
 30 5 ч, после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 1 сут. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в нейтральных условиях) с получением соединения 22G (30 мг, 62,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, cd₃od) δ 7,34 (d, J=8,8
 35 Гц, 1H), 6,69 (t, J=9,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,38 (d, J=10,9 Гц, 1H), 1,82 (t, J=7,0 Гц, 1H), 1,72 (s, 6H), 1,33 (t, J=5,0 Гц, 1H), 0,88 (dd, J=8,1, 4,3 Гц, 1H).

Стадия 10: Синтез соединения 22'

[0311] К смеси соединения 22G (30 мг, 0,093 ммоль, 1,0 экв.) в ACN/H₂O (0,5 мл/0,5
 мл) добавляли 3 М NaOH (0,06 мл, 0,186 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали в течение 2 ч.
 40 Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в нейтральных условиях) с получением соединения 22' (9,5 мг, 39%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,88 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,23 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J=10,2 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,07 (d, J=10,2 Гц, 1H), 1,48 (dd, J=7,7, 3,9 Гц, 1H), 0,53 (d, J=8,9 Гц, 2H).

ПРИМЕР 23

Динатриевая соль (3aS,9bS)-4,4-дигидрокси-7-метокси-1,3,3a,9b-тетрагидрофуоро[3,4-
 45 c][1,2]бензоксаборинин-6-карбоновой кислоты (соединение 23')



Стадия 1: Синтез соединения 23B

25 [0312] Смесь соединения 23A (15,0 г, 174,8 ммоль, 10,0 экв.), соединения 1C (5,0 г, 17,5 ммоль, 1,0 экв.), X-Phos (5,0 г, 10,49 ммоль, 0,6 экв.), K_3PO_4 (18,5 г, 87,4 ммоль, 5,0 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (3,2 г, 3,50 ммоль, 0,2 экв.) в ТГФ (150 мл) нагревали при 75°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной

30 хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 5:1) с получением соединения 23B (1,1 г, 22%).

Стадия 2: Синтез соединения 23C

[0313] К раствору соединения 23B (440 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (15 мл) при -78°C по каплям добавляли LiHMDS (1,8 мл, 1,8 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. К смеси добавляли соединение N-(5-хлор-2-пиридил)бис(трифторметансульфонимид) (650 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.) в сухом

35 ТГФ (5 мл) и перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции смесь вливали в воду и подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 1:1) с получением

40 соединения 23C (367 мг, 57%).

Стадия 3: Синтез соединения 23D

[0314] К раствору соединения 23C (400 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли соединение бис(пинаколато)дибор (323 мг, 1,27 ммоль, 1,2 экв.), $PdCl_2(dppf)$

45 (26 мг, 0,032 ммоль, 0,03 экв.) и KOAc (312 мг, 3,18 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 1:1) с получением соединения 23D (310 мг, 81%).

Стадия 4: Синтез соединения 23E

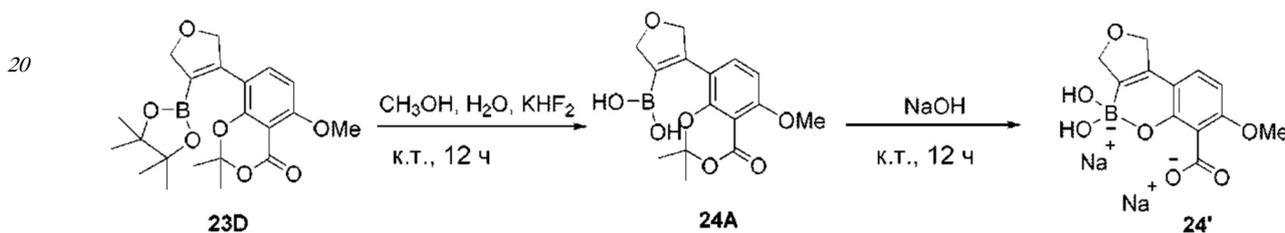
[0315] К раствору соединения 23D (90 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (9 мг, 10% масс./масс). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения 23E (90 мг).

Стадия 5: Синтез соединения 23'

[0316] К смеси соединения 23E (90 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1 мл /1 мл) добавляли 3,0 н. NaOH для доведения pH раствора до 9-10. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 23' (17,1 мг, 29%). ЖХМС: 265 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H).

ПРИМЕР 24

Динатриевая соль 4,4-дигидрокси-7-метокси-1,3-дигидрофуоро[3,4-с][1,2]бензоксаборинин-6-карбоновой кислоты (соединение 24')



Стадия 1: Синтез соединения 24A

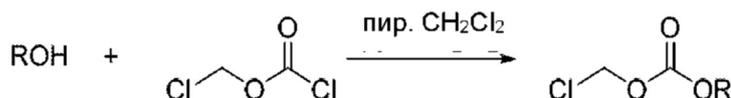
[0317] К раствору соединения 23D (150 мг, 0,373 ммоль, 1,0 экв.) в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 мл/0,3 мл) добавляли KHF_2 (203 мг, 2,61 моль, 7,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 24A (25 мг, 21%).

Стадия 2: Синтез соединения 24'

[0318] К смеси соединения 24A (47 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1 мл /1 мл) добавляли 3,0 н. NaOH для доведения pH указанной смеси до 10. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 24' (20 мг, 52%). ЖХМС: 263 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,98-4,92 (m, 2H), 4,86-4,81 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

ПРИМЕР 25

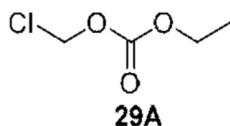
Общие методики получения предшественников пролекарств, представляющих собой хлорметилкарбонаты



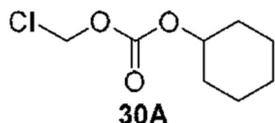
[0319] К перемешиваемому раствору хлорметилхлорформиата (5,0 ммоль) и пиридина (5,1 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) при 0°C (на ледяной бане) медленно добавляли спирт (5,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и реакцию контролировали с помощью пластины для ТСХ. После того, как исходное

вещество было полностью израсходовано, растворители удаляли с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением соответствующего хлоридного предшественника пролекарства.

5 [0320] Следующие предшественники пролекарств синтезировали с применением общей методики, описанной выше.

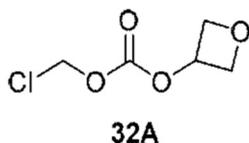


10 [0321] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,72 (s, 2H), 4,32 (q, $J=9,0$ Гц, 2H), 1,14 (t, $J=9,0$ Гц, 3H).



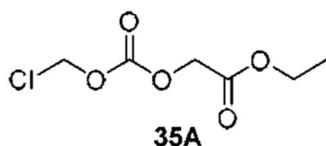
15

[0322] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,72 (s, 2H), 4,74-4,62 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,42-1,25 (m, 5H).



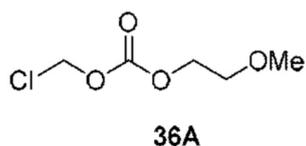
20

25 [0323] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,73 (s, 2H), 5,21-4,92 (m, 1H), 4,92-4,88 (m, 2H), 4,73-4,69 (m, 2H).



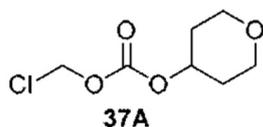
30

[0324] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,76 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,26 (dd, $J=15,0$, и $6,0$ Гц, 2H), 1,30 (t, $J=9,0$ Гц, 3H).



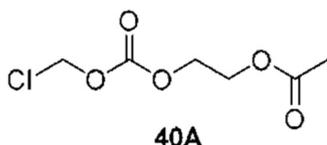
35

[0325] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,73 (s, 2H), 4,37 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,64 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,39 (s, 3H).

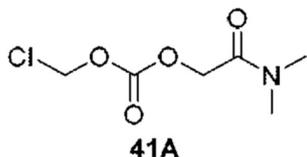


40

45 [0326] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,73 (s, 2H), 4,90-4,81 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H).

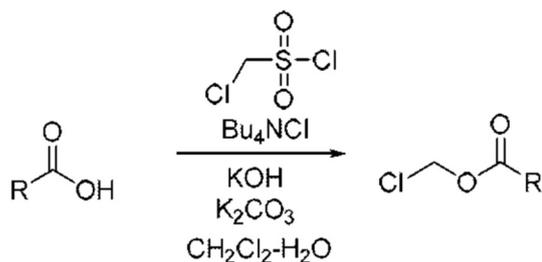


[0327] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,74 (s, 2H), 4,43 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,31 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,09 (s, 3H).



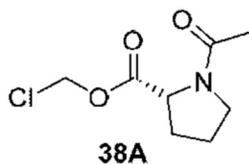
[0328] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,77 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

Общие методики получения предшественников пролекарств, представляющих собой хлорметилаиилокси сложные эфиры

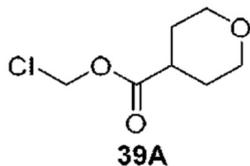


[0329] К хорошо перемешиваемому раствору кислоты (5,0 ммоль) и гидроксида калия (5,1 ммоль), тетрабутиламмония гидросульфата (0,5 ммоль) и бикарбоната калия (50 ммоль) в воде (2 мл) и ДХМ (4 мл) добавляли хлорметансульфонилхлорид (5,0 ммоль). Смесь контролировали с помощью пластины для ТСХ. Когда исходное вещество было полностью израсходовано, смесь 3 раза подвергали экстракции посредством ДХМ. Объединенный ДХМ раствор сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюентом 10% ДХМ в этилацетате с получением указанного продукта.

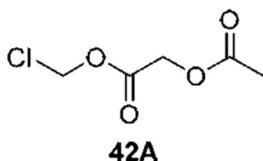
[0330] Следующие предшественники пролекарств синтезировали с применением общей методики, описанной выше.



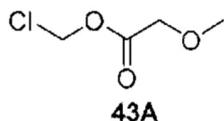
[0331] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,71 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).



[0332] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,71 (s, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 2H), 1,95-1,71 (m, 4H).

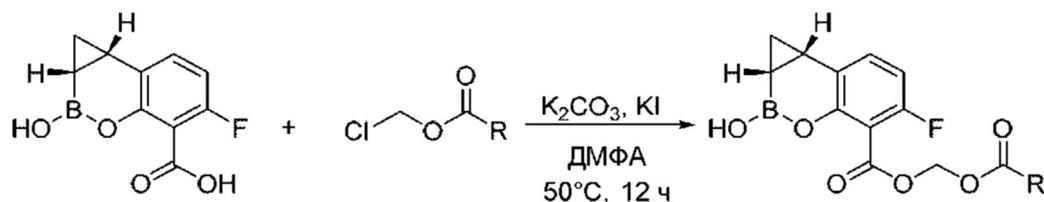


[0333] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).



