УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124464** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 31/00
A61P 31/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2018 12390**

(22) Дата подання заявки: **28.06.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **23.09.2021**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/357,165**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **30.06.2016**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **10.05.2019, Бюл.№ 9**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **22.09.2021, Бюл.№ 38**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2017/039787, 28.06.2017**

(72) Винахідник(и):
Хекер Скотт (US),
Редді Раджа К. (US),
Глінка Томаш (US),
Родні Ольга (US)

(73) Володілець (володільці):
КЬЮПЕКС БІОФАРМА, ІНК.,
3013 Science Park Rd., 1st Floor, San Diego, California 92121, United States of America (US)

(74) Представник:
Кістерський Тимофій Арсенійович, реєстр. №457

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Anonymous, REGISTRY, (20050215), Database accession no. 831209-98-4, URL: STN, XP055587452 [X] 1, 10-14, 17-18, 22-23, 31- 32 * ; 6H-Denz[c,e][1,2]oxaborin, 6a, 1 0a-dihydro-6-hydroxy-Whole record *
Anonymous, REGISTRY, (20050215), Database accession no. 831210-03-8, URL: STN, XP055587454 [X] 1, 10-14, 17-18, 22-23, 31- 32 * ; 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaborin, 2,4-dibromo-6a, 1 0a-dihydro-6-hydroxy-Whole record *
US 3686398 A, 22.08.1972
US 4353807 A, 12.10.1982
WO 2010/130708 A9, 18.11.2010
WO 2012/021455 A1,16.02.2012
WO 2016/003929 A1, 07.01.2016
SUMIDA, Y. et al., "Boron-Selective Biaryl Coupling Approach to Versatile Dibenzoxaborins and Application to Concise Synthesis of Defucogilvocarcin M", Organic Letters, (20140000), vol. 16, no. 23, pages 6240 - 6243, XP055309267 [A] 0 * Whole document, in particular, Table 1; Schemes 1-2, 4 *
WO 2014/089365 A1, 12.06.2014

(54) ПОХІДНІ БОРОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСТОСУВАННЯ

UA 124464 C2

(57) Реферат:

В даній заявці запропоновані композиції протимікробних сполук, фармацевтичні композиції, спосіб їх застосування й одержання. Деякі варіанти реалізації стосуються похідних боронової кислоти та їх застосування як терапевтичних агентів, наприклад інгібіторів β-лактамаз (BLIs).

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Область техніки

[0001] Дана заявка відноситься до областей хімії та медицини. Більше конкретно, дана заявка відноситься до протимікробних сполук на основі боронової кислоти, композицій, їх одержання та їх застосування в якості терапевтичних агентів.

Опис рівня техніки

[0002] Протягом останньої половини століття антибіотики є ефективними засобами для лікування інфекційних захворювань. З моменту розробки антибіотикотерапії до кінця 1980-х років у розвинених країнах бактеріальні інфекції перебували практично під повним контролем. Однак в результаті впливу, викликаного застосуванням антибіотиків, широко поширилися механізми множинної стійкості, і вони загрожують клінічній цінності антибактеріальної терапії. Збільшення кількості стійких до антибіотиків штамів стало особливо поширене у великих лікарнях і центрах з догляду. Наслідки збільшення кількості стійких штамів включають більше високу захворюваність та смертність, більше тривалу госпіталізацію пацієнтів і збільшення витрат на лікування.

[0003] Різні бактерії у процесі еволюції придбали здатність виробляти ферменти, дезактивуючі β-лактами, а саме β-лактамази, які протидіють ефективності різних β-лактамних антибіотиків. β-лактамази можуть бути об'єднані в 4 класи залежно від їх амінокислотних послідовностей, а саме в класи A, B, C і D згідно з класифікацією Ambler. Ферменти класів A, C і D включають β-лактамази, які містять в активному центрі серин, ферменти класу B зустрічаються рідше, і вони є Zn-залежними. Зазначені ферменти каталізують хімічне розкладання β-лактамних антибіотиків, у результаті чого вони втрачають активність. Деякі β-лактамази можуть переноситися всередині та між різними штамами і видами бактерій. Швидке поширення бактеріальної стійкості й еволюція полірезистентних штамів серйозно обмежують доступні варіанти лікування β-лактамами.

[0004] Збільшення числа штамів бактерій, які експресують β-лактамазу класу D, таких як Acinetobacter baumannii, стало зростаючою погрозою, пов'язаною з множинною лікарською стійкістю. Штами A. baumannii експресують β-лактамази класів A, C і D. β-лактамази класу D, такі як сімейства оксацилінази (OXA), є особливо ефективними при руйнуванні β-лактамних антибіотиків типу карбапенемів, наприклад іміпенему, що являє собою активний компонент типу карбапенемів у складі Примаксину (Primaxin®) від 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). Це створило актуальну погрозу для ефективного застосування лікарських засобів зазначеної категорії для лікування та запобігання бактеріальних інфекцій. І дійсно, число внесених у каталоги β-лактамаз на основі серину різко збільшилося від менше десяти в 1970-х роках до більше 300 варіантів. Зазначені проблеми сприяли розробці п'яти «поколінь» цефалоспоринів. При первісному впровадженні в клінічну практику цефалоспорини розширеного спектра були стійкі до гідролізу під дією переважних β-лактамаз класу A TEM-1 і SHV-1. Однак розвиток стійких штамів шляхом замін окремих амінокислот в TEM-1 і SHV-1 у процесі еволюції призвів до появи фенотипу β-лактамаз розширеного спектра (ESBL).

[0005] Недавно з'явилися нові β-лактамази, які гідролізують протимікробні засоби класу карбапенемів, включаючи іміпенем, біапенем, дорипенем, меропенем й ертапенем, а також інші β-лактамні антибіотики. Зазначені карбапенемази належать до молекулярних класів A, B і D. Карбапенемази класу A типу KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) головним чином виявляються в Klebsiella pneumoniae, але в цей час їх наявність також відзначена в інших бактерій сімейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa й Acinetobacter baumannii. Карбапенемаза типу KPC була вперше описана в 1996 році у Північній Каролініі, але з тих пір одержала широке поширення в США. Особливі проблеми вона викликала в районі Нью-Йорка, де було представлено декілька звітів про її поширення у великих лікарнях і захворюваності пацієнтів. Крім того, зазначені ферменти недавно були зареєстровані у Франції, Греції, Швеції, Великобританії, і спалах пов'язаної з ними інфекції недавно був відзначений в Німеччині. Лікування інфекцій, викликаних стійкими штамами, із застосуванням карбапенемів може мати несприятливі результати.

[0006] Цинк-залежні метало-β-лактамази класу B головним чином представлені типами VIM, IMP і NDM. IMP- і VIM-продукуючі K. pneumonia були вперше виявлені в 1990-х роках в Японії та в 2001 році у Південній Європі, відповідно. IMP-позитивні штами як і раніше часто зустрічаються в Японії, а також викликали внутрішньолікарняні спалахи в Китаї й Австралії. Однак поширення IMP-продукуючих бактерій сімейства Enterobacteriaceae в інших країнах світу, очевидно, певною

мірою обмежене. VIM-продукуючі ентеробактерії нерідко можуть бути виділені в середземноморських країнах, що досягає масштабів епідемії в Греції. Частота виділення VIM-продукуючих штамів залишається низкою у Північній Європі та в США. У протилежність цьому, характерною рисою ізолятів NDM-продукуючих K. pneumoniа було їхнє швидке поширення з епіцентру, Індійського субконтиненту, в Західну Європу, Північну Америку, Австралію та на Далекий Схід. Більше того, гени NDM швидко поширилися серед різних видів бактерій, відмінних від K. pneumoniа.

[0007] Плазмід-експресовані карбапенемази класу D відносяться до типу OXA-48. OXA-48-продукуючі K. pneumoniа були вперше виявлені в Туреччині в 2001 році. Середній Схід і Північна Африка залишаються основними вогнищами зараження. Однак недавнє виділення організмів, які продукують карбапенемази типу OXA-48, в Індії, Сенегалі й Аргентині свідчить про можливість глобального поширення. Виділення OXA-48 у бактерій, відмінних від K. pneumoniа, підкреслює потенціал OXA-48 до поширення.

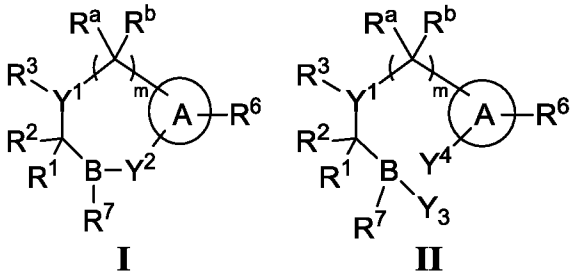
[0008] Лікування інфекцій, викликаних штамами, які продукують кожну із зазначених карбапенемаз, із застосуванням карбапенемів може мати невеликий ефект.

[0009] Інший механізм опосередкованої β-лактамазами стійкості до карбапенемів включає комбінацію механізмів проникності або відтоку разом з гіперпродукцією бета-лактамаз. Одним із прикладів є втрата порину разом з гіперпродукцією бета-лактамази ampC, в результаті чого виникає стійкість до іміпенему в Pseudomonas aeruginosa. В результаті підвищеної експресії ефлюксних насосів разом з гіперпродукцією β-лактамази ampC також може виникнути стійкість до карбапенему, такому як меропенем.

[0010] Таким чином, існує необхідність у поліпшених інгібіторах β-лактамаз (BLIs).

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0011] Деякі варіанти реалізації, описані у даному документі, відносяться до сполук, що мають структуру формули I або II, або їх фармацевтично прийнятних солей:



I II

,

де

Y^1 являє собою N або CR^4;

m являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

(a)

R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10 членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^4, R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, С-карбокси, О-карбокси, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(b)

R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^2, R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(c)

R^1 і R^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^3, R^4, R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(d)

R^a і R^b разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^2, R^3 і R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(e)

R^a і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^2, R^3 і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу,

необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, С-карбокси, О-карбокси, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^5 являє собою $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

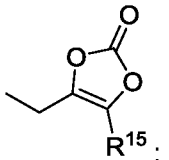
t являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

G вибраний з групи, що складається з Н, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл) C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил) C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6}алкілу, ацилу, С-карбокси, О-карбокси, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

A вибраний з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10}арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^{12};

R^6 вибраний з групи, що складається з Н, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, ОН, -C(O)OR, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно, $–N(OR^8)R^9$, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілтіолу, С-амідо, S-сульфонамідо, CN, сульфінілу, сульфонілу й ізостера карбонової кислоти;

R вибраний з групи, що складається з Н, C_{1-9} алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоциклілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членного гетероциклілу), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$алкоксіалкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоциклілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членного гетероциклілу), $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$алкоксіалкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ арилу, $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу,



$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу та ;

R^7 вибраний з групи, що складається з -ОН, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно та $–N(OR^8)R^9$;

кожний R^8 і R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з Н, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

кожний R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з Н, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

R^{12} вибраний з групи, що складається з водню, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл) C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, С-карбокси, О-карбокси, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, сульфгідрилу, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ і $-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$;

кожний R^{13} і R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

R^{15} являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл;

Y^2 вибраний з групи, що складається з -O-, -S- і $-NR^g-$;

Y^3 вибраний з групи, що складається з -OH, -SH і $-NHR^g$;

Y^4 вибраний з групи, що складається з -OH, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно та $-N(OR^8)R^9$; і

Y^5 вибраний з групи, що складається з -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -O-, $-CR^fR^g-$ і $-NR^g-$, або Y^5 відсутній;

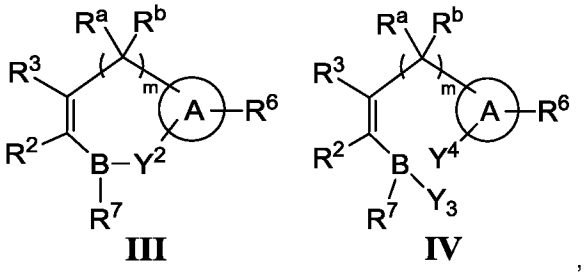
Y^6 вибраний з групи, що складається з -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -O-, $-CR^fR^g-$ і $-NR^f-$;

K вибраний з групи, що складається з C-амідо; N-амідо; S-сульфонамідо; N-сульфонамідо; $-NR^fC(O)NR^fR^g$; $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$; $-C(=NR^e)R^c$; $-C(=NR^e)NR^fR^g$; $-NR^fCR^c(=NR^e)$; $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$; C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо;

кожний R^c, R^d, R^e, R^f і R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу; і

кожний p і q незалежно становить 0 або 1.