[0334] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,77 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,47 (s, 3H);

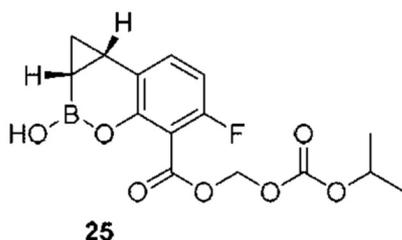
Общие методики получения пролекарств соединения 13



[0335] Колбу объемом 10 мл сушили пламенем под вакуумом, снова наполняли азотом и охлаждали до комнатной температуры. В указанную колбу вносили соединение 13 (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.), карбонат калия (186 мг, 1,35 ммоль, 3 экв.) и иодид калия (224 мг, 1,35 ммоль, 3 экв.). Реакционную колбу помещали в вакуум и снова наполняли азотом три раза. С помощью шприца в атмосфере азота добавляли безводный ДМФА (2 мл, 0,25 М), а затем свежеприготовленный хлорид (0,90 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч в атмосфере, создаваемой азотом из баллона. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС и ВЭЖХ. После того, как исходное вещество было израсходовано, смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли ацетонитрил (1 мл) и воду (2 мл) и прозрачный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

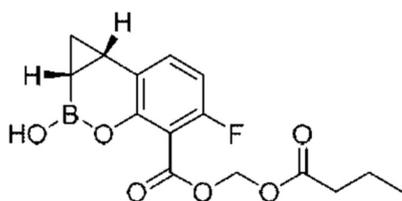
[0336] Следующие пролекарства синтезировали с применением общей методики, описанной выше.

[0337] Изопропоксикарбонилосиметил-(1aR, 7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 25):



ЖХМС: 676,0 [2M+1] $^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,34 (dd, J=8,4 и 6,3 Гц, 1H), 6,74 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,99 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,86 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,98-4,92 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 8H), 0,69-0,61 (m, 1H), 0,48-0,43 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -117,4.

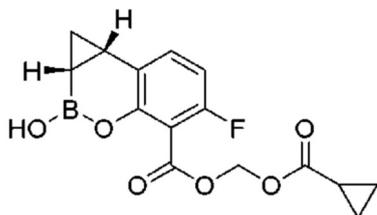
[0338] Бутаноилоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа [с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 26):



26

ЖХМС: 340,0 [M+H₂O]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,67 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,94 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,87 (d, J=3,0 Гц, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,94 (t, J=7,5 Гц, 3H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H); ¹⁹F (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,6.

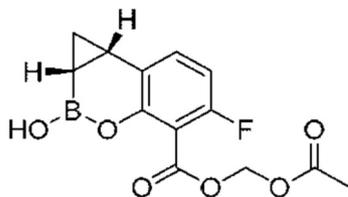
10 [0339] Циклопропоксикарбонилосиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 27):



27

ЖХМС: 338,0 [M+H₂O]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,53 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,79 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,69 (d, J=3,0 Гц, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 1H), 1,16-1,00 (m, 2H), 1,00-0,85 (m, 2H), 0,58-0,60 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 1H); ¹⁹F (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,6.

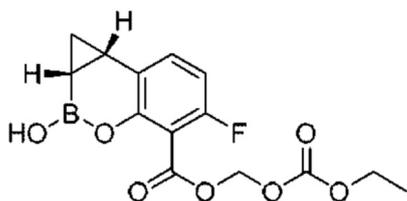
25 [0340] Ацетоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 28):



28

ЖХМС: 317,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,53 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,79 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,69 (d, J=3,0 Гц, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,58-0,60 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 1H); ¹⁹ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ-117,4.

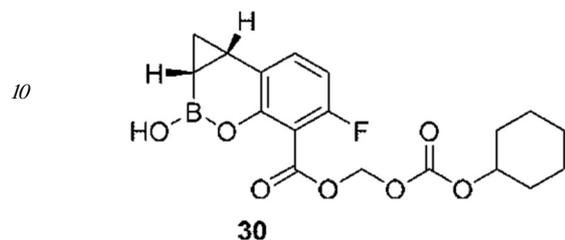
40 [0341] Этоксикарбонилосиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 29):



29

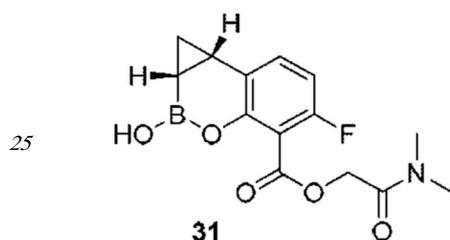
ЖХМС: 646,7 [2M-H]⁻; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,53 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,79 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,69 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,08 (q, J=6,0 Гц, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,41 (t, J=3,0 Гц, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,51-0,41 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,2.

[0342] Циклогексокарбонил оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 30):



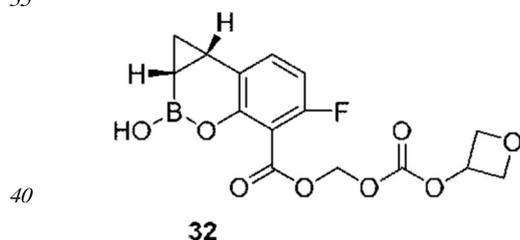
15 ЖХМС: 754,7 [2M-H]⁻; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (dd, J₁=15,0 Гц, J₂=8,7 Гц, 1H), 6,72 (t, J=8,4 Гц, 1H), 5,98 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,87 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,42-1,20 (m, 4H), 0,67-0,61 (m, 1H), 0,48-0,43 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,6.

20 [0343] [2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-(1aR, 7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 31):



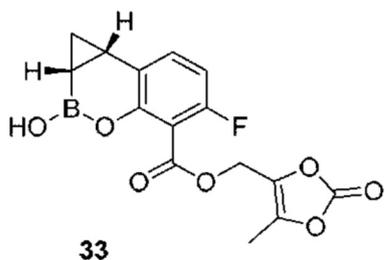
30 ЖХМС: 308,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (dd, J=8,4 и 6,5 Гц, 1H), 6,71 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=13,8 Гц, 1H), 4,24 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 1H), 0,69-0,61 (m, 1H), 0,48-0,43 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -117,4.

35 [0344] Оксетан-3-илоксикарбонил оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 32):



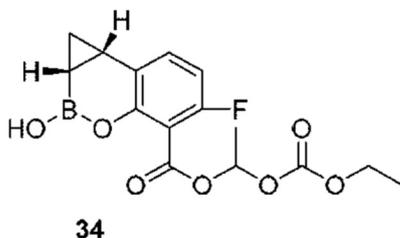
45 ЖХМС: 351,0 [M-H₂O]⁻; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (dd, J₁=15,0 Гц, J₂=8,7 Гц, 1H), 6,74 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,00 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,90 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,51-5,44 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,41 (t, J=3,0 Гц, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,51-0,41 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,6.

[0345] (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 33):



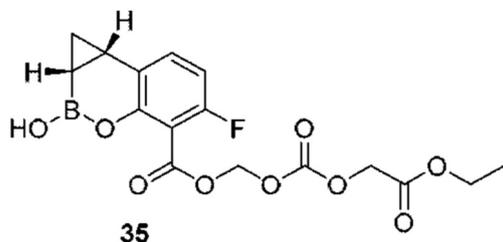
ЖХМС: 352,0 [M+H₂O]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,73 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 0,67-0,58 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,5.

[0346] 1-Этоксикарбонилоксиэтил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 34):



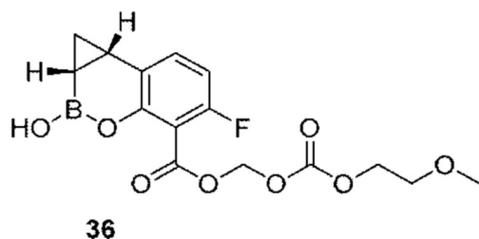
ЖХМС: 356,0 [M+H₂O]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,27 (m, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,12-5,96 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,36 (t, J=6,0 Гц, 3H), 1,41-1,31 (m, 1H), 0,67-0,58 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,6, -117,8.

[0347] (2-Этокси-2-оксоэтокси)карбонилосиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 35):



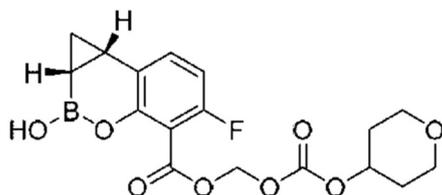
ЖХ-МС: 382,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (dd, J₁=6,0, J₂=3,0 Гц, 1H), 6,73 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,59 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,53 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,29-4,22 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,30 (t, J=3,0 Гц, 3H), 0,68-0,63 (m, 1H), 0,49-0,45 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,8.

[0348] 2-Метоксиэтоксикарбонилосиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 36):



ЖХМС: 355,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (dd, J₁=6,0, J₂=3,0 Гц, 1H), 6,73 (t, J=9,3 Гц, 1H), 5,99 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,89 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -116,6.

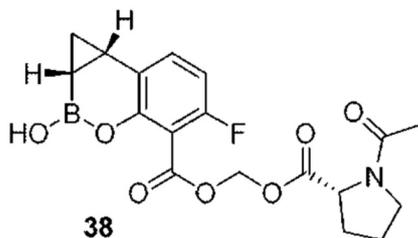
[0349] Тетрагидропиран-4-илоксикарбонил оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 37):



37

ЖХМС: 759,7 [2M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (dd, J₁=15,0 Гц, J₂=8,7 Гц, 1H), 6,73 (t, J=8,4 Гц, 1H), 5,99 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,89 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 0,68-0,62 (m, 1H), 0,47-0,44 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,6.

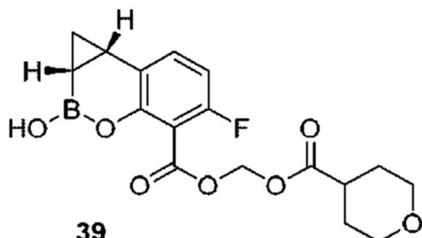
[0350] [(1aR,7bS)-5-Фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбонил]оксиметил-(2R)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксилат (соединение 38):



38

ЖХМС: 392,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,53 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,79 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,69 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,30-2,32 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,58-0,60 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -119,3.

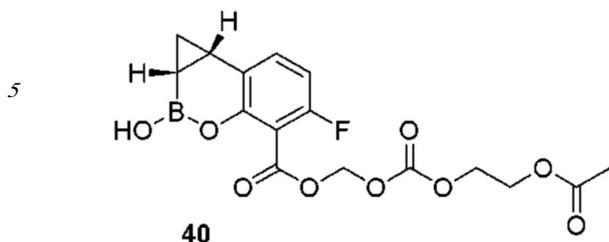
[0351] Тетрагидропиран-4-карбонил оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 39):



39

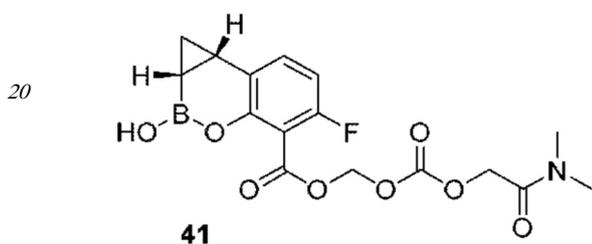
ЖХМС: 728,0 [2M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (dd, J₁=6,0, J₂=3,0 Гц, 1H), 6,73 (t, J=Гц, 1H), 5,59 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,53 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,38-1,33 (m, 1H), 0,67-0,58 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -114,6.

[0352] 2-Ацетоксиэтоксикарбонил оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 40):



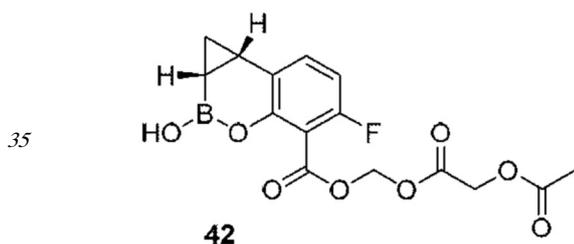
10 ЖХМС: 763,90[2M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,53 (t, J=9,0 Гц, 1H), 5,79 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,69 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,41 (t, J=3,9 Гц, 1H), 4,32 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,58-0,60 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -116,9.

15 [0353] [2-(Диметиламино)-2-оксоэтокси]карбонил оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 41):



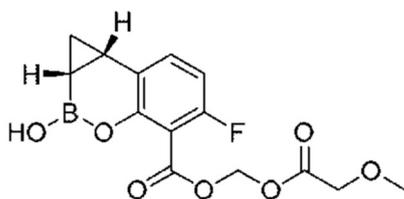
25 ЖХМС: 399,05 [M+H₂O]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (dd, J₁=6,0, J₂=3,0 Гц, 1H), 6,71 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,03 (d, J=12,0 Гц, 1H), 5,94 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -118,2.

30 [0354] (2-Ацетоксиацетил)оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 42)



40 ЖХМС: 703,90 [2M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,72 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,01 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,94 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 0,67-0,58 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -117,8.

45 [0355] (2-Метоксиацетил)оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гидрокси-1a,7b-дигидро-1H-циклопропа[с][1,2]бензоксаборинин-4-карбоксилат (соединение 43):



43

ЖХМС: 647,7 [2M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,72 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,04 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,01 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,35-1,34 (m, 2H), 0,67-0,58 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 282 МГц) δ -116,9.

ПРИМЕР 26. ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АЗТРЕОНАМА

[0356] Активность и спектр действия ингибиторов β-лактамаз (BLIs) определяли путем оценки их потенцирующей активности в отношении азтреонама в анализе потенцирования с титрованием дозы с применением штаммов различных бактерий, которые устойчивы к азтреонаму из-за экспрессии различных β-лактамаз. Азтреонам представляет собой монобактамный антибиотик и гидролизуется большинством бета-лактамаз, которые относятся к классу А или С (но не классу В или D). Эффект потенцирования отмечали как способность соединений BLI ингибировать рост в присутствии субингибирующей концентрации азтреонама. Значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК, MICs) для испытываемых штаммов варьировались от 64 мкг/мл до >128 мкг/мл. Азтреонам присутствовал в среде для испытаний в концентрации 4 мкг/мл. Соединения испытывали в концентрациях не более 40 мкг/мл. В указанном анализе активность соединений была приведена в виде минимальной концентрации BLI, необходимой для ингибирования роста бактерий в присутствии 4 мкг/мл азтреонама (MPC_{@4}). В таблице 2 сведены данные по активности BLI в отношении потенцирования азтреонама (MPC_{@4}) для различных штаммов со сверхэкспрессией бета-лактамаз класса А (ESBL и KPC) и класса С. Также представлена МИК азтреонама для каждого штамма.

Таблица 2. Активность BLIs в отношении потенцирования азтреонама против штаммов, экспрессирующих ферменты класса А и класса С.

Таблица 2								
МИК азтреонама (мкг/мл)	>128	>128	>128	64	128	>128	64	>128
Соединение	AZT MPC4 CTX-M-14 KP1005	AZT MPC4 CTX-M-15 KP1009	AZT MPC4 SHV-5 ec308	AZT MPC4 SHV-12 KP1010	AZT MPC4 TEM-10 ec302	AZT MPC4 KPC-2 KP1004	AZT MPC4 ECL1002	AZT MPC4 CMY-6 EC1010
1	X	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X	X
3	X	X	X	X	X	X	X	X
4	X	X	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X	X	X	X	Y	X
6	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
7	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z
8	X	X	X	X	X	X	X	X
9	Y	Y	Y	X	Y	X	Y	X
10	X	X	X	X	X	X	X	X
11	X	X	X	X	X	X	X	X
12	X	X	X	X	X	X	X	X
13	X	X	X	X	X	X	X	X
14	Z	Y	Y	X	Y	X	Y	X
15	X	X	X	X	X	X	X	X
16	X	X	X	X	X	X	X	X
17	X	X	X	X	X	X	X	X
18	X	X	X	X	X	X	Y	X
19	X	X	X	X	X	X	X	X
20	Y	Y	Y	X	X	X	Y	Y
21	X	X	X	X	X	X	X	X
22	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
23	X	X	X	X	X	X	X	X
24	Y	X	X	X	X	X	X	X
Газобактам	Y	Y	Y	X	X	Z	Z	Y
Клавулановая кислота	X	X	X	X	X	Z	Z	Z

X=MPC_{@4} ≤5 мкг/мл

Y=5 мкг/мл <MPC_{@4} ≤20 мкг/мл

Z=MPC_{@4} >20 мкг/мл

ПРИМЕР 27. ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ТИГЕМОНАМА

[0357] Выбранные ингибиторы β-лактамаз также испытывали на их способность потенцировать монобактамный антибиотик тигемонам. Эффект потенцирования отмечали как способность соединений BLI ингибировать рост в присутствии субингибирующей концентрации тигемонама. Значения МИК для испытываемых штаммов варьировались от 16 мкг/мл до >64 мкг/мл. Тигемонам присутствовал в среде для испытаний в концентрации 4 мкг/мл. Соединения испытывали в концентрациях не более 40 мкг/мл. В указанном анализе активность соединений была приведена в виде минимальной концентрации BLI, необходимой для ингибирования роста бактерий в присутствии 4 мкг/мл азтреонама (MPC_{@4}). В таблице 3 сведены данные по активности

ВЛИ в отношении потенцирования тигемонама ($MPC_{@4}$) для различных штаммов со сверхэкспрессией бета-лактамаз класса А (ESBL) и класса С. Также представлена МИК тигемонама для каждого штамма.

Таблица 3. Активность ВЛИs в отношении потенцирования тигемонама против штаммов, экспрессирующих ферменты класса А и класса С.

Таблица 3							
МИК тигемонама (мкг/мл)	>64	>64	>64	>64	>64	32	16
Соединение	TIG MPC ₄ CTX-M-14 KP1005	TIG MPC ₄ CTX-M-15 KP1009	TIG MPC ₄ SHV-5 ec308	TIG MPC ₄ SHV-12 KP1010	TIG MPC ₄ TEM-10 ec302	TIG MPC ₄ ECL1002	TIG MPC ₄ CMY-6 EC1010
1	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X	X	X	X
3	X	X	X	X	X	X	X
4	X	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X	X	X	X	X
6	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Z
7	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
8	Y	X	X	X	Y	X	X
9	Z	Z	Z	Y	Z	X	X
10	Y	X	X	X	X	X	X
11	Y	X	X	X	Y	X	X
12	X	X	X	X	X	X	X
13	X	X	X	X	X	X	X
14	Z	Z	Z	Y	Z	X	X
15	X	X	X	X	Y	X	X
16	X	X	X	X	X	X	X
17	Y	X	X	X	X	X	X
18	Y	Y	Y	X	Y	X	X
19	X	X	X	X	X	X	X
20	Z	Z	Z	Y	Z	X	X
21	X	X	X	X	X	X	X
22	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
23	Y	X	Y	X	Z	X	X
24	Y	X	X	X	Y	X	X
Тазобактам	Y	Y	X	X	X	Y	X
Клавулановая	X	X	X	X	X	Z	Z

кислота							
---------	--	--	--	--	--	--	--

X= $MPC_{@4} \leq 5$ мкг/мл

Y=5 мкг/мл < $MPC_{@4} \leq 20$ мкг/мл

Z= $MPC_{@4} > 20$ мкг/мл

ПРИМЕР 28. ПОТЕНЦИРОВАНИЕ БИАПЕНЕМА

[0358] Ингибиторы β -лактамаз также испытывали на их способность потенцировать карбапенем биापенем против штаммов, продуцирующих карбапенемазы класса А (KPC)

и класса D (ОХА-48). Эффект потенцирования отмечали как способность соединений ВЛІ ингибировать рост в присутствии субингибирующей концентрации биопенема. МИК биопенема для испытываемых штаммов составляла 16-32 мкг/мл. Биопенем присутствовал в среде для испытаний в концентрации 1 мкг/мл. Соединения испытывали в концентрациях не более 40 мкг/мл. В указанном анализе активность соединений была приведена в виде минимальной концентрации ВЛІ, необходимой для ингибирования роста бактерий в присутствии 1 мкг/мл биопенема ($MPC_{@1}$). В таблице 4 сведены данные по активности ВЛІ в отношении потенцирования биопенема ($MPC_{@1}$) для двух штаммов со сверхэкспрессией карбапенемаз класса А (КРС) и класса D (ОХА-48). Также представлена МИК биопенема для каждого штамма.