[0012] Деякі варіанти реалізації, описані у даному документі, відносяться до сполук, що мають структуру формули III або IV, або їх фармацевтично прийнятних солей:



,

де

(a)

кожний з R^2 і R^3 незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, або R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5;

m являє собою ціле число, що становить 0 або 1; і

кожний R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано,

гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, або R^a і R^b разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спірокільце або спірокільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5; або

(b)

m становить 1;

R^a і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5; і

кожний R^2 і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^5 являє собою $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

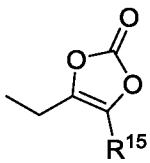
t являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

G вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл) C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

A являє собою кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10}арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^{12};

R^6 вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, OH, -C(O)OR, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно, $-N(OR^8)R^9$, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілтіолу, C-амідо, S-сульфонамідо, CN, сульфінілу, сульфонілу й ізостера карбонової кислоти;

R вибраний з групи, що складається з H, C_{1-9} алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоциклілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членного гетероциклілу), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$ алкоксіалкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоциклілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членного гетероциклілу), $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$алкоксіалкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ арилу, $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкілу,



-$CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу та ;

R^7 вибраний з групи, що складається з -OH, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно та $–N(OR^8)R^9$;

кожний R^8 і R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

кожний R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

R^{12} вибраний з групи, що складається з водню, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілтіолу, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, сульфгідрилу, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ і $-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$;

кожний R^{13} і R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

R^{15} являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл;

Y^2 вибраний з групи, що складається з -O-, -S- і $-NR^g$-;

Y^3 вибраний з групи, що складається з -OH, -SH і $-NHR^g$;

Y^4 вибраний з групи, що складається з -OH, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно та $-N(OR^8)R^9$;

Y^5 вибраний з групи, що складається з -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -O-, $-CR^fR^g$- і $-NR^g$-, або Y^5 відсутній;

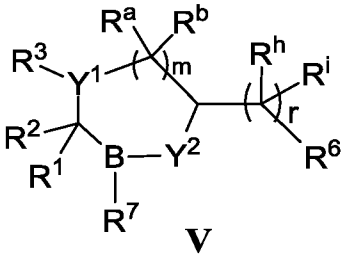
Y^6 вибраний з групи, що складається з -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -O-, $-CR^fR^g$- і $-NR^f$-;

K вибраний з групи, що складається з C-амідо; N-амідо; S-сульфонамідо; N-сульфонамідо; $-NR^fC(O)NR^fR^g$; $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$; $-C(=NR^e)R^c$; $-C(=NR^e)NR^fR^g$; $-NR^fCR^c(=NR^e)$; $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$; C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; і 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного 0-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо;

кожний R^c, R^d, R^e, R^f і R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу; і

кожний p і q незалежно становить 0 або 1.

[0013] Деякі інші варіанти реалізації, описані у даному документі, відносяться до сполук, що мають структуру формули V, або їх фармацевтично прийнятних солей



V

,

де

Y^1 являє собою N або CR^4;

m являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

r являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

(a)

R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^4, R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(b)

R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^2, R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(c)

R^1 і R^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^3, R^4, R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси,

необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(d)

R^a і R^b разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^2, R^3 і R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

(e)

R^a і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1, R^2, R^3 і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10} арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^5 являє собою -$Y^{5-}(CH_2)_t$-G;

t являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

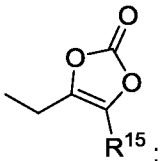
G вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл) C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил) C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^6 вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного -$(CH_2)_nC(O)OR$ й ізостера карбонової кислоти;

n являє собою ціле число, вибране з 0-6;

R вибраний з групи, що складається з H, C_{1-9} алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоциклілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членного гетероциклілу), -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$алкоксіалкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоциклілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членного гетероциклілу), -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$алкоксіалкілу,

-$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ арилу, -$CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу,



-$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу та ;

R^7 вибраний з групи, що складається з -OH, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно та –$N(OR^8)R^9$;

кожний R^8 і R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

кожний R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

кожний R^{13} і R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

R^{15} являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл;

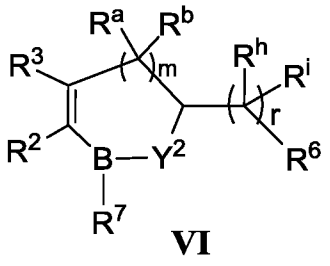
Y^2 вибраний з групи, що складається з -O-, -S- і -NR^9-;

Y^5 вибраний з групи, що складається з -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -O-, -CR^fR^g- і -NR^g-, або Y^5 відсутній;

кожний R^c, R^d, R^e, R^f і R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу; і

кожний R^h і R^i незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, ціано, аміно, C-амідо, N-амідо, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу; або R^h і R^i разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5.

[0014] Деякі варіанти реалізації, описані у даному документі, відносяться до сполук, що мають структуру формули VI, або їх фармацевтично прийнятних солей:



VI

,

де r являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

(a)

кожний з R^2 і R^3 незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково

заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, або R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5;

m являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

кожний R^a і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$, або R^a і R^b разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5; або

(b)

m становить 1;

R^a і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5; і

кожний R^2 і R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^5 являє собою -Y^5-$(CH_2)_t$-G;

t являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

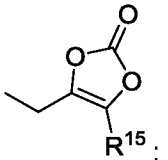
G вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} галогеналкокси, необов'язково заміщеного (C_{1-6} алкоксі)C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-10}алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_{3-7} карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (3-10-членного гетероцикліл) C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного (C_{6-10}арил) C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, необов'язково заміщеного (5-10-членного гетероарил) C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

R^6 вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного -$(CH_2)_nC(O)OR$ й ізостера карбонової кислоти;

n являє собою ціле число, вибране з 0-6;

R вибраний з групи, що складається з H, C_{1-9} алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$ алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоциклілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членного гетероциклілу), -$CR^{10}R^{11}OC(O)$ C_{2-8}алкоксіалкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоциклілу,

-$CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членного гетероциклілу), -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$алкоксіалкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$ арилу, -$CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу,



-$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкілу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкілу та R^{15};

R^7 вибраний з групи, що складається з -OH, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, аміно та $-N(OR^8)R^9$;

кожний R^8 і R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

кожний R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

кожний R^{13} і R^{14} незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-6}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

R^{15} являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл;

Y^2 вибраний з групи, що складається з -O-, -S- і $-NR^9$-;

Y^5 вибраний з групи, що складається з -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -O-, $-CR^fR^g$- і $-NR^g$-, або Y^5 відсутній;

кожний R^c, R^d, R^e, R^f і R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу; і

кожний R^h і R^i незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, ціано, аміно, C-амідо, N-амідо, необов'язково заміщеного C_{1-4}алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10}арилу та необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу; або R^h і R^i разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спіроциклічне кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5.

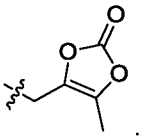
[0015] Деякі інші варіанти реалізації, описані у даному документі, відносяться до фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки, що має структуру формули I, II, III, IV, V або VI, описаної у даному документі, або її фармацевтично прийнятних солей та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації зазначена фармацевтична композиція може додатково містити додатковий лікарський засіб.

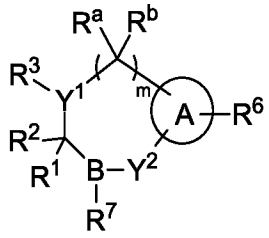
[0016] Деякі інші варіанти реалізації, описані у даному документі, відносяться до способів лікування бактеріальної інфекції, які включають введення сполуки, що має структуру формули I, II, III, IV, V або VI, описаної у даному документі, або її фармацевтично прийнятних солей суб'єкту, що потребує цього. У деяких варіантах реалізації зазначений спосіб додатково включає введення зазначеному суб'єкту додаткового лікарського засобу, наприклад зазначений додатковий лікарський засіб може бути вибраний з антибактеріального агента, протигрибкового агента, противірусного агента, протизапального агента або протиалергійного агента.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВАРІАНТІВ РЕАЛІЗАЦІЇ

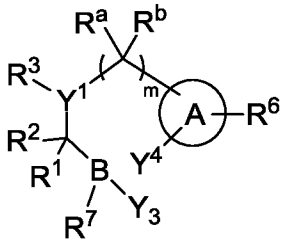
Сполуки формули I або II

[0017] У деяких варіантах реалізації запропоновані сполуки, що містять фрагмент боронової кислоти, які діють як протимікробні агенти й/або як потенціатори протимікробних агентів. Різні варіанти реалізації зазначених сполук включають сполуки, що мають структури формули I або II, описаної вище, або їх фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах реалізації сполук формули I або II R вибраний з H, C_{1-9} алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$

OC_{1-9}алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$арилу та  .

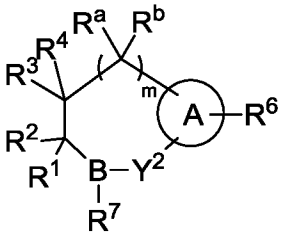


I



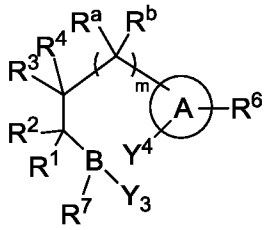
II

[0018] У деяких варіантах реалізації сполуки формули I або II також являють собою сполуки, що мають структуру формули Ia або IIa, або їх фармацевтично прийнятні солі:



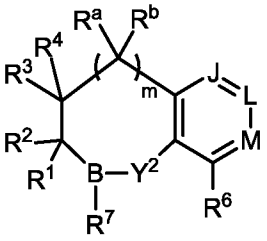
Ia

або



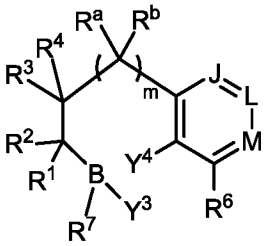
IIa .

[0019] У деяких варіантах реалізації сполуки формули Ia або IIa також являють собою сполуки, що мають структуру формули Ib або IIb, або їх фармацевтично прийнятні солі:



Ib

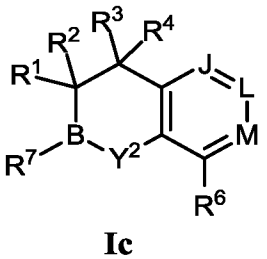
або



IIb ,

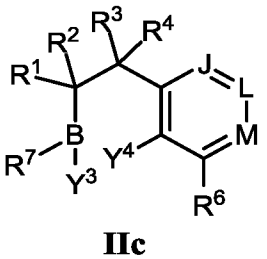
де кожний J, L, M незалежно вибраний з CR^{12} або N (азоту).

[0020] У деяких варіантах реалізації m становить 0, і сполуки формули Ib або IIb також являють собою сполуки, що мають структуру формули Ic або IIc, або їх фармацевтично прийнятні солі:



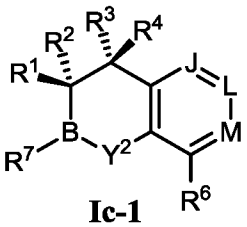
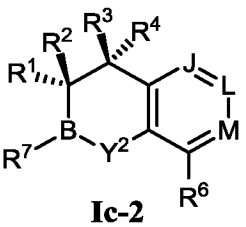
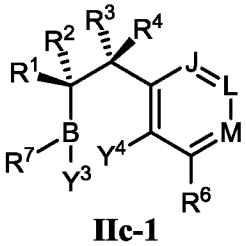
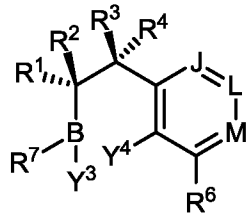
Ic

або

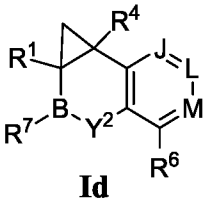
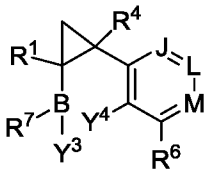
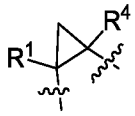
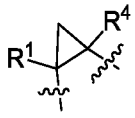
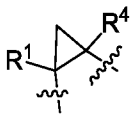


IIc .

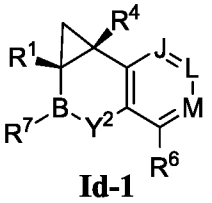
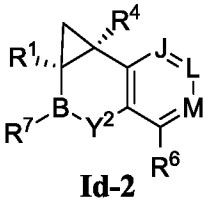
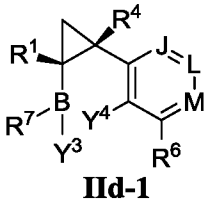
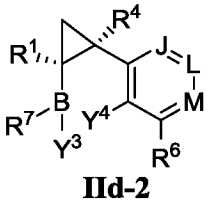
[0021] У деяких варіантах реалізації сполуки формули Ic або IIc перебувають у різній стереоізомерній формі, включаючи сполуки, представлені структурою формули Ic-1, Ic-2, IIc-1 або IIc-2, або їх фармацевтично прийнятні солі:


Ic-1
,

Ic-2
,

IIc-1
або

IIc-2
.

[0022] У деяких варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb або IIc R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5. У деяких таких варіантах реалізації R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_{3-7}карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше R^5. У деяких інших варіантах реалізації R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклопропіл, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.1]гептеніл, тетрагідрофураніл або дигідрофураніл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5. У деяких конкретних варіантах реалізації сполука формули Ic або IIc також являє собою сполуку, що має структуру формули Id або IId, або її фармацевтично прийнятні солі:


Id
або

IId
, де циклопропільний фрагмент

необов'язково заміщений одним або більше R^5. В одному з варіантів реалізації

заміщений одним R^5. В іншому варіанті реалізації

заміщений двома R^5.

[0023] У деяких варіантах реалізації сполуки формули Id або IId перебувають у різних стереоізомерних формах, включаючи сполуки, представлені структурою формули Id-1, Id-2, IId-1 або IId-2, або їх фармацевтично прийнятні солі:

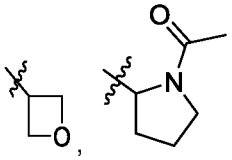
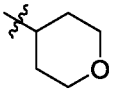
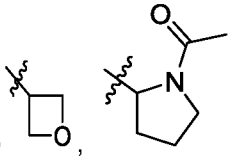
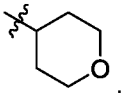

Id-1
,

Id-2
,

IId-1
або

IId-2
.