Таблица 4. Активность ВЛІs в отношении потенцирования биопенема против штаммов, экспрессирующих карбапенемазы класса А (КРС) или класса D (ОХА-48).

Таблица 4				
МИК биопенема (мкг/мл)	32	16	16	16
Соединение	ВРМ MPC_1 КР1004 КРС-2	ВРМ MPC_1 ОХА-48 КР1086	ВРМ MPC_1 КР1081 NDM-1	ВРМ MPC_1 КР1054 VIM-1
1	X	X	X	X
2	X	X	X	Y
3	X	X	X	X
4	X	X	X	X
5	X	X	X	Y
6	Y	Z	Z	Z
7	X	Z	Y	Y
8	X	X	X	X
9	X	X	Z	Z
10	X	X	X	X
11	X	X	X	Y
12	X	X	X	Z
13	X	X	X	X
14	X	X	X	Y
15	X	X	X	Z
16	X	X	X	X
17	X	X	X	X
18	X	X	X	Y
19	X	X	X	X
20	X	X	Y	Y
21	X	X	X	X
22	X	X	X	X
23	X	Y	X	X
24	X	X	Y	Y
Тазобактам	Z	Y	Z	Z
Клавулановая кислота	Y	Z	Z	Z

X= $MPC_{@1} \leq 5$ мкг/мл

Y=5 мкг/мл < $MPC_{@1} \leq 20$ мкг/мл

$Z = MPC_{@1} > 20$ мкг/мл

ПРИМЕР 29. ПОТЕНЦИРОВАНИЕ МЕРОПЕНЕМА

[0359] Ингибиторы β -лактамаз также испытывали на их способность потенцировать карбапенем меропенем против штаммов *Acinetobacter baumannii*, продуцирующих карбапенемазы класса D (ОХА-23 и ОХА-72). Эффект потенцирования отмечали как способность соединений ВЛІ ингибировать рост в присутствии субингибирующей концентрации меропенема. МИК меропенема для испытываемых штаммов составляла от 32 до >64 мкг/мл. Меропенем присутствовал в среде для испытаний в концентрации 8 мкг/мл. Соединения испытывали в концентрациях не более 20 мкг/мл. В указанном анализе активность соединений была приведена в виде минимальной концентрации ВЛІ, необходимой для ингибирования роста бактерий в присутствии 8 мкг/мл меропенема ($MPC_{@8}$). В таблице 5 сведены данные по активности ВЛІ в отношении потенцирования меропенема ($MPC_{@8}$) для двух штаммов со сверхэкспрессией карбапенемаз ОХА-72 и ОХА-23. Также представлена МИК меропенема для каждого штамма.

Таблица 5. Активность ВЛІs в отношении потенцирования меропенема против штаммов *Acinetobacter baumannii*, экспрессирующих карбапенемазы класса D

Таблица 5		
МИК меропенема (мкг/мл)	>64	32
Соединение	МРМ MPC_8 АВ1053 ОХА-72	МРМ MPC_8 АВ1054 ОХА-23
1	X	X
2	X	X
3	X	X
4	X	X
5	X	Y

	6	Z	Z
	7	Z	Z
	8	X	X
5	9	Y	Z
	10	Y	X
	11	X	X
	12	X	Y
10	13	X	X
	14	Z	X
	15	Z	X
	16	Y	X
	17	Y	X
15	18	Z	X
	19	Y	X
	20	Z	Y
	21	Z	X
	22	X	X
20	23	Z	X
	24	Y	Y
	Тазобактам	н/о	н/о
	Клавулановая кислота	н/о	н/о

25 X=МРС_{@1} ≤5 мкг/мл

Y=5 мкг/мл <МРС_{@1} ≤20 мкг/мл

Z=МРС_{@1} >20 мкг/мл

н/о = не определено

30 **ПРИМЕР 30. ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ**

[0360] Значения K_i для ингибирования очищенных ферментов класса А, С и D

определяли спектрофотометрически с применением нитроцефина в качестве субстрата-репортера. Очищенные ферменты смешивали с ингибиторами в различных концентрациях в реакционном буфере и выдерживали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли нитроцефин и регистрировали профили расщепления субстрата при 490 нм каждые 10 сек в течение 10 мин. Результаты указанных экспериментов представлены в таблице 6. Указанные эксперименты подтвердили, что описанные соединения являются ингибиторами с широким спектром активности в отношении различных β-лактамаз.

40

45

Таблица 6. Активность BLIs (K_i , мкМ) в отношении ингибирования расщепления нитроцефина очищенными ферментами класса А, С и D

Таблица 6									
Сосд.	K_i (CTX- M-14, NCF), мкМ	K_i (SHV- 12, NCF), мкМ	K_i (TEM- 10, NCF), мкМ	K_i (KPC- 2, NCF), мкМ	K_i (P99, NCF), мкМ	K_i (Pa- AmpC, NCF), мкМ	K_i (OXA- 48, NCF), мкМ	K_i (OXA- 23, NCF), мкМ	K_i (VIM- 1, NCF), мкМ
1	X	n/o	X	X	X	X	X	X	X
2	X	n/o	X	X	X	X	X	X	Y
3	X	n/o	X	X	X	X	X	X	X
4	X	n/o	X	X	X	X	X	X	Y
5	X	n/o	X	X	Y	Z	X	X	Z
6	Z	Y	Y	X	X	X	X	Y	Y
7	X	Y	Y	X	X	X	X	X	X
8	X	n/o	X	X	X	X	X	X	Y
9	n/o	n/o	X	X	X	Y	X	X	Z
10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
11	X	X	X	X	X	X	X	X	Y
12	X	X	X	X	X	Y	X	X	Z
13	X	X	X	X	X	X	X	X	X
14	X	n/o	X	X	X	X	X	X	Z
15	X	n/o	X	X	X	X	X	X	Z
16	X	n/o	X	X	X	X	X	X	X
17	X	n/o	X	X	X	X	X	X	X
18	X	n/o	X	X	Y	Y	X	Y	Y
19	X	n/o	X	X	X	X	X	X	X
20	X	n/o	X	Y	Z	Z	X	Y	Z
21	X	n/o	X	Y	Y	Z	X	X	Y
22	X	n/o	X	X	X	X	X	Z	X
23	X	n/o	X	X	X	Y	X	X	Y
24	X	n/o	X	X	X	X	X	X	Z
Тазобактам	X	X	X	Z	Z	Y	Y	Y	Z
Клавулано вая кислота	X	X	X	Z	Z	Z	Z	Z	Z

$X=K_i \leq 0,1$ мкМ

$Y=0,1$ мкМ $< K_i \leq 1$ мкМ

$Z=K_i > 1$ мкМ

n/o = не определено

[0361] Значения K_i для ингибирования очищенных ферментов класса В NDM-1 и IMP-1 определяли спектрофотометрически с применением имипенема в качестве субстрата-репортера. Очищенные ферменты смешивали с ингибиторами в различных концентрациях в реакционном буфере и выдерживали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли имипенем и регистрировали профили расщепления субстрата при 294 нм каждые 30 секунд в течение 30 минут при 37°C. Результаты указанных экспериментов представлены в таблице 7. Указанные эксперименты дополнительно подтвердили, что описанные соединения обладают способностью ингибировать карбапенемазную активность металло-бета-лактамаз.

Таблица 7. Активность BLIs (K_i, мкМ) в отношении ингибирования расщепления имипенема очищенными ферментами класса В NDM-1 и IMP-1

Таблица 7		
Соед.	K _i (NDM-1, IMP), мкМ	K _i (IMP-1, IMP), мкМ
1	X	X
2	Y	Z
3	X	X
4	Y	Z
5	Y	Z
6	Z	Z
7	X	X
8	н/о	Z
9	Z	Z
10	X	Y
11	X	Y
12	Y	Z
13	X	Y
14	X	Z
15	Y	Z
16	X	X
17	X	X
18	X	Z
19	Y	Z
20	Z	н/о
21	Y	н/о
22	X	X
23	X	Z
24	Y	Z
Тазобактам	Z	Z
Клавулановая кислота	Z	Z

X=K_i ≤ 0,1 мкМ

Y=0,1 мкМ < K_i ≤ 1 мкМ

Z=K_i > 1 мкМ

ПРИМЕР 31. МЕХАВ-OPRM-ЗАВИСИМЫЙ ЭФФЛЮКС BLIs

[0362] Также оценивали эффлюкс BLIs из *Pseudomonas aeruginosa* с помощью эффлюксного насоса МехАВ-OpгМ. Плазмиду, экспрессирующую ген, кодирующий КРС-2, вводили в два штамма *P. aeruginosa*, РАМ1032 и РАМ1154, в которых сверхэкспрессировался или отсутствовал МехАВ-OpгМ, соответственно. Вследствие экспрессии КРС-2 оба штамма становились устойчивыми к биапенему. Биапенем не подвержен эффлюксу в *P. aeruginosa*, и оба штамма имели одинаковую МИК биапенема, составлявшую 32 мкг/мл. Определяли активность BLIs в отношении потенцирования биапенема в случае указанных штаммов. Активность определяли как способность BLI снижать МИК биапенема в 64 раза, с 32 мкг/мл до 0,5 мкг/мл, или MPC₆₄. Определяли отношение значений MPC₆₄ для каждого BLI в случае РАМ1032/КРС-2 (в высокой степени способного к эффлюксу) и РАМ1154/КРС-2 (неспособного к эффлюксу) для получения показателя эффлюкса (ПЭ), представленного в таблице 8.

Таблица 8. МехАВ-ОргМ-зависимый эффлюкс BLIs из *P. aeruginosa*

Таблица 8			
	РАМ1032/ КРС-2	РАМ1154/ КРС-2	
Соединение	Биапенем МРС64	Биапенем МРС64	ПЭ
1	2,5	1,25	2
2	2,5	1,25	2
3	5	2,5	2
4	2,5	2,5	1
5	20	10	2
6	н/о	н/о	н/о
7	н/о	н/о	н/о
8	2,5	2,5	1
9	>10	1,25	>8
10	н/о	н/о	н/о
11	н/о	н/о	н/о
12	2,5	1,25	2
13	2,5	2,5	1
14	40	1,25	32
15	5	1,25	4
16	1,25	0,3	4
17	20	5	4
18	5	0,3	16
19	5	1,25	4
20	5	5	1
21	1,25	1,25	1
22	20	10	2
23	20	20	1
24	н/о	н/о	н/о

н/о = не определено

[0363] Указанные эксперименты продемонстрировали, что на описанные соединения эффлюксный насос МехАВ-ОргМ действует, выводя их из *P. aeruginosa*, в различной степени, и что эффлюкс, опосредованный МехАВ-ОргМ, можно было преодолеть.