[0024] У деяких варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc або IId, описаної у даному документі, R^1 являє собою водень. В іншому варіанті реалізації R^1 являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, наприклад C_{1-6} гідроксіалкіл.

[0025] У деяких варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc або IId, описаної у даному документі, R^4 являє собою водень.

[0026] У деяких інших варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb або IIc R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють спірокільце або спірокільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5. У деяких таких варіантах реалізації R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_{3-7}карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше R^5. В одному з варіантів реалізації R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони

приєднані, утворюють циклопропіл, необов'язково заміщений одним або більше R^5. У деяких інших варіантах реалізації R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або більше R^5, наприклад 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, що містить один, два або три гетероатома, вибраних із групи, що складається з кисню, азоту або сірки. У деяких таких варіантах реалізації R^1 являє собою водень. У деяких таких варіантах реалізації R^2 являє собою водень.

[0027] У деяких варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc або IId, описаної у даному документі, R^6 являє собою -C(O)OR. У деяких таких варіантах реалізації R являє собою H або C_{1-9} алкіл. У деяких інших варіантах реалізації R являє собою -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$алкіл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоцикліл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членний гетероцикліл) або -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$алкоксіалкіл. У деяких таких варіантах реалізації зазначений 3-7-членний гетероцикліл являє собою  , або  . У деяких інших варіантах реалізації R являє собою -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкіл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоцикліл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членний гетероцикліл) або -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$алкоксіалкіл. У деяких таких варіантах реалізації зазначений 3-7-членний гетероцикліл являє собою  , або  . У деяких інших варіантах реалізації R являє собою $CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$. У деяких таких варіантах реалізації кожний з R^{13} і R^{14} незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл. У деяких інших варіантах реалізації R являє собою -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкіл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкіл або -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкіл. У деяких варіантах реалізації кожний R^{10} і R^{11} незалежно являє собою водень або C_{1-6} алкіл.

[0028] У деяких варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc або IId, описаної у даному документі, R^7 являє собою -OH.

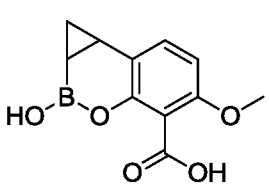
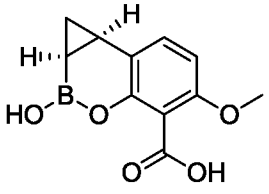
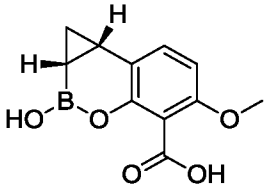
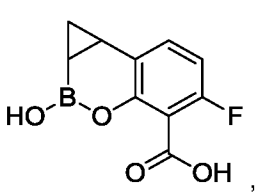
[0029] У деяких варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic або Id, описаної у даному документі, Y^2 являє собою -O-.

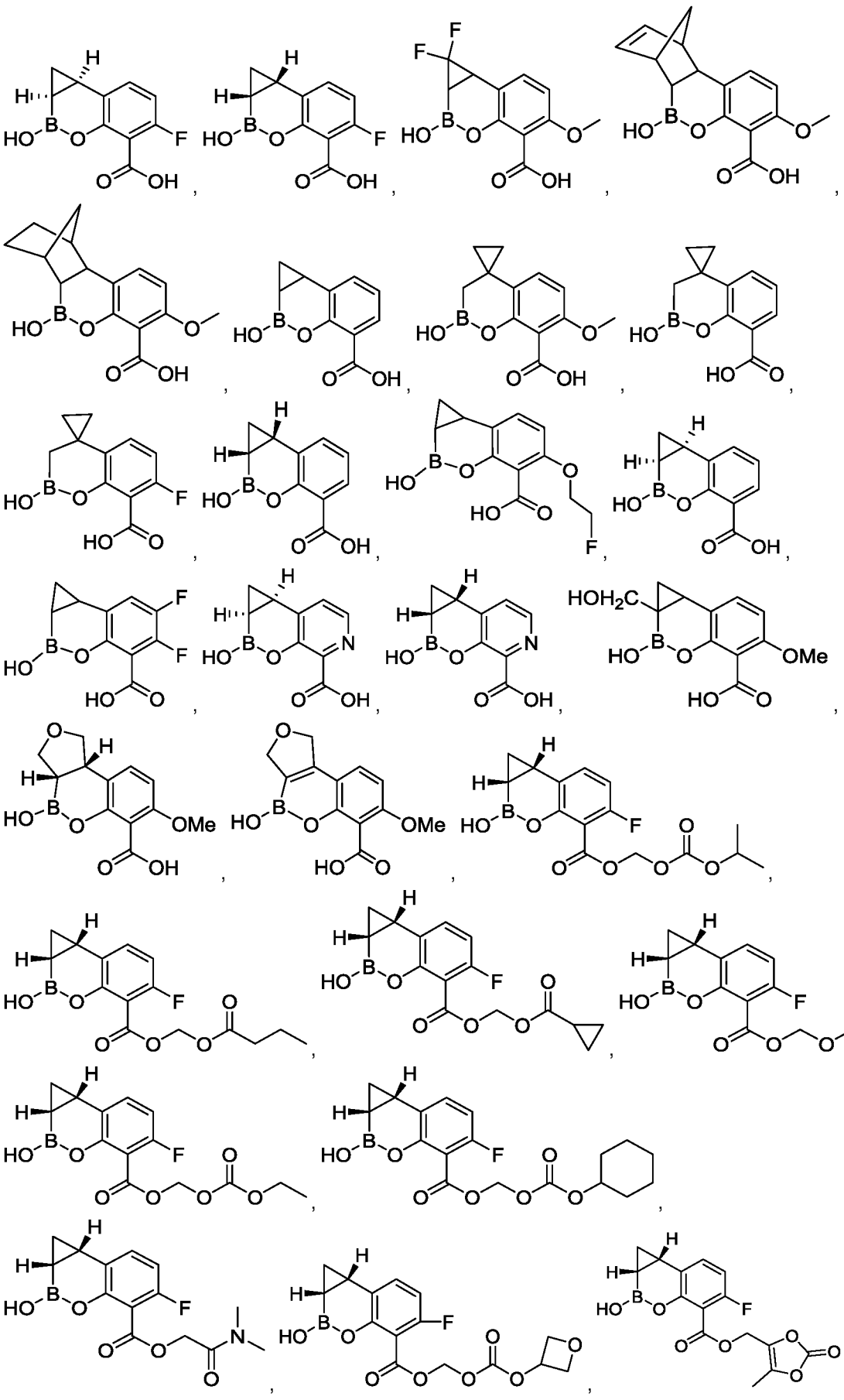
[0030] У деяких варіантах реалізації сполук формули II, IIa, IIb, IIc або IId, описаної у даному документі, Y^3 являє собою -OH. У деяких варіантах реалізації Y^4 являє собою -OH.

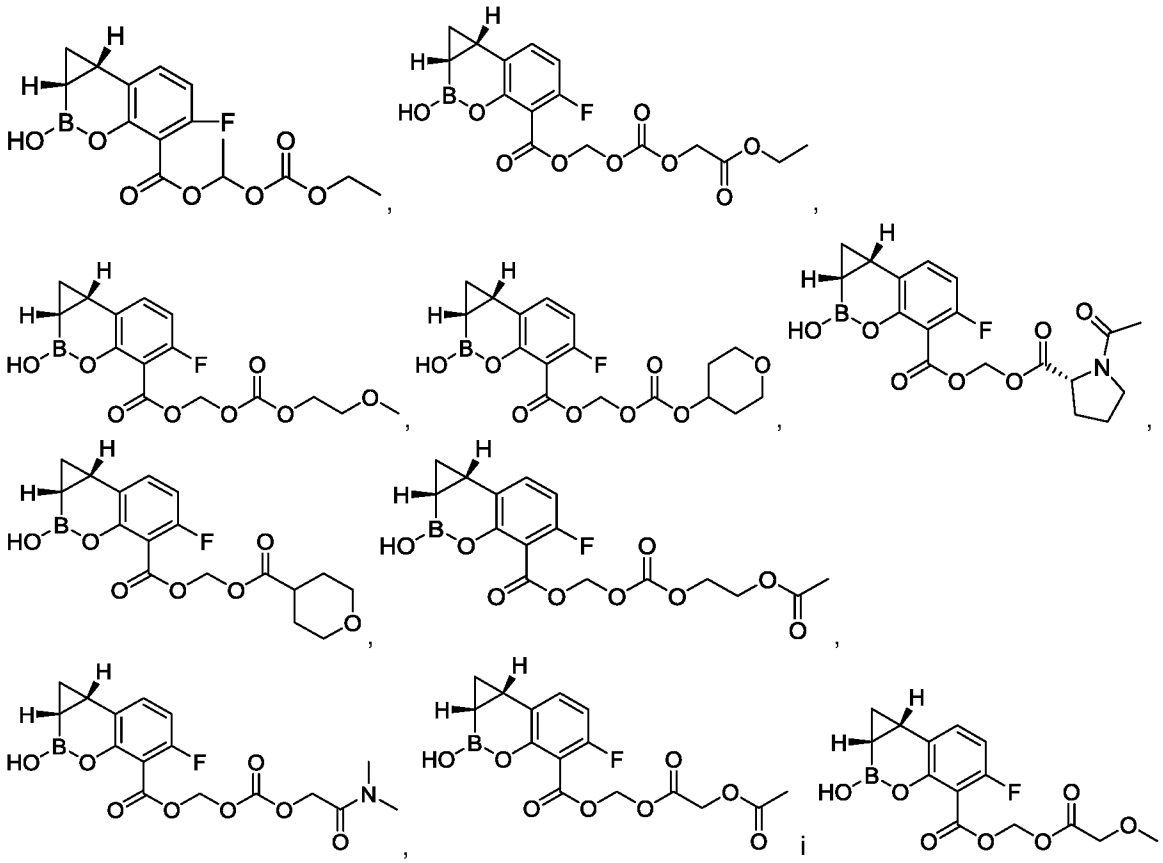
[0031] У деяких варіантах реалізації сполук формули I, Ia, Ib, Ic, Id, II, IIa, IIb, IIc або IId, описаної у даному документі, Y^5 відсутній, і t становить 0, і R^5 вибраний з групи, що складається з аміно, галогену, ціано, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$. В одному з варіантів реалізації R^5 являє собою галоген.

[0032] У деяких варіантах реалізації сполук формули Ib, Ic, Id, IIb, IIc або IId, описаної у даному документі, кожний J, L і M являє собою CR^{12}. У деяких таких варіантах реалізації R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-6} алкокси або C_{1-6} галогеналкокси. У деяких інших варіантах реалізації щонайменше один із J, L і M формули Ib, Ic, Id, IIb, IIc або IId являє собою N (азот). В одному з таких варіантів реалізації M являє собою азот.

[0033] У деяких варіантах реалізації сполуки формули I або II, описаної у даному документі, вибрані з групи, що складається з

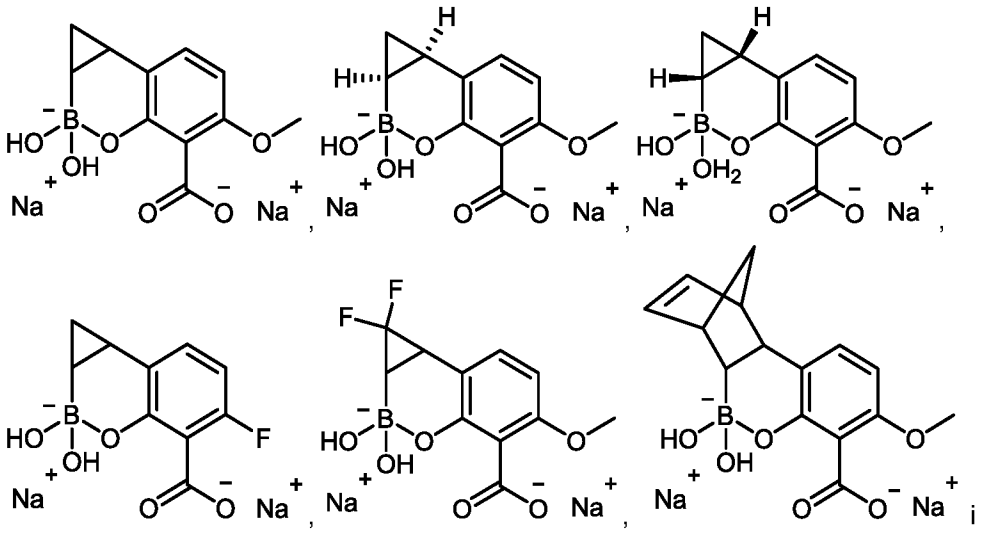
 ,  ,  ,  ,

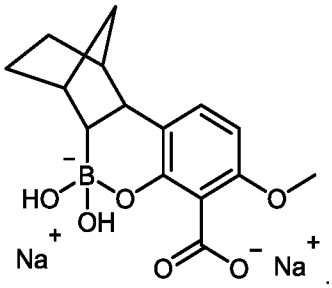




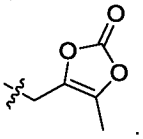
з таблиці 1 і їх фармацевтично прийнятних солей.

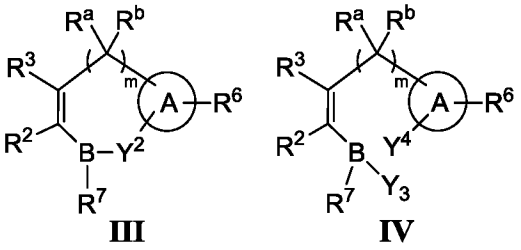
[0034] У деяких варіантах реалізації зазначені фармацевтично прийнятні солі вибрані з солей лужних металів або солей амонію. В одному з варіантів реалізації зазначені фармацевтично прийнятні солі являють собою натрієві солі зі структурами, вибраними з групи, що складається з:





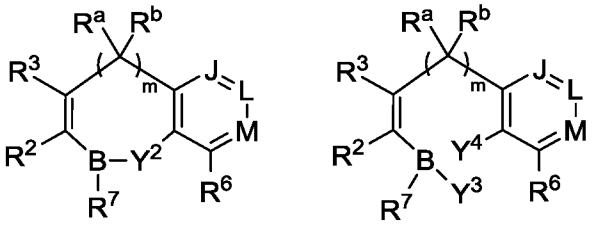
Сполуки формули III або IV

[0035] У деяких варіантах реалізації запропоновані сполуки, що містять фрагмент боронової кислоти, які діють як протимікробні агенти й/або як потенціатори протимікробних агентів. Різні варіанти реалізації зазначених сполук включають сполуки, що мають структури формули III або IV, описаної вище, або їх фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах реалізації сполук формули III або IV R вибраний з H, C_{1-9} алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$арилу та  .



III IV

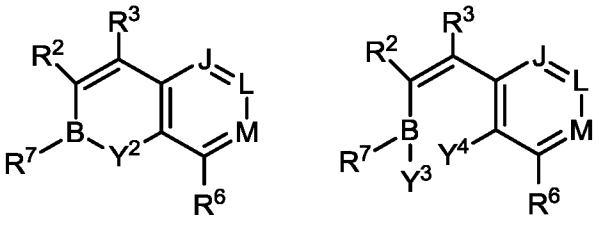
[0036] У деяких варіантах реалізації сполуки формули III або IV також являють собою сполуки, що мають структуру формули IIIa або IVa, або їх фармацевтично прийнятні солі:



IIIa або IVa

де кожний J, L, M незалежно вибраний з CR^{12} або N (азоту).

[0037] У деяких варіантах реалізації m становить 0, і сполуки формули IIIa або IVa також являють собою сполуки, що мають структуру формули IIIb або IVb, або їх фармацевтично прийнятні солі:

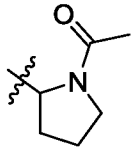
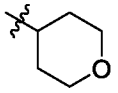
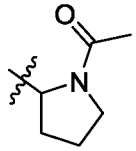
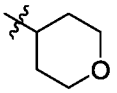


IIIb або IVb.

[0038] У деяких варіантах реалізації сполук формули III, IIIa, IIIb, IV, IVa або IVb, описаної у даному документі, R^2 вибраний з H, галогену або C_{1-6} алкілу.

[0039] У деяких варіантах реалізації сполук формули III, IIIa, IIIb, IV, IVa або IVb, описаної у даному документі, R^3 являє собою водень.

[0040] У деяких інших варіантах реалізації сполук формули III, IIIa, IIIb, IV, IVa або IVb, описаної у даному документі, R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5. У деяких таких варіантах реалізації R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_{3-7}карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше R^5. В одному з варіантів реалізації R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклопропіл, необов'язково заміщений одним або більше R^5.

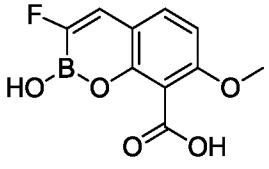
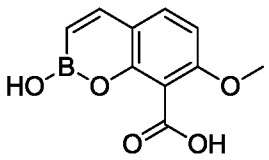
[0041] У деяких варіантах реалізації сполук формули III, IIIa, IIIb, IV, IVa або IVb, описаної у даному документі, R^6 являє собою -C(O)OR. У деяких таких варіантах реалізації R являє собою H або C_{1-9} алкіл. У деяких інших варіантах реалізації R являє собою $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$алкіл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоцикліл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членний гетероцикліл) або $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$алкоксіалкіл. У деяких таких варіантах реалізації зазначений 3-7-членний гетероцикліл являє собою ,  або  . У деяких інших варіантах реалізації R являє собою $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкіл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоцикліл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членний гетероцикліл) або $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$алкоксіалкіл. У деяких таких варіантах реалізації зазначений 3-7-членний гетероцикліл являє собою ,  або  . У деяких інших варіантах реалізації R являє собою $CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$. У деяких таких варіантах реалізації кожний з R^{13} і R^{14} незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл. У деяких інших варіантах реалізації R являє собою $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$ алкіл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$ алкіл або $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$ алкіл. У деяких варіантах реалізації кожний R^{10} і R^{11} незалежно являє собою водень або C_{1-6} алкіл.

[0042] У деяких варіантах реалізації сполук формули III, IIIa, IIIb, IV, IVa або IVb, описаної у даному документі, R^7 являє собою -OH.

[0043] У деяких варіантах реалізації сполук формули III, IIIa або IIIb, описаної у даному документі, Y^2 являє собою -O-.

[0044] У деяких варіантах реалізації сполук формули IV, IVa або IVb, описаної у даному документі, Y^3 являє собою -OH. У деяких варіантах реалізації Y^4 являє собою -OH.

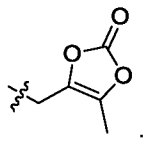
[0045] У деяких варіантах реалізації сполук формули IIIa, IIIb, IVa або IVb, описаної у даному документі, кожний J, L і M являє собою CR^{12}. У деяких таких варіантах реалізації R^{12} вибраний з водню, галогену або C_{1-6} алкокси. У деяких інших варіантах реалізації щонайменше один із J, L і M являє собою N (азот). В одному з варіантів реалізації M являє собою N.

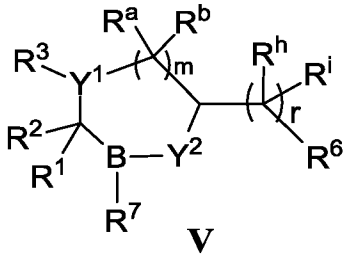
[0046] У деяких варіантах реалізації сполуки формули III або IV вибрані з групи, що складається з  і  з таблиці 1 або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0047] У деяких варіантах реалізації зазначені фармацевтично прийнятні солі вибрані з солей лужних металів або солей амонію. В одному з варіантів реалізації зазначені фармацевтично прийнятні солі являють собою натрієві солі.

Сполуки формули V

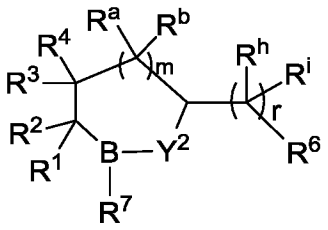
[0048] У деяких варіантах реалізації запропоновані сполуки, що містять фрагмент боронової кислоти, які діють як протимікробні агенти й/або як потенціатори протимікробних агентів. Різні варіанти реалізації зазначених сполук включають сполуки, що мають структури формули V, описаної вище, або їх фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах реалізації сполук формули V R вибраний з H, C_{1-9} алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкілу,

-$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$арилу та  .



V

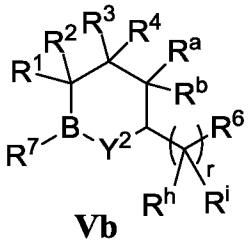
[0049] У деяких варіантах реалізації сполуки формули V також являють собою сполуки, що мають структуру формули Va, або їх фармацевтично прийнятні солі:



Va

.

[0050] У деяких варіантах реалізації m становить 1, і сполуки формули Va також являють собою сполуки, що мають структуру формули Vb, або їх фармацевтично прийнятні солі:



Vb

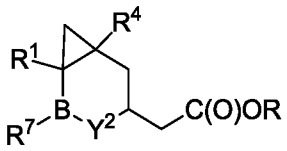
.

[0051] У деяких варіантах реалізації сполук формули V, Va або Vb як R^a, так і R^b являють собою H.

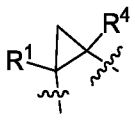
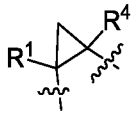
[0052] У деяких варіантах реалізації сполук формули V, Va або Vb, описаної у даному документі, R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7} карбоциклілу, 3-10-членного гетероциклілу, C_{6-10} арилу та 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше R^5. У деяких таких варіантах реалізації R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_{3-7}карбоцикліл, необов'язково заміщений одним або більше R^5. В одному з варіантів реалізації R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклопропіл, необов'язково заміщений одним або більше R^5.

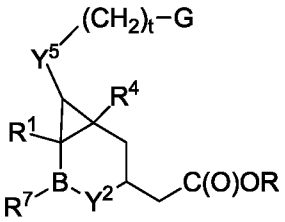
[0053] У деяких варіантах реалізації сполук формули V, Va або Vb, описаної у даному документі, r становить 1, і як R^h, так і R^i являють собою H.

[0054] У деяких варіантах реалізації сполук формули V, Va або Vb, описаної у даному документі, R^6 являє собою $-(CH_2)_nC(O)OR$, і n становить 0. У деякому такому варіанті реалізації зазначена сполука також являє собою сполуку, що має структуру формули Vc, або її фармацевтично прийнятні солі:



Vc

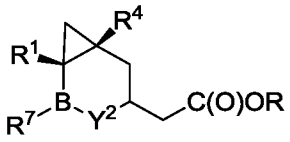
, де циклопропільний фрагмент  необов'язково заміщений одним або більше R^5. В одному з прикладів  заміщений одним R^5, і зазначена сполука також представлена структурою формули Vd:



Vd

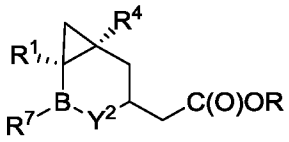
.

[0055] У деяких варіантах реалізації сполуки формули Vc перебувають у різних стереоізомерних формах, включаючи сполуки, представлені структурою формули Vc-1 або Vc-2, або їх фармацевтично прийнятні солі:



Vc-1

або



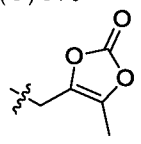
Vc-2

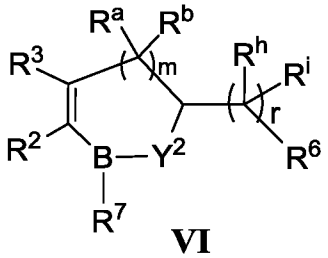
.

[0056] У деяких варіантах реалізації сполук формули V, Va, Vb або Vc, описаної у даному документі, R^7 являє собою -OH.

[0057] У деяких варіантах реалізації сполук формули V, Va, Vb або Vc, описаної у даному документі, Y^2 являє собою -O-.

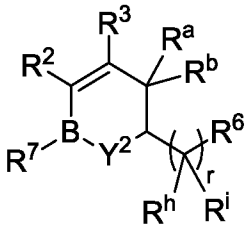
Сполуки формули VI

[0058] У деяких варіантах реалізації запропоновані сполуки, що містять фрагмент боронової кислоти, які діють як протимікробні агенти й/або як потенціатори протимікробних агентів. Різні варіанти реалізації зазначених сполук включають сполуки, що мають структури формули VI, описаної вище, або їх фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах реалізації сполук формули VI R вибраний з H, $C_{1\text{-}9}$ алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1\text{-}9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1\text{-}9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6\text{-}10}$арилу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6\text{-}10}$арилу та  .



VI

[0059] У деяких варіантах реалізації m становить 1, і сполуки формули VI також являють собою сполуки, що мають структуру формули VIa, або їх фармацевтично прийнятні солі:

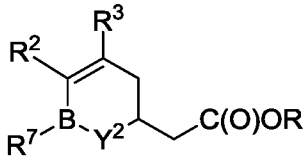


VIa

[0060] У деяких варіантах реалізації сполук формули VI або VIa як R^a, так і R^b являють собою H.

[0061] У деяких варіантах реалізації сполук формули VI або VIa r становить 1, і як R^h, так і R^i являють собою H.

[0062] У деяких варіантах реалізації сполук формули VI або VIa, описаної у даному документі, R^6 являє собою $-(CH_2)_nC(O)OR$, і n становить 0. У деякому такому варіанті реалізації зазначена сполука також являє собою сполуку, що має структуру формули VIb, або її фармацевтично прийнятні солі:



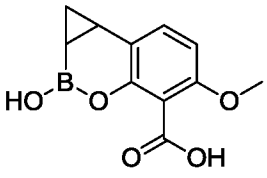
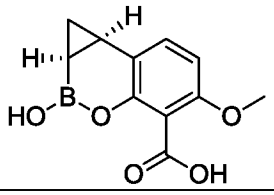
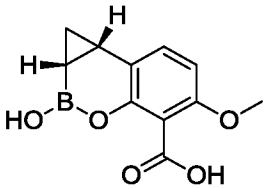
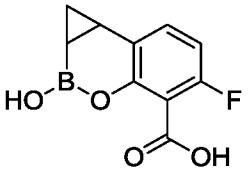
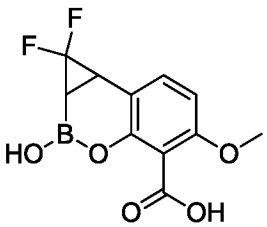
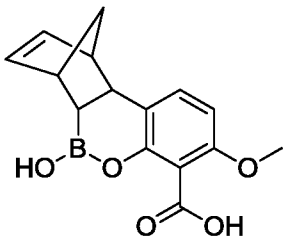
VIb

[0063] У деяких варіантах реалізації сполук формули VI, VIa або VIb, описаної у даному документі, R^7 являє собою -OH.