ПРИМЕР 32: СТАБИЛЬНОСТЬ ПРОЛЕКАРСТВ СОЕДИНЕНИЯ 13 В СЫВОРОТКЕ ЧЕЛОВЕКА

[0364] Скорость гидролиза для нескольких пролекарств соединения 13 оценивали *in vitro* путем измерения их стабильности в сыворотке человека и микросомах печени человека.

[0365] Все эксперименты по стабильности в сыворотке проводили путем аликвотирования 10 мкл испытываемого соединения в концентрации 500 мкг/мл (10-кратная конечная концентрация) в смеси 95:5 об./об. вода : ацетонитрил в пробирки Eppendorf объемом 1,5 мл. Для каждой пробирки назначали конкретный момент времени: 0, 5, 10 или 30 минут. Затем пробирки нагревали до 37°C на водяной бане совместно с сывороткой человека (Bioreclamations) в отдельной пробирке. Активность сывороточной эстеразы для каждой применяемой партии сыворотки устанавливали путем анализа не родственного сложному эфиру пролекарства в качестве контроля. Для запуска реакции в пробирки для всех моментов времени добавляли 90 мкл сыворотки с применением

пипетки для многократного дозирования с доведением тем самым конечной концентрации испытываемого соединения до 50 мкг/мл и конечной концентрации ацетонитрила до 0,5% об./об. В каждый момент времени реакцию останавливали и сывороточные белки осаждали путем добавления равного объема холодного ацетонитрила, содержавшего 25 мкг/мл диклофенака в качестве внутреннего стандарта. Смесь встряхивали, после чего центрифугировали в течение 5 минут при 15000 об/мин. Затем 50 мкл надосадочной жидкости объединяли с 100 мкл воды в виале для ВЭЖХ из желтого стекла, содержавшей стеклянную вставку, и 10,0 мкл указанной смеси вводили в систему ВЭЖХ.

[0366] Анализ образцов для экспериментов по стабильности в сыворотке проводили с применением бинарного насоса для ВЭЖХ Agilent 1100, снабженного диодно-матричным детектором, установленным для контроля поглощения при 286 нм (ширина полосы 8 нм). Разделения достигали на колонке Waters XBridge BEH Shield 2,1×50 мм с частицами 5 мкм и защитной колонке Phenomenex Gemini с применением скорости потока 400 мкл/мин с 0,1% раствором трифторуксусной кислоты в воде для подвижной фазы А и 0,1% раствором трифторуксусной кислоты в метаноле для подвижной фазы В. Начальные условия представляли собой 80% подвижной фазы А, 20% подвижной фазы В с градиентом 6% в минуту до 80% В через 10 минут с последующим повторным уравниванием при начальных условиях. Образцы анализировали совместно с соответствующими холостыми пробами для обеспечения специфичности.

[0367] Хроматограммы проверяли на появление активного лекарственного средства (соединения 13), чтобы убедиться, что испытываемое соединение превращалось в активное. Скорость активации определяли путем контроля концентрации испытываемого соединения следующим образом. Площадь пика для анализируемого соединения делили на площадь пика для внутреннего стандарта с получением отношения площадей. Отношение площадей для каждого момента времени делили на отношение площадей для момента времени 0 с получением процента оставшегося в каждый момент времени. Наносили на график значения натурального логарифма процента оставшегося в зависимости от времени в Microsoft Excel и проводили через них прямую, полученную методом линейной регрессии. Период полувыведения для каждого испытываемого соединения оценивали путем деления натурального логарифма 2 на тангенс угла наклона прямой, полученной методом линейной регрессии. Процент оставшегося для каждого испытываемого соединения и вычисленный период полувыведения представлены в таблице 9 ниже.

35

40

45

Таблица 9. Скорость активации пролекарств соединения **13** в сыворотке человека при концентрации пролекарств 50,0 мкг/мл

Таблица 9					
№ соединения	% от исходного отношения площадей при t=0 мин	% от исходного отношения площадей при t=5 мин	% от исходного отношения площадей при t=10 мин	% от исходного отношения площадей при t=30 мин	Расчетный период полувыведения (минуты) (округленный до ближайшего целого значения)
32	100	86,8	77,2	38,7	21
33	100	48,4	15,4	0	4
39	100	69,3	59,4	41,1	26
42	100	29,1	8,1	0	3
43	100	58,6	34,5	2,9	6

ПРИМЕР 33: СТАБИЛЬНОСТЬ ПРОЛЕКАРСТВ СОЕДИНЕНИЯ 13 В МИКРОСОМАХ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА (HLM)

[0368] Все эксперименты по стабильности в микросомах проводили путем разбавления испытываемого соединения до 2,00 мкМ (2-кратная конечная концентрация) в 50 мМ рН 7,4 калий-фосфатном буфере, содержащем 3,3 мМ MgCl₂. Затем 50 мкл указанного раствора разделяли на аликвоты в пробирки Eppendorf объемом 1,5 мл, по две на каждый момент времени для четырех конкретных моментов времени: 0, 5, 10 и 30 минут. Тем временем раствор микросом печени человека (XenoTech, LLC) в концентрации 20,0 мг/мл разбавляли до 1,00 мг/мл (2-кратная конечная концентрация). Активность эстеразы для каждой применяемой партии микросом устанавливали путем анализа не родственного сложному эфиру пролекарства в качестве контроля. Затем обе пробирки Eppendorf для каждого момента времени и разбавленные микросомы печени нагревали до 37°C на водяной бане. Не добавляли никаких кофакторов (например, NADPH), чтобы гарантировать протекание только гидролитических реакций, а не реакций, опосредованных другими кофактор-зависимыми ферментами (например, ферментами CYP450).

[0369] Для запуска реакции в пробирки для всех моментов времени добавляли 50 мкл разбавленных микросом печени человека с применением пипетки для многократного дозирования с доведением тем самым конечной концентрации испытываемого соединения до 1,00 мкМ и конечной концентрации микросом печени человека до 0,500 мг/мл. В каждый момент времени реакцию останавливали и белки осаждали путем добавления 200 мкл смеси 10:45:45 об./об./об. вода : метанол : ацетонитрил, содержащей не родственное сложному эфиру пролекарство в концентрации 250 нг/мл в качестве внутреннего стандарта. Полученную смесь встряхивали и центрифугировали в течение 5 минут при 15000 об/мин, после чего 100 мкл надосадочной жидкости переносили в 96-луночный планшет и объединяли с 500 мкл воды в рамках подготовки к анализу на ЖХМС.

[0370] Анализ образцов для экспериментов по стабильности в микросомах проводили с применением введения 20,0 мкл в автодозатор LEAP PAL с бинарным насосом для ВЭЖХ Agilent 1100, соединенным с масс-спектрометром AB Sciex 3200 QTrap. Разделения достигали на колонке Waters XBridge BEH Shield 2,1×50 мм с частицами 5 мкм и защитной колонке Phenomenex Gemini с применением скорости потока 400 мкл/мин с 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде для подвижной фазы А и 0,1% раствором

муравьиной кислоты в ацетонитриле для подвижной фазы В. Градиент регулировали по мере необходимости с получением желаемого разрешения и времени прогона. Детектирование проводили в положительном режиме; параметры источника и критерии выбора родительских-дочерних ионов выбирали по мере необходимости для каждого соединения, чтобы достичь соответствующего предела детектирования и отношения сигнал/шум. Образцы анализировали совместно с соответствующими холостыми пробами для обеспечения специфичности.

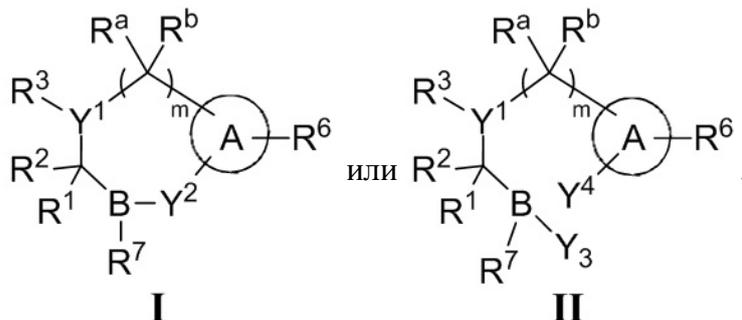
[0371] Скорость гидролиза для каждого пролекарства определяли путем контроля концентрации испытываемого соединения следующим образом. Площадь пика для анализируемого соединения делили на площадь пика для внутреннего стандарта с получением отношения площадей. Отношение площадей для каждой из двух повторностей в каждый момент времени делили на отношение площадей для момента времени 0 с получением процента оставшегося в каждый момент времени. Наносили на график значения натурального логарифма процента оставшегося в зависимости от времени для всех повторностей в Microsoft Excel и проводили через них прямую, полученную методом линейной регрессии. Период полувыведения для каждого испытываемого соединения оценивали путем деления натурального логарифма 2 на тангенс угла наклона прямой, полученной методом линейной регрессии. Процент оставшегося для каждого испытываемого соединения и вычисленный период полувыведения представлены в таблице 10 ниже.