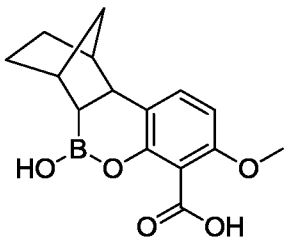
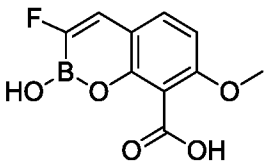
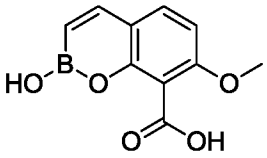
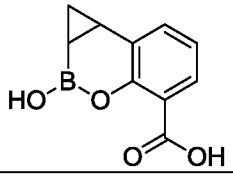
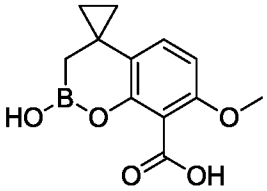
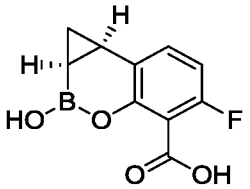
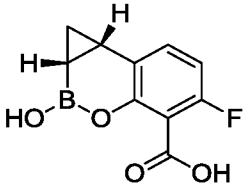
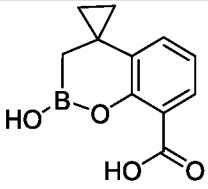
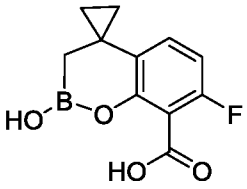
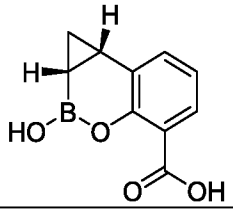
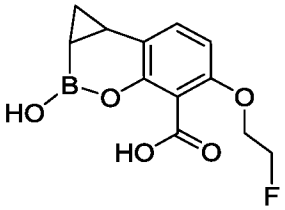
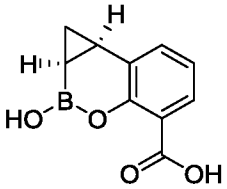
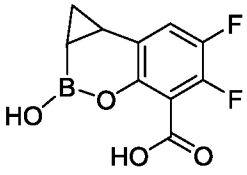
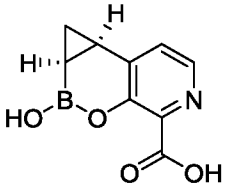
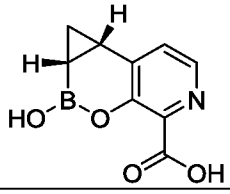
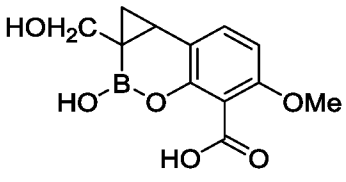
[0064] У деяких варіантах реалізації сполук формули VI, VIa або VIb, описаної у даному документі, Y^2 являє собою -O-.

[0065] Ілюстративні сполуки, описані у даному документі, представлені в таблиці 1 нижче.

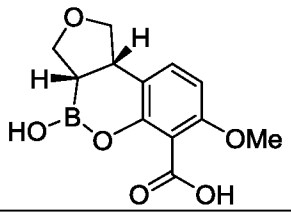
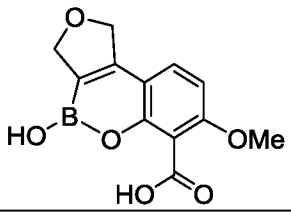
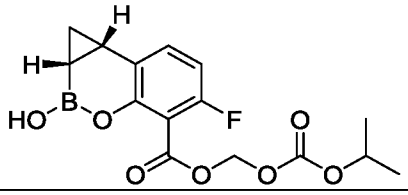
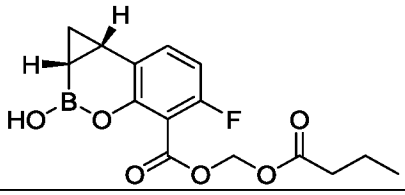
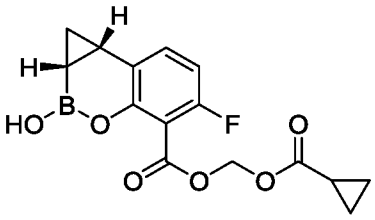
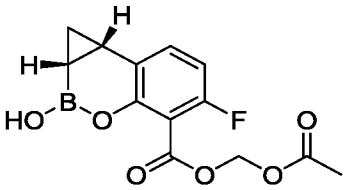
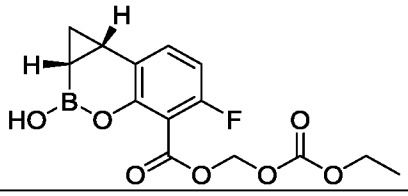
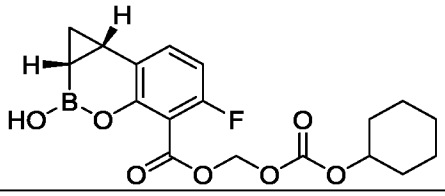
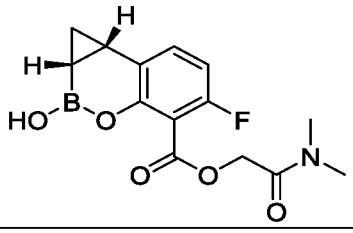
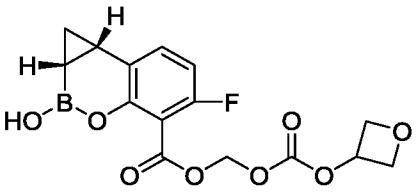
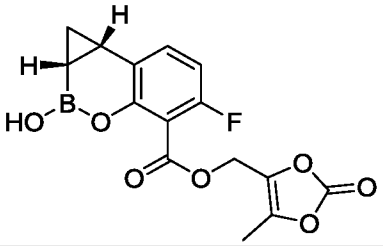
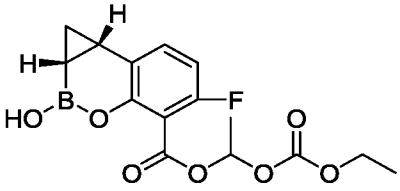
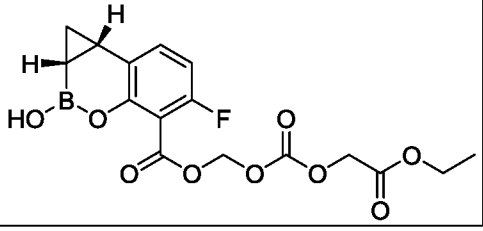
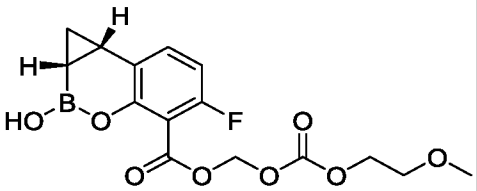
Таблиця 1

Сполука №	Структура	Сполука №	Структура
1		2	
3		4	
5		6	

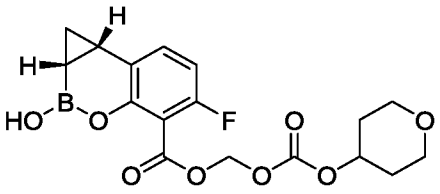
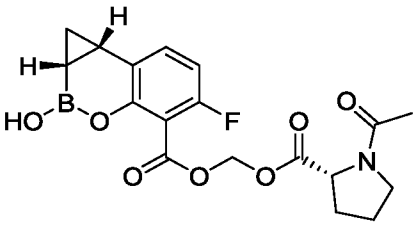
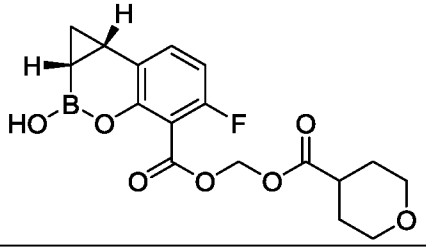
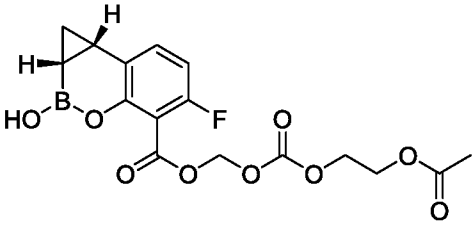
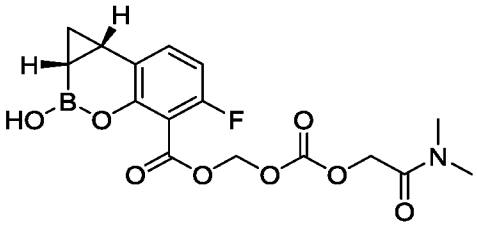
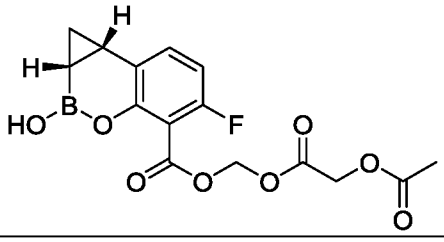
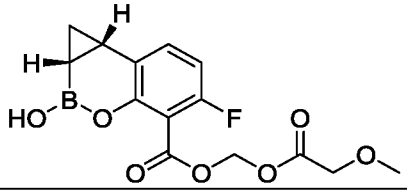
Таблиця 1

Сполука №	Структура	Сполука №	Структура
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

Таблиця 1

Сполука №	Структура	Сполука №	Структура
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

Таблиця 1

Сполука №	Структура	Сполука №	Структура
37		38	
39		40	
41		42	
43			

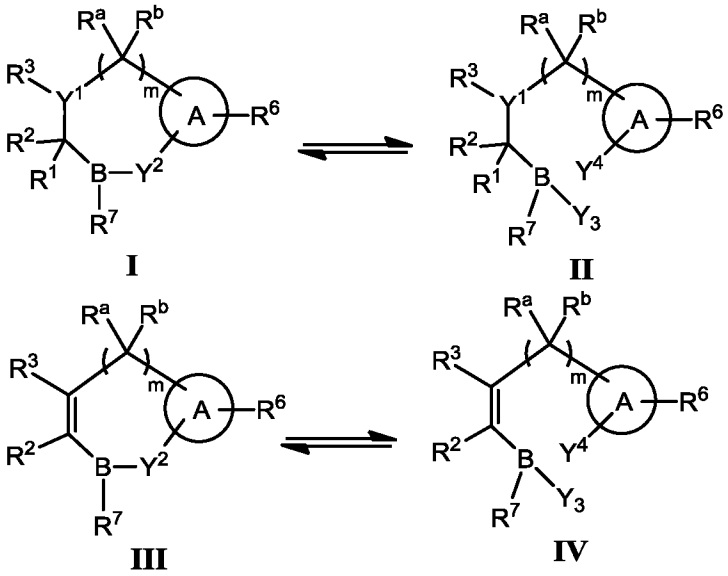
[0066] У деяких варіантах реалізації зазначені фармацевтично прийнятні солі вибрані з солей лужних металів або солей амонію. В одному з варіантів реалізації зазначені фармацевтично прийнятні солі являють собою натрієві солі, включаючи динатрієві солі.

[0067] Коли сполуки, розкриті в даному описі, містять щонайменше один хіральний центр, вони можуть існувати у вигляді окремих енантіомерів і діастереомерів або у вигляді сумішей таких ізомерів, включаючи рацемати. Поділ окремих ізомерів або селективний синтез окремих ізомерів здійснюють шляхом застосування різних способів, які добре відомі фахівцям в даній області техніки. Якщо не зазначено інше, всі такі ізомери та їх суміші включені в обсяг сполук, розкритих в даному описі. Крім того, сполуки, розкриті в даному описі, можуть існувати в одній або декількох кристалічних або аморфних формах. Якщо не зазначено інше, всі такі форми, включаючи будь-які поліморфні форми, включені в обсяг сполук, розкритих в даному описі. Крім того, деякі зі сполук, розкритих в даному описі, можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або бути звичайними органічними розчинниками. Якщо не зазначено інше, такі сольвати включені в обсяг сполук, розкритих в даному описі.

[0068] Фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що деякі структури, описані у даному документі, можуть являти собою резонансні форми або таутомери сполук, які можуть бути досить точно представлені іншими хімічними структурами навіть з кінетичної точки зору; фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що такі структури можуть відповідати лише дуже невеликій частині зразка такої сполуки (сполук). Вважається, що такі сполуки входять в обсяг зображених структур, хоча такі резонансні форми або таутомери не представлені у даному документі.

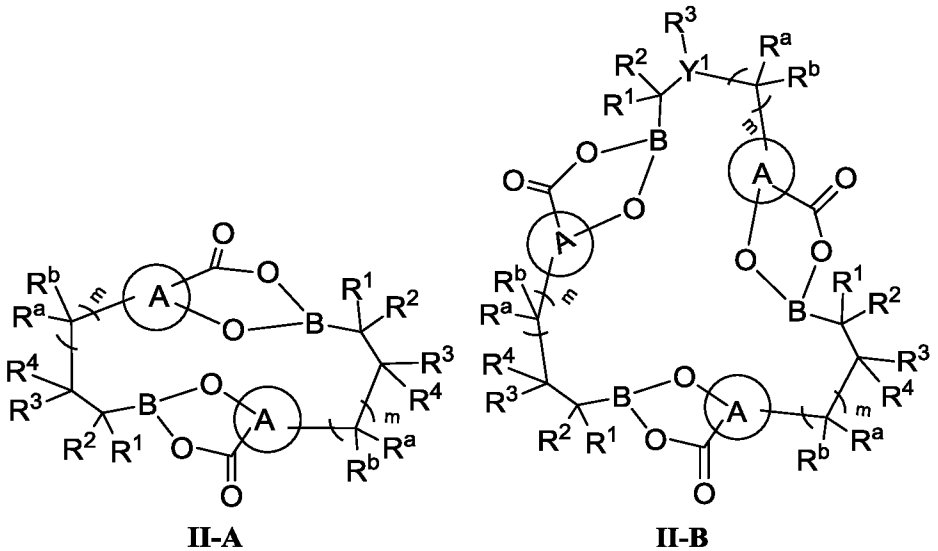
[0069] У деяких варіантах реалізації завдяки легкому протіканню реакції обміну всередині молекул складних ефірів боронових кислот сполуки, описані у даному документі, можуть перетворюватися в альтернативні форми або існувати в рівновазі з ними. Відповідно, у деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даному документі, можуть існувати в комбінації з

однією або декількома із зазначених форм. Наприклад, як продемонстровано нижче, сполуки, розкриті в даному описі, можуть існувати у вигляді циклічних боронатних складних моноефірів, що мають структуру формул I, Ia, Ib, Ic і Id, або в ациклічній формі у вигляді боронових кислот, що мають структуру формул II, IIa, IIb, IIc, IId, або можуть існувати у вигляді суміші двох зазначених форм залежно від середовища. У деяких варіантах реалізації сполуки, розкриті в даному описі, можуть існувати у циклічній формі у вигляді циклічних боронатних складних моноефірів, що мають структуру формул III, IIIa і IIIb, або в ациклічній формі у вигляді боронових кислот, що мають структуру формул IV, IVa і IVb, або можуть існувати у вигляді суміші двох зазначених форм залежно від середовища. Ілюстративні рівняння рівноваги між циклічними боронатними складними моноефірами і бороновими кислотами в ациклічній формі представлені нижче:

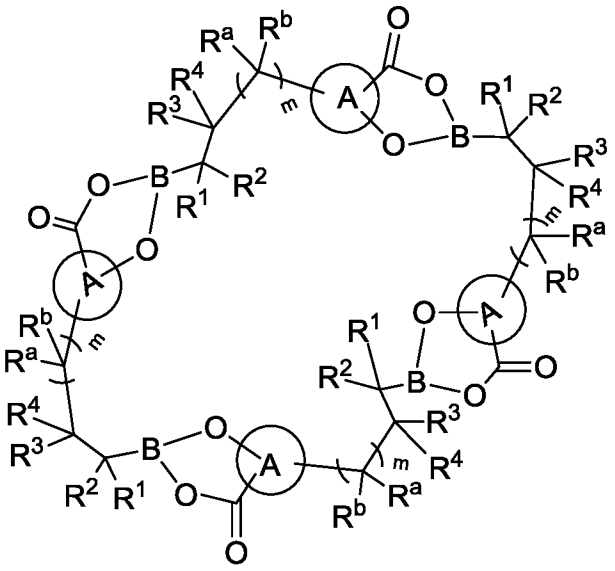


I II III IV

[0070] У деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даному документі, можуть існувати в циклічній димерній формі, тримерній формі або тетрамерній формі. Наприклад, сполука формули II може існувати в димерній формі (II-A), тримерній формі (II-B) або тетрамерній формі (II-C):



II-A , II-B або



II-C

Визначення

[0071] Якщо не зазначено інше, всі технічні та наукові терміни в контексті даного опису мають ті самі значення, які зазвичай розуміються фахівцем в даній області техніки. Всі патенти, заявки, опубліковані заявки й інші публікації, посилання на які наведені в даному описі, повністю включені в нього за допомогою посилань, якщо не зазначено інше. У випадку, якщо для терміна в даному описі існує безліч визначень, визначення у даному розділі мають переважну силу, якщо не зазначено інше. В даному описі та прикладеній формулі винаходу форми однини включають посилання на форми множини за винятком випадків, коли з контексту явно слідує інше. Якщо не зазначено інше, використовуються традиційні методи мас-спектроскопії, ЯМР, ВЕРХ, хімії білків, біохімії, технологій рекомбінантних ДНК і фармакології. Застосування союзу «або» або «і» означає «і/або», якщо не зазначено інше. Крім того, використання терміна «що включає», а також інших форм, таких як «включати», «включає» і «включений» не є обмежуючим. В даному описі, будь то в обмежувальній або в основній частині пункту формули, терміни «містити» («містить») і «що містить» слід інтерпретувати як такий, що має необмежуючі значення. Тобто зазначені терміни слід інтерпретувати синонімічно з фразами «що має щонайменше» або «що включає щонайменше». При вживанні в контексті процесу термін «що включає» означає, що процес включає щонайменше перераховані стадії, але може включати додаткові стадії. При вживанні в контексті сполуки, композиції або пристрою термін «що містить» означає, що сполука, композиція або пристрій містить щонайменше перераховані ознаки або компоненти, але може також містити додаткові ознаки або компоненти.

[0072] У контексті даного опису заголовки розділів призначені тільки для організаційних цілей та не повинні бути витлумачені як обмежуючі описаний предмет даного винаходу.

[0073] У контексті даного опису розповсюджені в органічній хімії скорочення визначені в такий спосіб:

Ac	Ацетил
вод.	Водний
Bn	Бензил
Bz	Бензоїл
BOC або Boc	трет-Бутоксикарбоніл
°C	Температура в градусах Цельсію
ДХМ	Дихлорметан
ДМФА	N,N-диметилформамід
EA	Етилацетат
ESBL	β-лактамаза розширеного спектра
Et	Етил
г	Грам (грами)
год або година	Година (годинник)

HATU	2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат
iPr	Ізопропіл
хв або хв	Хвилина (хвилини)
MECN	Ацетонітрил
мл	Мілілітр (мілілітри)
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
ПЕ	Петролейний ефір
PG	Захисна група
Ph	Феніл
к. т.	Кімнатна температура
TBDMSCl	трет-Бутилдиметилсилілхлорид
TBS	трет-Бутилдиметилсиліл
Трет, t	третинний
ТФО	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
мкл	Мікролітр (мікролітри)

[0074] У контексті даного опису «C_a-C_b» або «C_{a-b}», в якому «a» і «b» являють собою цілі числа, відноситься до числа атомів вуглецю в зазначеній групі. Тобто зазначена група може містити від «a» до «b» атомів вуглецю включно. Таким чином, наприклад, «C_1-C_4 алкільна» або «C_{1-4} алкільна» група відноситься до всіх алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, тобто CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- і $(CH_3)_3C$-.

[0075] Термін «галоген» («halogen») або «галоген» («halo») у контексті даного опису означає будь-який з нерадіоактивних атомів головної підгрупи 7 групи періодичної таблиці елементів, наприклад фтор, хлор, бром або йод, при цьому фтор і хлор є переважними.

[0076] У контексті даного опису «алкіл» відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який є повністю насиченим (тобто не містить подвійних або потрійних зв'язків). Алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (з кожній появі в даному описі числовий діапазон, такий як «від 1 до 20», відноситься до кожного цілого числа в даному діапазоні; наприклад «від 1 до 20 атомів вуглецю» означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю та т.д. до 20 атомів вуглецю включно, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «алкіл», коли числовий діапазон не позначений). Алкільна група також може являти собою алкіл середнього розміру, що містить від 1 до 9 атомів вуглецю. Алкільна група також могла б являти собою нижчий алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкільна група може бути позначена як «C_{1-4} алкіл» або подібними позначеннями. Виняткова для прикладу, «C_{1-4} алкіл» указує на те, що в алкільному ланцюзі міститься від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто зазначений алкільний ланцюг вибраний з групи, що складається з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу та трет-бутилу. Типові алкільні групи включають, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, третинний бутил, пентил, гексил і тому подібне.

[0077] У контексті даного опису «алкокси» відноситься до групи формули –OR, де R являє собою алкіл, визначений вище, такий як «C_{1-9} алкокси», включаючи, але не обмежуючись ними, метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси (ізопропокси), н-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси і трет-бутокси та тому подібне.

[0078] У контексті даного опису «алкілтіо» відноситься до групи формули –SR, де R являє собою алкіл, визначений вище, такий як «C_{1-9} алкілтіо» та тому подібне, включаючи, але не обмежуючись ними, метилмеркапто, етилмеркапто, н-пропілмеркапто, 1-метилетилмеркапто (ізопропілмеркапто), н-бутилмеркапто, ізобутилмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто та тому подібне.

[0079] У контексті даного опису «алкеніл» відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить один або більше подвійних зв'язків. Алкенільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «алкеніл», коли числовий діапазон не позначений. Алкенільна група також може являти собою алкеніл середнього розміру, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю. Алкенільна група також могла б являти собою нижчий алкеніл, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкенільна група може бути позначена як «C_{2-4} алкеніл» або подібними позначеннями. Виняткова для прикладу, «C_{2-4} алкеніл» указує на те, що в алкенільному ланцюзі міститься від двох до чотирьох атомів вуглецю, тобто зазначений алкенільний ланцюг вибраний з групи, що

складається з етенілу, пропен-1-ілу, пропен-2-ілу, пропен-3-ілу, бутен-1-ілу, бутен-2-ілу, бутен-3-ілу, бутен-4-ілу, 1-метилпропен-1-ілу, 2-метилпропен-1-ілу, 1-етилетен-1-ілу, 2-метилпропен-3-ілу, бута-1,3-дієнілу, бута-1,2-дієнілу та бута-1,2-дієн-4-ілу. Типові алкенільні групи включають, але не обмежуються ними, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл і гексеніл і тому подібне.

[0080] У контексті даного опису «алкініл» відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить один або більше потрійних зв'язків. Алкінільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «алкініл», коли числовий діапазон не позначений. Алкінільна група також може являти собою алкініл середнього розміру, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю. Алкінільна група також могла б являти собою нижчий алкініл, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкінільна група може бути позначена як «C_{2-4} алкініл» або подібними позначеннями. Винятково для прикладу, «C_{2-4} алкініл» указує на те, що в алкінільному ланцюзі міститься від двох до чотирьох атомів вуглецю, тобто зазначений алкінільний ланцюг вибраний з групи, що складається з етинілу, пропін-1-ілу, пропін-2-ілу, бутин-1-ілу, бутин-3-ілу, бутин-4-ілу та 2-бутинілу. Типові алкінільні групи включають, але не обмежуються ними, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл і гексиніл і тому подібне.

[0081] У контексті даного опису «гетероалкіл» відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить у кістяку ланцюга один або більше гетероатомів, тобто елемент, відмінний від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, азот, кисень та сірку. Гетероалкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «гетероалкіл», коли числовий діапазон не позначений. Гетероалкільна група також може являти собою гетероалкіл середнього розміру, що містить від 1 до 9 атомів вуглецю. Гетероалкільна група також могла б являти собою нижчий гетероалкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Гетероалкільна група може бути позначена як «C_{1-4} гетероалкіл» або подібними позначеннями. Гетероалкільна група може містити один або більше гетероатомів. Винятково для прикладу, «C_{1-4} гетероалкіл» указує на те, що в гетероалкільному ланцюзі міститься від одного до чотирьох атомів вуглецю, і в кістяку ланцюга додатково міститься один або більше гетероатомів.

[0082] У контексті даного опису «алкілен» означає повністю насичену бірадикальну хімічну групу з розгалуженим або прямим ланцюгом, що містить тільки вуглець та водень, який приєднаний до іншої частини молекули через дві точки приєднання (тобто алкандіїл). Алкіленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна алкілен, коли числовий діапазон не позначений. Алкіленова група також може являти собою алкілен середнього розміру, що містить від 1 до 9 атомів вуглецю. Алкіленова група також могла б являти собою нижчий алкілен, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкіленова група може бути позначена як «C_{1-4} алкілен» або подібними позначеннями. Винятково для прикладу, «C_{1-4} алкілен» указує на те, що в алкіленовому ланцюзі міститься від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто зазначений алкіленовий ланцюг вибраний з групи, що складається з метилену, етилену, етан-1,1-діілу, пропілену, пропан-1,1-діілу, пропан-2,2-діілу, 1-метилетилену, бутилену, бутан-1,1-діілу, бутан-2,2-діілу, 2-метилпропан-1,1-діілу, 1-метилпропілену, 2-метилпропілену, 1,1-диметилетилену, 1,2-диметилетилену та 1-етилетилену.