Таблица 10. Скорость активации пролекарств соединения **13** в 0,500 мг/мл микросом печени человека при концентрации пролекарств 1,00 мкМ

Таблица 10					
№ соединения	Средний % от исходного отношения площадей при t=0 мин	Средний % от исходного отношения площадей при t=5 мин	Средний % от исходного отношения площадей при t=10 мин	Средний % от исходного отношения площадей при t=30 мин	Расчетный период полувыведения (минуты) (округленный до ближайшего целого значения)
26	100	73,4	55,9	11,9	10
27	100	91,4	80,4	25,0	14
28	100	50,8	23,3	19,6	15
42	100	27,1	10,3	0,4	4
43	100	64,4	44,6	0,6	4

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру формулы I или II, или его фармацевтически приемлемые соли:



где Y^1 представляет собой CR^4 ;

(a)

m представляет собой 0 или 1;

R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_{3-7} -циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, содержащего один или несколько атомов кислорода, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^5 , и

каждый из R^1 , R^4 , R^a и R^b представляет собой водород; или

(b)

m представляет собой 0;

R^3 и R^4 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют спироциклическое кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C_3 -циклоалкила, и

каждый из R^1 и R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

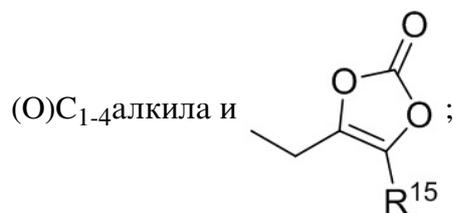
t представляет собой целое число, составляющее 0 или 1;

G выбран из группы, состоящей из H, галогена и гидроксигруппы;

A представляет собой C_{6-10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{12} ;

R^6 представляет собой $-C(O)OR$;

R выбран из группы, состоящей из H, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ -алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$ -карбоциклила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(3-7$ -членного гетероциклила, где гетероциклил содержит один или несколько атомов азота или кислорода), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ -алкоксиалкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$ -алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$ -карбоциклила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(3-7$ -членного гетероциклила, где гетероциклил содержит один или несколько атомов азота или кислорода), $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$ -алкоксиалкила, $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ -алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ -алкила, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC$



R^7 представляет собой $-OH$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или незамещенный C_{1-4} -алкил;

R^{12} представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C_{1-6} -алкокси;

каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_{1-6} -алкил;

R¹⁵ представляет собой незамещенный C₁₋₆алкил;

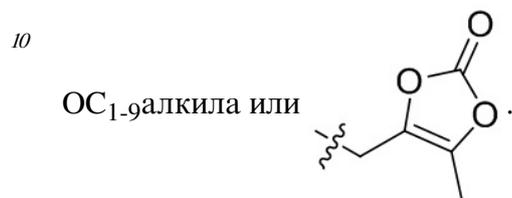
Y² представляет собой -O-;

Y³ представляет собой -ОН;

5 Y⁴ представляет собой -ОН; и

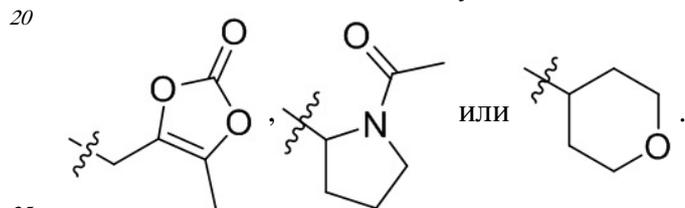
Y⁵ отсутствует.

2. Соединение по п. 1, где R выбран из H, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉алкила, -CR¹⁰R¹¹OC(O)



15 3. Соединение по п. 1, где R представляет собой -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₁₋₉алкил, -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₃₋₇карбоцикллил, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(3-7-членный гетероцикллил) или -CR¹⁰R¹¹OC(O)C₂₋₈алкоксиалкил.

4. Соединение по п. 3, где указанный 3-7-членный гетероцикллил R представляет собой

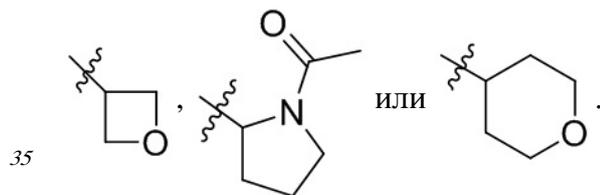


25 5. Соединение по п. 1, где R представляет собой -CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₁₋₉алкил,

-CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₃₋₇карбоцикллил, -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(3-7-членный гетероцикллил) или

-CR¹⁰R¹¹OC(O)OC₂₋₈алкоксиалкил.

30 6. Соединение по п. 5, где указанный 3-7-членный гетероцикллил R представляет собой



7. Соединение по п. 1, где R представляет собой -CR¹⁰R¹¹C(O)NR¹³R¹⁴.

8. Соединение по п. 1, где R представляет собой -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)NR¹³R¹⁴,

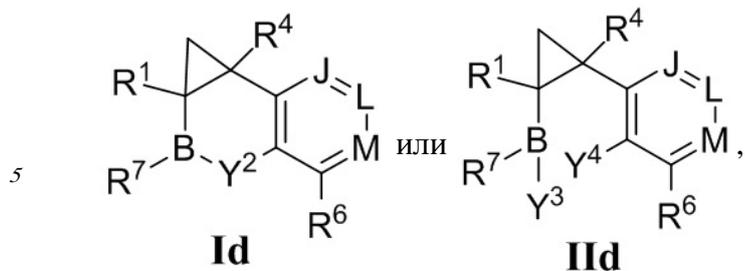
40 -CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₂₋₃OC(O)C₁₋₄алкил, -CR¹⁰R¹¹OC(O)(CH₂)₁₋₃OC(O)C₁₋₄алкил или

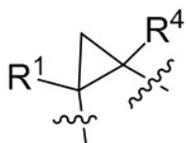
-CR¹⁰R¹¹OC(O)O(CH₂)₁₋₃C(O)OC₁₋₄алкил.

9. Соединение по любому из пп. 3-8, где каждый R¹⁰ и R¹¹ представляет собой водород

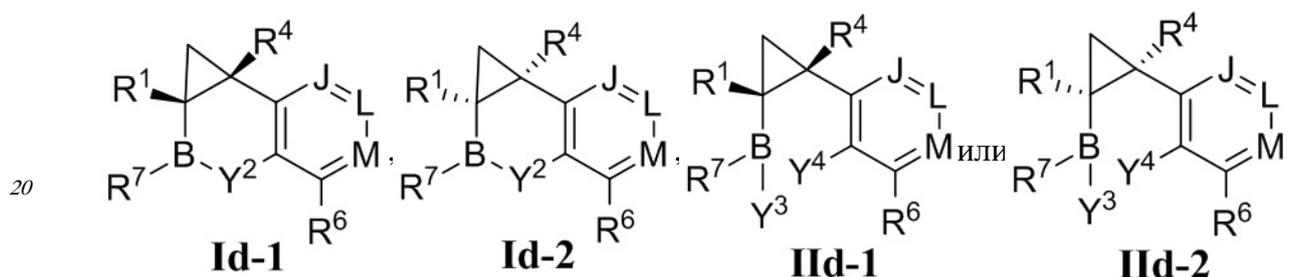
45 10. Соединение по п. 1, где R представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, имеющее структуру формулы Ib или IIb, или его фармацевтически приемлемые соли:



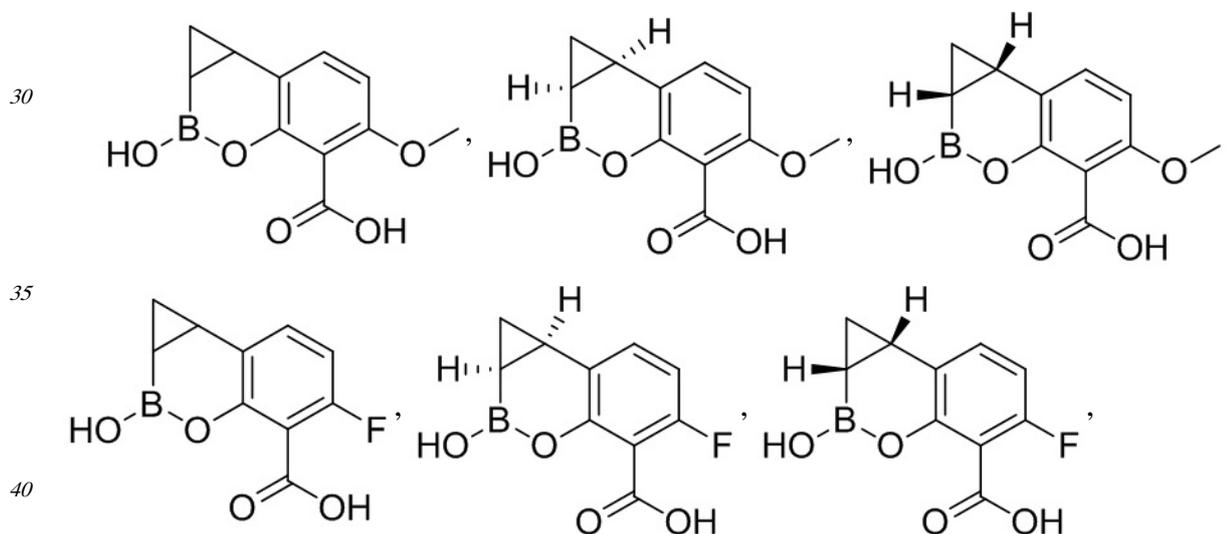
10 где циклопропильный фрагмент  необязательно замещен одним или более R⁵.

15 21. Соединение по п. 20, имеющее структуру формулы Id-1, Id-2, IId-1 или IId-2, или его фармацевтически приемлемые соли:

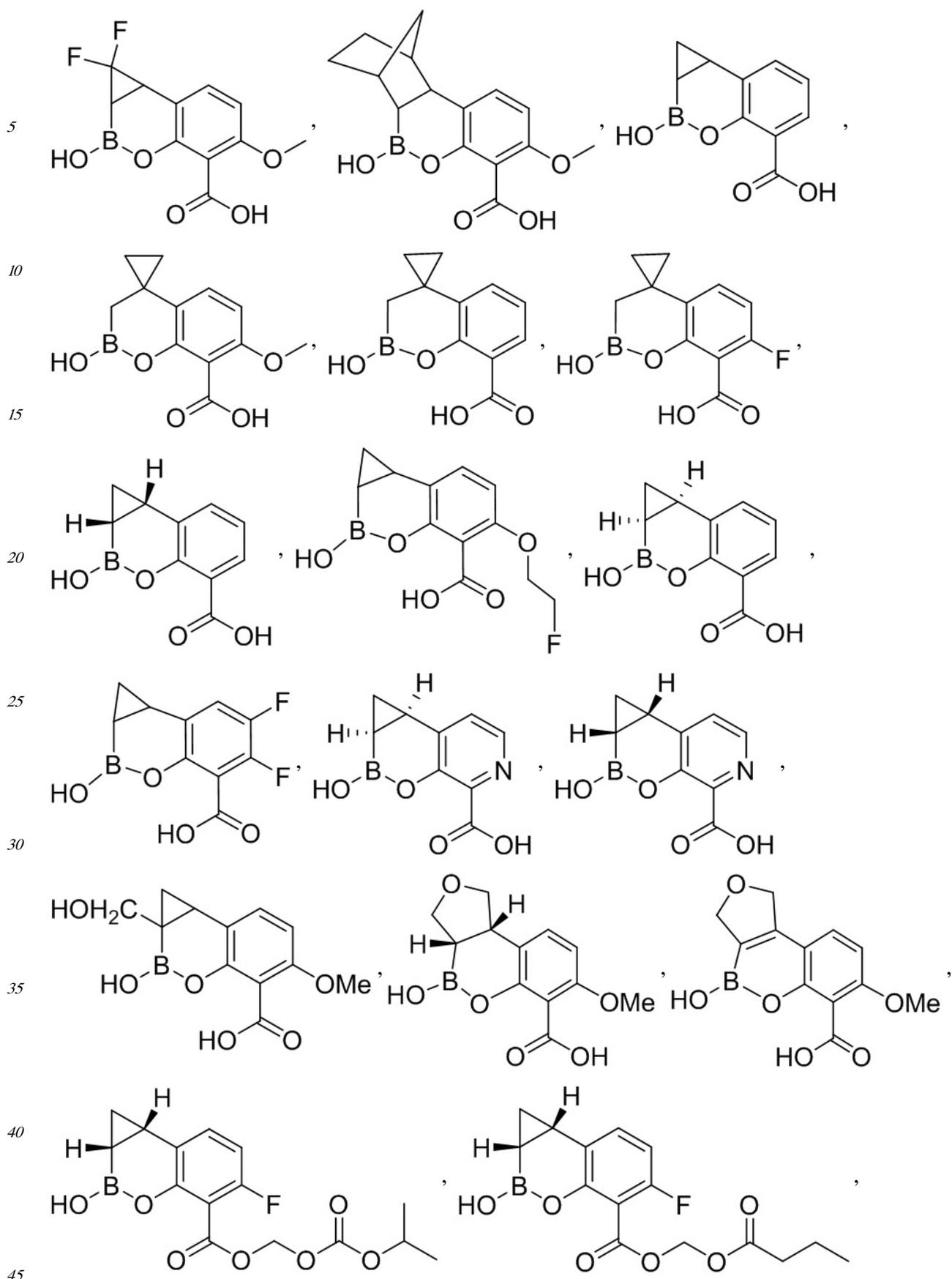


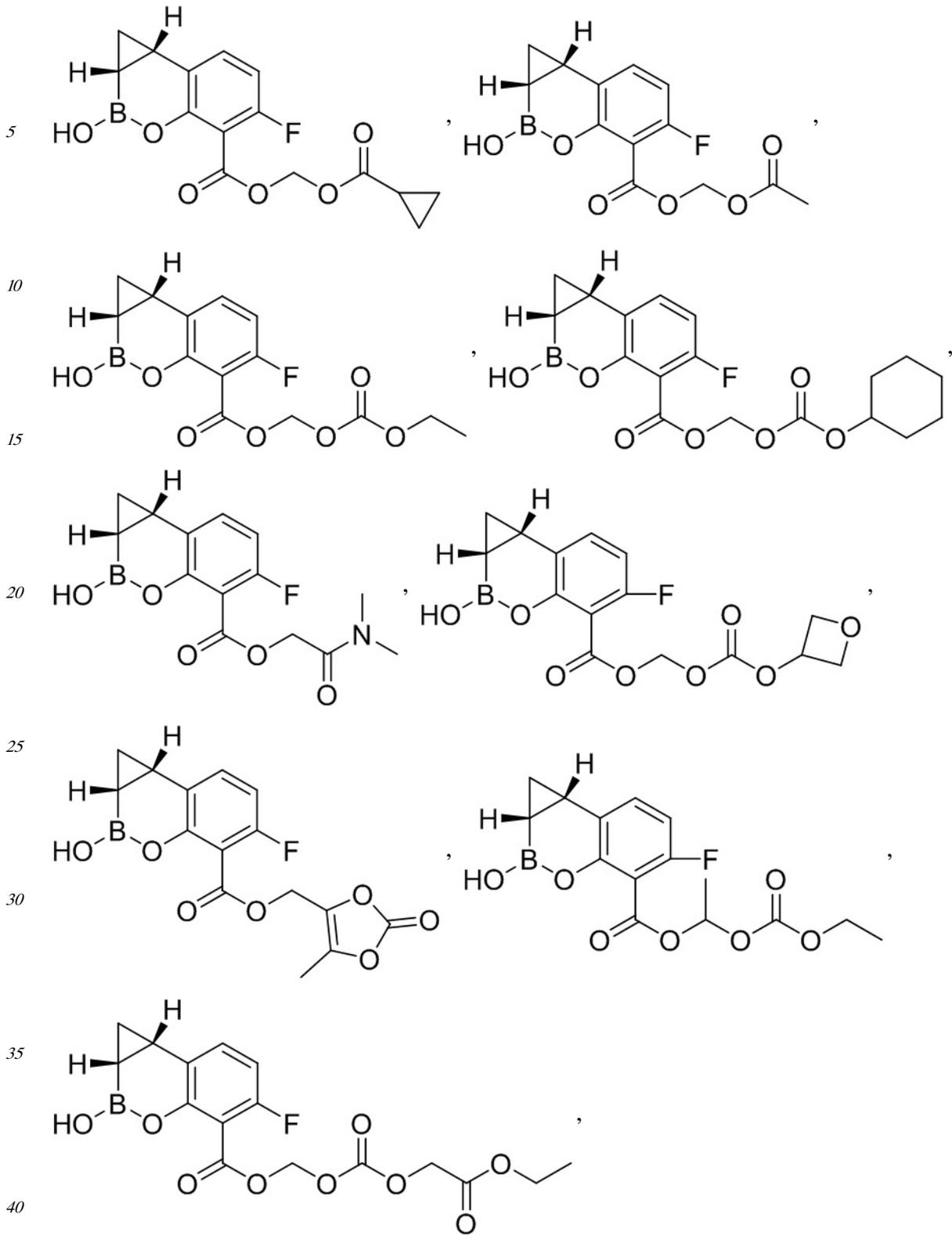
25 22. Соединение по любому из пп. 1-16, где R³ и R⁴ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из C₃циклоалкила.

23. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

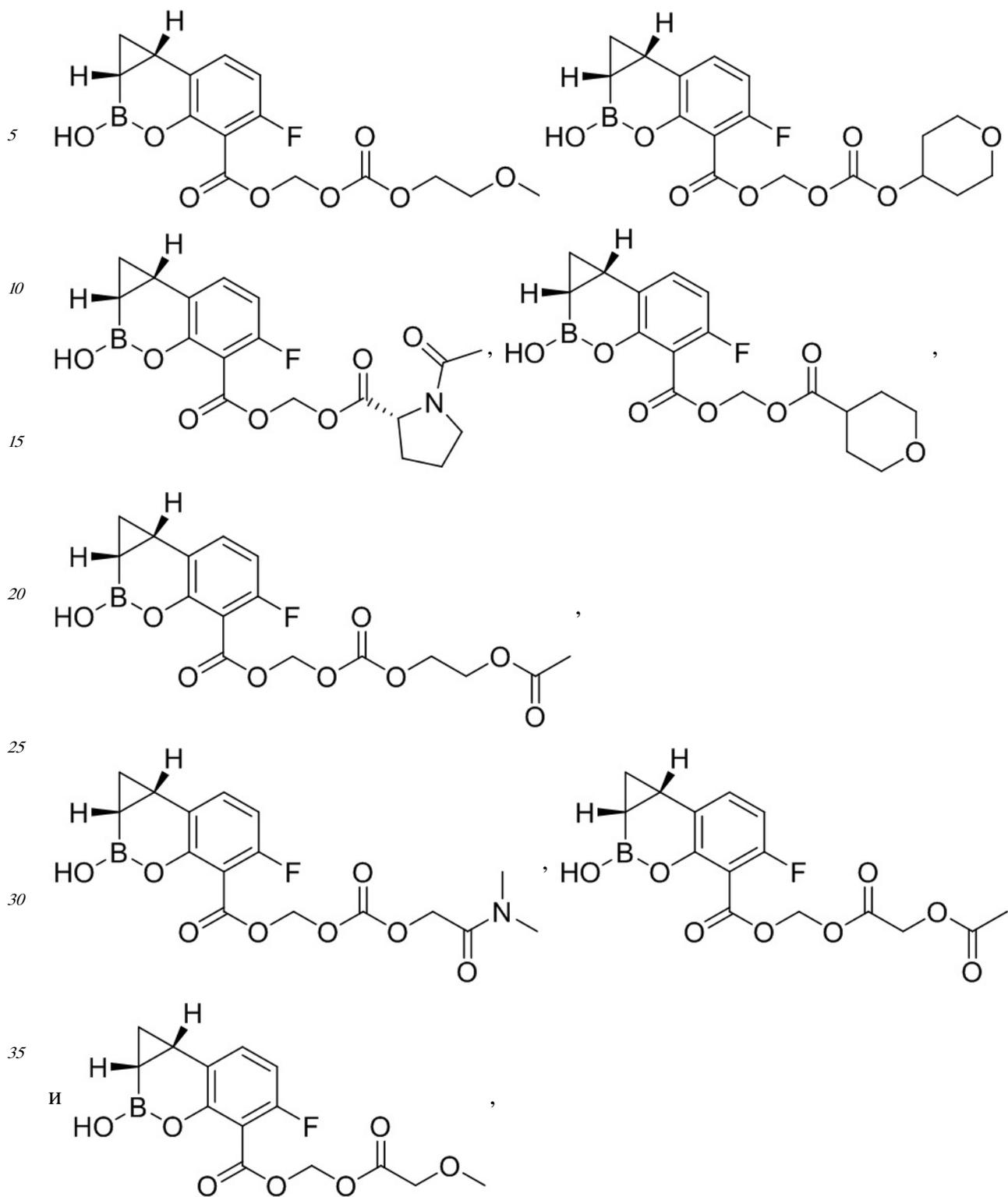


45



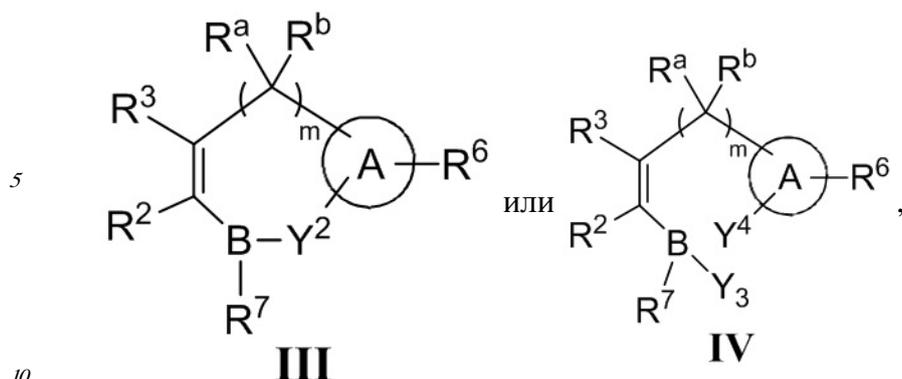


45



или его фармацевтически приемлемые соли.