[0083] У контексті даного опису «алкенілен» означає бірадикальну хімічну групу з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить тільки вуглець та водень, і містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, який приєднаний до іншої частини молекули через дві точки приєднання. Алкеніленова група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «алкенілен», коли числовий діапазон не позначений. Алкеніленова група також може являти собою алкенілен середнього розміру, що містить від 2 до 9 атомів вуглецю. Алкеніленова група також могла б являти собою нижчий алкенілен, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкеніленова група може бути позначена як «C_{2-4} алкенілен» або подібними позначеннями. Винятково для прикладу, «C_{2-4} алкенілен» указує на те, що в алкеніленовому ланцюзі міститься від двох до чотирьох атомів вуглецю, тобто зазначений алкеніленовий ланцюг вибраний з групи, що складається з етенілену, етен-1,1-діілу, пропенілену, пропен-1,1-діілу, проп-2-ен-1,1-діілу, 1-метилетенілену, бут-1-енілену, бут-2-енілену, бут-1,3-дієнілену, бутен-1,1-діілу, бут-1,3-дієн-1,1-діілу, бут-2-ен-1,1-діілу, бут-3-ен-1,1-діілу, 1-метилпроп-2-ен-1,1-діілу, 2-метилпроп-2-ен-1,1-діілу, 1-етилетенілену, 1,2-диметилетенілену, 1-метилпропенілену, 2-метилпропенілену, 3-метилпропенілену, 2-метилпропен-1,1-діілу та 2,2-диметилетен-1,1-діілу.

[0084] Термін «ароматичний» відноситься до кільця або кільцевої системи, що містить сполучену пі-електронну систему, і включає як карбоциклічні ароматичні групи (наприклад, феніл), так і гетероциклічні ароматичні групи (наприклад, піридин). Зазначений термін включає

моноциклічні групи або поліциклічні групи з конденсованими кільцями (тобто кільцями, що мають загальні сусідні пари атомів) за умови, що кільцева система в цілому є ароматичною.

[0085] У контексті даного опису «арил» відноситься до ароматичного кільця або кільцевої системи (тобто двох або більше конденсованих кілець, що мають два загальні сусідні атоми вуглецю), яка містить тільки вуглець у кільцевому кістяку. Коли арил являє собою кільцеву систему, кожне кільце в зазначеній системі є ароматичним. Арильна група може містити від 6 до 18 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «арил», коли числовий діапазон не позначений. У деяких варіантах реалізації арильна група містить від 6 до 10 атомів вуглецю. Арильна група може бути позначена як «C_{6-10} арил», «C_6 або C_{10} арил» або подібними позначеннями. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються ними, феніл, нафтил, азуленіл і антраценіл.

[0086] У контексті даного опису «арилокси» й «арилтіо» відносяться до груп RO- і RS-, у яких R являє собою арил, визначений вище, таких як «C_{6-10} арилокси» або «C_{6-10} арилтіо» та тому подібне, включаючи, але не обмежуючись ними, фенілокси.

[0087] «Аралкіл» або «арилалкіл» являє собою арильну групу, що приєднується в якості замісника через алкіленову групу, таку як «C_{7-14} аралкіл» і тому подібне, включаючи, але не обмежуючись ними, бензил, 2-фенілетил, 3-фенілпропіл і нафтилалкіл. У деяких випадках зазначена алкіленова група являє собою нижчу алкіленову групу (тобто C_{1-4} алкіленову групу).

[0088] У контексті даного опису «гетероарил» відноситься до ароматичного кільця або кільцевої системи (тобто двох або більше конденсованих кілець, що мають два загальні сусідні атоми), яка містить у кільцевому кістяку один або більше гетероатомів, тобто елемент, відмінний від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, азот, кисень та сірку. Коли гетероарил являє собою кільцеву систему, кожне кільце в зазначеній системі є ароматичним. Гетероарильна група може містити 5-18 кільцевих елементів (тобто зазначене число атомів, що становлять кільцевий кістяк, включаючи атоми вуглецю та гетероатоми), хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «гетероарил», коли числовий діапазон не позначений. У деяких варіантах реалізації гетероарильна група містить від 5 до 10 кільцевих елементів або від 5 до 7 кільцевих елементів. Гетероарильная група може бути позначена як «5-7-членний гетероарил» «5-10-членний гетероарил» або подібними позначеннями. Приклади гетероарильних кілець включають, але не обмежуються ними, фурил, тієніл, фталазиніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, індоліл, ізоіндоліл і бензотієніл.

[0089] «Гетероаралкіл» або «гетероарилалкіл» являє собою гетероарильну групу, що приєднується в якості замісника через алкіленову групу. Приклади включають, але не обмежуються ними, 2-тієнілметил, 3-тієнілметил, фурилметил, тієнілетил, піролілалкіл, піридилалкіл, ізоксазолілалкіл й імідазолілалкіл. У деяких випадках зазначена алкіленова група являє собою нижчу алкіленову групу (тобто C_{1-4} алкіленову групу).

[0090] У контексті даного опису «карбоцикліл» означає неароматичне циклічне кільце або кільцеву систему, що містить у кістяку кільцевої системи тільки атоми вуглецю. Коли карбоцикліл являє собою кільцеву систему, два або більше кілець можуть бути з'єднані один з одним таким чином, що утворюються конденсовані, місткові або спіросполуки. Карбоцикліли можуть мати будь-який ступінь насичення за умови, що щонайменше одне кільце в кільцевій системі не є ароматичним. Таким чином, карбоцикліли включають циклоалкіли, циклоалкеніли і циклоалкініли. Карбоциклільна група може містити від 3 до 20 атомів вуглецю, хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «карбоцикліл», коли числовий діапазон не позначений. Карбоциклільна група також може являти собою карбоцикліл середнього розміру, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю. Карбоциклільна група також могла б являти собою карбоцикліл, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю. Карбоциклільна група може бути позначена як «C_{3-6} карбоцикліл» або подібними позначеннями. Приклади карбоциклільних кілець включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, 2,3-дигідроінден, біцикло[2.2.2]октаніл, адамантил і спіро[4.4]нонаніл.

[0091] «(Карбоцикліл)алкіл» являє собою карбоциклільну групу, що приєднується в якості замісника через алкіленову групу, прикладами є «C_{4-10} (карбоцикліл)алкіл» і тому подібне, включаючи, але не обмежуючись ними, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопропілетил, циклопропілбутил, циклобутилетил, циклопропілізопропіл, циклопентилметил, циклопентилетил, циклогексилметил, циклогексилетил, циклогептилметил і тому подібне. У деяких випадках зазначена алкіленова група являє собою нижчу алкіленову групу.

[0092] У контексті даного опису «циклоалкіл» означає повністю насичене карбоциклільне кільце або кільцеву систему. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і

циклогексил.

[0093] У контексті даного опису «циклоалкеніл» означає карбоциклільне кільце або кільцеву систему, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, при цьому жодне кільце в зазначеній кільцевій системі не є ароматичним. Прикладом є циклогексеніл.

[0094] У контексті даного опису «гетероцикліл» означає неароматичне циклічне кільце або кільцеву систему, що містить у кільцевому кістяку щонайменше один гетероатом. Гетероцикліли можуть бути з'єднані один з одним таким чином, що утворюються конденсовані, місткові або спіросполуки. Гетероцикліли можуть мати будь-який ступінь насичення за умови, що щонайменше одне кільце в кільцевій системі не є ароматичним. Гетероатом (гетероатоми) може бути присутнім у неароматичному або ароматичному кільці кільцевої системи. Гетероциклільна група може містити від 3 до 20 кільцевих елементів (тобто зазначено число атомів, що становлять кільцевий кістяк, включаючи атоми вуглецю та гетероатоми), хоча дане визначення також охоплює вживання терміна «гетероцикліл», коли числовий діапазон не позначений. Гетероциклільна група також може являти собою гетероцикліл середнього розміру, що містить від 3 до 10 кільцевих елементів. Гетероциклільна група також могла б являти собою гетероцикліл, що містить від 3 до 6 кільцевих елементів. Гетероциклільна група може бути позначена як «3-6-членний гетероцикліл» або подібними позначеннями. У переважних шестичленних моноциклічних гетероциклілах гетероатом (гетероатоми) вибраний з від одного до трьох з O, N або S, й у переважних п'ятичленних моноциклічних гетероциклілах гетероатом (гетероатоми) вибраний з одного або двох гетероатомів, вибраних із O, N або S. Приклади гетероциклільних кілець включають, але не обмежуються ними, азепініл, акридиніл, карбазоліл, циннолініл, діоксоланіл, імідазолініл, імідазолідиніл, морфолініл, оксираніл, оксепаніл, тієпаніл, піперидиніл, піперазиніл, діоксопіперазиніл, піролідиніл, піролідоніл, піролідіоніл, 4-піперидоніл, піразолініл, піразолідиніл, 1,3-діоксиніл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксиніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіаніл, 1,4-оксатіініл, 1,4-оксатіаніл, 2H-1,2-оксазиніл, триоксаніл, гексагідро-1,3,5-триазиніл, 1,3-діоксоліл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоліл, 1,3-дитіоланіл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолініл, тіазолідиніл, 1,3-оксатіоланіл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідро-1,4-тіазиніл, тіаморфолініл, дигідробензофураніл, бензімідазолідиніл і тетрагідрохінолін.

[0095] «(Гетероцикліл)алкіл» являє собою гетероциклільну групу, що приєднується в якості замісника через алкіленову групу. Приклади включають, але не обмежуються ними, імідазолінілметил й індолінілетил.

[0096] У контексті даного опису «ацил» відноситься до –C(=O)R, де R вибраний з водню, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, галогену, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі. Необмежуючі приклади включають форміл, ацетил, пропаноїл, бензоїл й акрил.

[0097] Група «O-карбокси» відноситься до групи «-OC(=O)R», в якій R вибраний з водню, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, галогену, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0098] Група «C-карбокси» відноситься до групи «-C(=O)OR», в якій R вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі. Необмежуючий приклад включає карбоксил (тобто -C(=O)OH).

[0099] Група «ціано» відноситься до групи «-CN».

[0100] Група «ціанато» відноситься до групи «-OCN».

[0101] Група «ізоціанато» відноситься до групи «-NCO».

[0102] Група «тіоціанато» відноситься до групи «-SCN».

[0103] Група «ізотіоціанато» відноситься до групи «-NCS».

[0104] Група «сульфініл» відноситься до групи «-S(=O)R», в якій R вибраний з водню, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0105] Група «сульфоніл» відноситься до групи «-SO_2R», в якій R вибраний з водню,

необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0106] Група «S-сульфонамідо» відноситься до групи «-$SO_2NR_AR_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0107] Група «N-сульфонамідо» відноситься до групи «-$N(R_A)SO_2R_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0108] Група «C-амідо» відноситься до групи «-$C(=O)NR_AR_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0109] Група «N-амідо» відноситься до групи «-$N(R_A)C(=O)R_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0110] Група «O-карбаміл» відноситься до групи «-$OC(=O)NR_AR_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-7} карбоциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу та 5-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0111] Група « N-карбаміл» відноситься до групи «-$N(R_A)OC(=O)R_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-7} карбоциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу та 5-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0112] Група «O-тіокарбаміл» відноситься до групи «-$OC(=S)NR_AR_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-7} карбоциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу та 5-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0113] Група «N-тіокарбаміл» відноситься до групи «-$N(R_A)OC(=S)R_B$», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-7} карбоциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу та 5-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі.

[0114] Група «аміно» відноситься до групи «-NR_AR_B», в якій кожний з R_A і R_B незалежно вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-7} карбоциклілу, необов'язково заміщеного C_{6-10} арилу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу та необов'язково заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі. Необмежуючий приклад включає вільну аміногрупу (тобто -NH_2).

[0115] Група «аміноалкіл» відноситься до аміногрупи, зв'язаної через алкіленову групу.

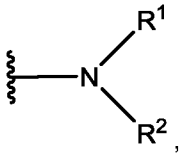
[0116] Група «алкоксіалкіл» відноситься до алкоксигрупи, зв'язаної через алкіленову групу, такої як «C_{2-8} алкоксіалкіл» і таке інше.

[0117] У контексті даного опису заміщену групу одержують з незаміщеної вихідної групи, в якій була зроблена заміна одного або більше атомів водню на інший атом або групу. Якщо не зазначено інше, коли вважається, що група є «заміщеною», це означає, що зазначена група заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкенілу, C_1-C_6 алкінілу, C_1-C_6 гетероалкілу, C_3-C_7 карбоциклілу (необов'язково заміщеного галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), C_3-C_7-карбоцикліл-C_1-C_6-алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), 3-10-членного гетероциклілу (необов'язково заміщеного галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), 3-10-членного гетероцикліл-C_1-C_6-алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), арилу (необов'язково заміщеного

галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), арил(C_1-C_6)алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероарилу (необов'язково заміщеного галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероарил(C_1-C_6)алкілу (необов'язково заміщеного галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкілом і C_1-C_6 галогеналкокси), галогену, ціано, гідрокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкоксі(C_1-C_6)алкілу (тобто простого ефіру), арилокси, сульфгідрилу (меркапто), галоген(C_1-C_6)алкілу (наприклад, $–CF_3$), галоген(C_1-C_6)алкокси (наприклад, $–OCF_3$), C_1-C_6 алкілтіо, арилтіо, аміно, аміно(C_1-C_6)алкілу, нітро, O-карбамілу, N-карбамілу, O-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, C-карбокси, O-карбокси, ацилу, ціанато, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, сульфінілу, сульфонілу й оксо (=O). У всіх випадках, коли група описана як «необов'язково заміщена», зазначена група може бути заміщена вищевказаними замісниками.