24. Соединение, имеющее структуру формулы III или IV, или его фармацевтически приемлемые соли:



где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой H или галоген или R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероцикл, где гетероцикл содержит один или несколько атомов

15 кислорода;

m представляет 0;

A представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{12} ;

R^6 представляет собой $-C(O)OR$;

20 R представляет собой H;

R^7 представляет собой $-OH$;

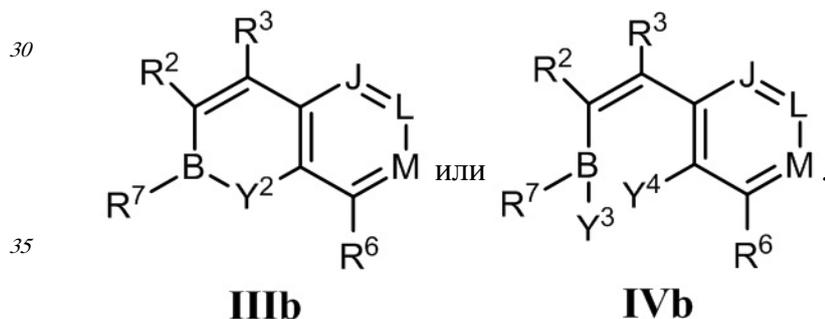
R^{12} представляет собой незамещенный C_{1-6} алкокси;

Y^2 представляет собой $-O-$;

25 Y^3 представляет собой $-OH$; и

Y^4 представляет собой $-OH$.

25. Соединение по п. 24, имеющее структуру формулы IIIb или IVb, или его фармацевтически приемлемые соли:



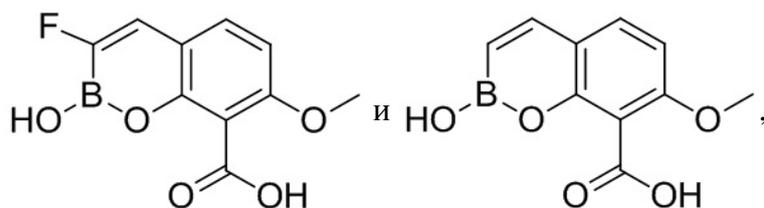
26. Соединение по п. 24 или 25, где каждый J, L и M представляет собой CR^{12} .

40 27. Соединение по любому из пп. 24-26, где R^2 представляет собой водород или галоген.

28. Соединение по любому из пп. 24-27, где R^3 представляет собой водород.

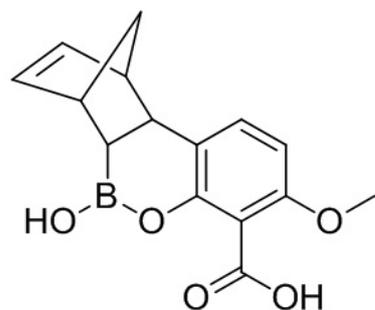
29. Соединение по любому из пп. 24-28, где R^{12} представляет собой метокси.

45 30. Соединение по п. 24, выбранное из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемые соли.

31. Соединение структуры



или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного металла или соль аммония.

33. Соединение по п. 32, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

34. Фармацевтическая композиция, имеющая ингибирующую активность в отношении β -лактамазы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, дополнительно содержащая дополнительное лекарственное средство.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, где указанное дополнительное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из антибактериального агента, противогрибкового агента, противовирусного агента, противовоспалительного агента и противоаллергического агента.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где указанное дополнительное лекарственное средство представляет собой β -лактамный антибактериальный агент.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, где указанный β -лактамный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из Амоксициллина, Ампициллина (Пивампициллина, Гетациллина, Бакампициллина, Метампициллина, Талампициллина), Эпициллина, Карбенициллина (Кариндациллина), Тикарциллина, Темоциллина, Азлоциллина, Пиперациллина, Мезлоциллина, Мециллинама (Пивмециллинама), Сулбенициллина, Бензилпенициллина (G), Клометоциллина, Бензатина бензилпенициллина, Прокаина бензилпенициллина, Азидоциллина, Пенамециллина, Феноксиметилпенициллина (V), Пропициллина, Бензатина феноксиметилпенициллина, Фенетициллина, Клоксациллина (Диклоксациллина, Флуклоксациллина), Оксациллина, Метициллина, Нафциллина, Фаропенема, Томопенема, Разупенема, Цефазолина, Цефацетрила, Цефадроксила, Цефалексина, Цефалоглицина, Цефалониума, Цефалоридина, Цефалотина, Цефапирина, Цефатризина, Цефазедона, Цефазафлура, Цефрадина, Цефроксадина, Цефтезола, Цефаклора, Цефамандола, Цефминокса, Цефоницида, Цефоранида, Цефотиама, Цефпрозила, Цефбуперазона, Цефуроскима, Цефузонома, Цефокситина, Цефотетана, Цефметазола,

Лоракарбефа, Цефиксима, Цефтриаксона, Цефкапена, Цефдалоксима, Цефдинира, Цефдиторена, Цефетамета, Цефменоксима, Цефодизима, Цефоперазона, Цефотаксима, Цефпимизола, Цефпирамида, Цефподоксима, Цефсулодина, Цефтерама, Цефтибутена, Цефтиолена, Цефтизоксима, Фломоксефа, Латамоксефа, Цефепима, Цефозопрана, 5 Цефпирома, Цефхинома, Цефтобипрола, Цефтаролина, СХА-101, RWJ-54428, МС-04,546, МЕ1036, Цефтиофура, Цефхинома, Цефовецина, RWJ-442831, RWJ-333441 и RWJ-333442 или его фармацевтически приемлемой соли.

39. Фармацевтическая композиция по п. 37, где указанный β -лактамыный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из Цефтазидима, Биапенема, 10 Дорипенема, Эртапенема, Имипенема, Меропенема, Тебипенема, Тебипенема пивоксила, Апапенема и Панипенема.

40. Фармацевтическая композиция по п. 37, где указанный β -лактамыный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из Азтреонама, Тигемонама, BAL30072, SYN 2416 и Карумонама.

15 41. Фармацевтическая композиция по п. 37, где указанный β -лактамыный антибактериальный агент представляет собой Цефтибутен или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Фармацевтическая композиция по п. 37, где указанный β -лактамыный антибактериальный агент представляет собой Меропенем или его фармацевтически 20 приемлемую соль.

43. Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с β -лактамыным антибактериальным агентом.

25 44. Способ по п. 43, где указанный β -лактамыный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из Амоксициллина, Ампициллина (Пивампициллина, Гетациллина, Бакампициллина, Метампициллина, Талампициллина), Эпициллина, Карбенициллина (Кариндациллина), Тикарциллина, Темоциллина, Азлоциллина, Пиперациллина, Мезлоциллина, Мециллинама (Пивмециллинама), Сулбенициллина, Бензилпенициллина 30 (G), Клометоциллина, Бензатина бензилпенициллина, Прокаина бензилпенициллина, Азидоциллина, Пенамециллина, Феноксиметилпенициллина (V), Пропициллина, Бензатина феноксиметилпенициллина, Фенетициллина, Клоксациллина (Диклоксациллина, Флуклоксациллина), Оксациллина, Метициллина, Нафциллина, Фаропенема, Томопенема, Разупенема, Цефазолина, Цефацетрила, Цефадроксила, 35 Цефалексина, Цефалоглицина, Цефалониума, Цефалоридина, Цефалотина, Цефалирина, Цефатризина, Цефазедона, Цефазафлура, Цефрадина, Цефроксадина, Цефтезола, Цефаклора, Цефамандола, Цефминокса, Цефоницида, Цефоранида, Цефотиама, Цефпрозила, Цефбуперазона, Цефуроксима, Цефузонома, Цефокситина, Цефотетана, Цефметазола, Лоракарбефа, Цефиксима, Цефтриаксона, Цефкапена, Цефдалоксима, 40 Цефдинира, Цефдиторена, Цефетамета, Цефменоксима, Цефодизима, Цефоперазона, Цефотаксима, Цефпимизола, Цефпирамида, Цефподоксима, Цефсулодина, Цефтерама, Цефтибутена, Цефтиолена, Цефтизоксима, Фломоксефа, Латамоксефа, Цефепима, Цефозопрана, Цефпирома, Цефхинома, Цефтобипрола, Цефтаролина, СХА-101, RWJ-54428, МС-04,546, МЕ1036, Цефтиофура, Цефхинома, Цефовецина, RWJ-442831, RWJ- 45 333441 и RWJ-333442 или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ по п. 43, где указанный β -лактамыный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из Цефтазидима, Биапенема, Дорипенема, Эртапенема, Имипенема, Меропенема, Тебипенема, Тебипенема пивоксила, Апапенема и Панипенема.

46. Способ по п. 43, где указанный β -лактамный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из Азтреонама, Тигемонама, BAL30072, SYN 2416 и Карумонама.

47. Способ по п. 43, где указанный β -лактамный антибактериальный агент представляет собой Цефтибутен или его фармацевтически приемлемую соль.

5 48. Способ по п. 43, где указанный β -лактамный антибактериальный агент представляет собой Меропенем или его фармацевтически приемлемую соль.

49. Способ по любому из пп. 43-48, где указанный субъект представляет собой млекопитающее.

50. Способ по п. 49, где указанное млекопитающее представляет собой человека.

10 51. Способ по любому из пп. 43-50, где указанная инфекция включает бактерии, выбранные из группы, состоящей из *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Borrelia burgdorferi*, *Kingella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides distasonis*, группы гомологов *Bacteroides 3452A*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*,
15 *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus saccharolyticus*.

25 52. Способ по любому из пп. 43-50, где указанная инфекция включает бактерии, выбранные из группы, состоящей из *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*,
30 *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* и *Bacteroides splanchnicus*.

40

45