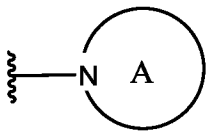
[0118] Слід розуміти, що деякі способи найменування радикалів можуть включати або монорадикал, або бірадикал залежно від контексту. Наприклад, коли для замісника потрібні дві точки приєднання до іншої частини молекули, мається на увазі, що зазначений замісник являє собою бірадикал. Наприклад, замісник, визначений як алкіл, для якого потрібні дві точки приєднання, включає бірадикали, такі як $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CH_2CH(CH_3)CH_2–$ і тому подібне. Інші способи найменування радикалів ясно вказують на те, що зазначений радикал являє собою бірадикал, такий як «алкілен» або «алкенілен».

[0119] Коли повідомляється, що дві групи R утворюють кільце (наприклад, карбоциклільне, гетероциклільне, арильне або гетероарильне кільце) «разом з атомом, до якого вони приєднані», це означає, що отримана ланка, утворена зазначеним атомом і зазначеними двома групами R, являє собою згадане кільце. Зазначене кільце іншим способом не обмежене визначенням кожної групи R, взятої окремо. Наприклад, коли є присутнім наступна підструктура:



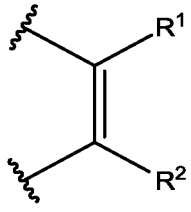
,

і R^1 і R^2 визначені як вибрані з групи, що складається з водню й алкілу, або R^1 і R^2 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл, це означає, що R^1 і R^2 можуть бути вибрані з водню або алкілу, або в якості альтернативи зазначена підструктура має структуру:



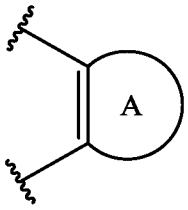
де кільце A являє собою гетероарильне кільце, що містить зображений азот.

[0120] Аналогічним чином, коли повідомляється, що дві «сусідні» групи R утворюють кільце «разом з атомом, до якого вони приєднані», це означає, що отримана ланка, утворена зазначеними атомами, проміжними зв'язками та зазначеними двома групами R, являє собою згадане кільце. Наприклад, коли є присутнім наступна підструктура:



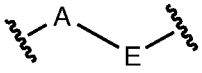
,

і R^1 і R^2 визначені як вибрані з групи, що складається з водню й алкілу, або R^1 і R^2 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють арил або карбоцикліл, це означає, що R^1 і R^2 можуть бути вибрані з водню або алкілу, або в якості альтернативи зазначена підструктура має структуру:



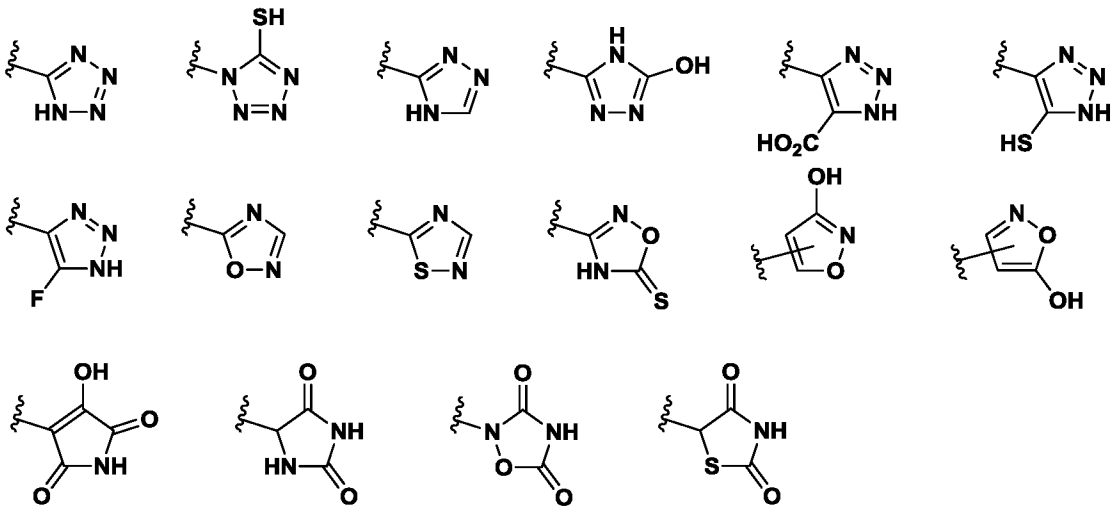
,

де A являє собою арильне кільце або карбоцикліл, що містить зображений подвійний зв'язок.

[0121] У всіх випадках, коли замісник зображений як біradикал (тобто має дві точки приєднання до іншої частини молекули), слід розуміти, що зазначений замісник може бути приєднаний у будь-якому напрямку, якщо не зазначено інше. Таким чином, наприклад, замісник, зображений як –AE– або 

, включає замісник, орієнтований так, що A приєднаний до крайньої лівої точки приєднання молекули, а також замісник у випадку, коли A приєднаний до крайньої правої точки приєднання зазначеної молекули.

[0122] У контексті даного опису «ізостери» хімічної групи являють собою інші хімічні групи, які проявляють такі самі або подібні властивості. Наприклад, тетразол являє собою ізостер карбонової кислоти, оскільки він імітує властивості карбонової кислоти навіть незважаючи на те, що вони мають дуже різні молекулярні формули. Тетразол являє собою один із багатьох можливих ізостеричних замінників карбонової кислоти. Інші передбачувані ізостери карбонової кислоти включають $-SO_3H$, $-SO_2HNR$, $-PO_2(R)_2$, $-PO_3(R)_2$, $-CONHNHSO_2R$, $-COHNSO_2R$ і –CONRCN, де R вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-7} карбоциклілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу та 3-10-членного гетероциклілу, визначених в даному описі. Крім того, ізостери карбонової кислоти можуть включати 5-7-членні карбоцикли або гетероцикли, що містять будь-яку комбінацію CH_2, O, S або N у будь-якому хімічно стабільному ступені окиснення, де будь-які з атомів зазначеної кільцевої структури необов'язково заміщені в одному або декількох положеннях. Наступні структури являють собою необмежуючі приклади передбачуваних карбоциклічних і гетероциклічних ізостерів. Атоми зазначеної кільцевої структури можуть бути необов'язково заміщені R, визначеним вище, за одним або декількома положеннями.



[0123] Також передбачається, що коли до ізостеру карбонової кислоти додають хімічні замісники, отримана сполука зберігає властивості ізостеру карбонової кислоти. Передбачається, що коли ізостер карбонової кислоти необов'язково заміщений одним або більше фрагментами, вибраними з R, визначеного вище, то замісник і положення заміщення вибрані таким чином, що вони не позбавляють зазначену сполуку властивостей ізостеру карбонової кислоти. Аналогічним чином, також передбачається, що введення одного або більше замісників R у карбоциклічний або гетероциклічний ізостер карбонової кислоти не є заміщенням за одним або більше атомами, які зберігають або мають важливе значення для властивостей ізостеру карбонової кислоти у випадку зазначеної сполуки, якщо такий замісник

(замісники) позбавив би зазначену сполуку властивостей ізостеру карбонової кислоти.

[0124] Також передбачаються інші ізостери карбонової кислоти, конкретно не представлені в даному описі.

[0125] «Суб'єкт» у контексті даного опису означає людину або відмінний від людини ссавець, наприклад собаку, кішку, мишу, пацюка, корову, вівцю, свиню, козу, відмінного від людини примата, або птаха, наприклад курку, а також будь-яке інше хребетне або безхребетне.

[0126] Термін «ссавця» застосовують в його звичайному біологічному значенні. Таким чином, він, зокрема, включає, але не обмежується ними, приматів, включаючи мавп (шимпанзе, людиноподібних мавп (apes), нелюдиноподібних мавп (monkeys)) і людей, велика рогата худоба, коней, овець, кіз, свиней, кроликів, собак, кішок, гризунів, пацюків, мишей, морських свинок або тому подібне.

[0127] Термін «фармацевтично прийнятний носій» або «фармацевтично прийнятна допоміжна речовина» включає будь-які та всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні та сповільнювані усмоктування агенти і тому подібне. Застосування таких середовищ й агентів для фармацевтично активних речовин добре відомо в даній області техніки. За винятком випадків, коли яке-небудь традиційне середовище або агент несумісні з активним інгредієнтом, передбачається їхнє застосування в терапевтичних композиціях. Крім того, можуть бути включені різні ад'юванти, такі як ад'юванти, широко застосовувані в даній області техніки. Міркування щодо включення різних компонентів у фармацевтичні композиції описані, наприклад, в Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

[0128] Терапевтичний ефект до деякої міри послабляє один або більше симптомів захворювання або стану та включає лікування захворювання або стану. «Лікування» означає, що симптоми захворювання або стани усунуті; однак деякі тривалі або постійні ефекти можуть зберігатися навіть після одержання курсу лікування (такі як велике ушкодження тканин).

[0129] «Лікувати», «лікування» або «здійснення лікування» у контексті даного опису відноситься до введення сполуки або фармацевтичної композиції суб'єкту для профілактичних і/або терапевтичних цілей. Термін «профілактичне лікування» відноситься до лікування суб'єкта, в якого ще не проявляються симптоми захворювання або стану, але який сприйнятливий до або іншим способом підданий ризику розвитку конкретного захворювання або стану, внаслідок чого зазначене лікування знижує ймовірність того, що у пацієнта розвʼється зазначене захворювання або стан. Термін «терапевтичне лікування» відноситься до проведення лікування відносно суб'єкта, що вже страждає від захворювання або стану.

[0130] Коли сполуки, розкриті в даному описі, містять щонайменше один хіральний центр, вони можуть існувати у вигляді окремих енантіомерів і діастереомерів або у вигляді сумішей таких ізомерів, включаючи рацемати. Поділ окремих ізомерів або селективний синтез окремих ізомерів здійснюють шляхом застосування різних способів, які добре відомі фахівцям в даній області техніки. Якщо не зазначено інше, всі такі ізомери та їх суміші включені в обсяг сполук, розкритих в даному описі. Крім того, сполуки, розкриті в даному описі, можуть існувати в одній або декількох кристалічних або аморфних формах. Якщо не зазначено інше, всі такі форми, включаючи будь-які поліморфні форми, включені в обсяг сполук, розкритих в даному описі. Крім того, деякі зі сполук, розкритих в даному описі, можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками. Якщо не зазначено інше, такі сольвати включені в обсяг сполук, розкритих в даному описі.

[0131] Фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що деякі структури, описані у даному документі, можуть являти собою резонансні форми або таутомери сполук, які можуть бути досить точно представлені іншими хімічними структурами навіть з кінетичної точки зору; фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що такі структури можуть відповідати лише дуже невеликій частині зразка такої сполуки (сполук). Вважається, що такі сполуки входять в обсяг зображених структур, хоча такі резонансні форми або таутомери не представлені у даному документі.

[0132] В описаних сполуках можуть бути присутніми ізотопи. Кожний хімічний елемент, представлений у структурі сполуки, може включати будь-який ізотоп зазначеного елемента. Наприклад, зі структури сполуки може бути ясно видно або зрозуміло, що в зазначеній сполуці присутній атом водню. У будь-якому положенні зазначеної сполуки, в якому може бути присутнім атом водню, зазначений атом водню може являти собою будь-який ізотоп водню, включаючи, але не обмежуючись ними, водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій). Таким чином, в даному описі посилання на сполуку охоплює всі можливі ізотопні форми, якщо з контексту явно не слідує інше.

[0133] «Проліки» відносяться до агента, який перетворюється у вихідний лікарський засіб in

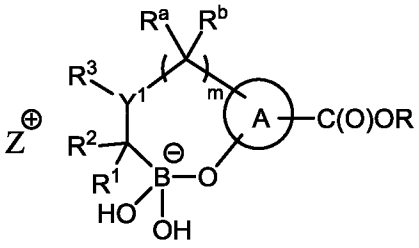
vivo. Проліки часто підходять для застосування, оскільки в деяких ситуаціях їх може бути легше вводити, ніж вихідний лікарський засіб. Наприклад, вони можуть бути біодоступними при пероральному введенні, тоді як для вихідного лікарського засобу це не так. Проліки також можуть мати поліпшену розчинність у фармацевтичних композиціях у порівнянні з вихідним лікарським засобом. Необмежуючим прикладом проліків може бути сполука, яку вводять у вигляді складного ефіру («проліків») для полегшення передавання через клітинну мембрану, де розчинність у воді негативно впливає на рухомість, але яке далі метаболічно гідролізується до карбонової кислоти, що являє собою активну сполуку, як тільки виявляється всередині клітини, де розчинність у воді забезпечує позитивний ефект. Іншим прикладом проліків може бути короткий пептид (поліамінокислота), пов'язаний з кислотною групою, при цьому зазначений пептид метаболізується з вивільненням активного фрагмента. Традиційні процедури вибору й одержання підходящих пролікарських похідних описані, наприклад, у джерелі Design of Prodrugs (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання.

[0134] Термін «пролікарський складний ефір» відноситься до похідних сполук, розкритих в даному описі, отриманих шляхом додавання кожної з декількох утворюючих складні ефіри груп, які гідролізуються у фізіологічних умовах. Приклади пролікарських складноефірних груп включають півоїлоксиметил, ацетоксиметил, фталідил, інданіл і метоксиметил, а також інші такі групи, відомі в даній області техніки, включаючи (5-R-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метильну групу. Інші приклади пролікарських складноефірних груп можна знайти, наприклад, в T. Higuchi and V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975) і «Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application», edited by E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (де наведені приклади складних ефірів, що підходять для застосування в якості проліків для сполук, що містять карбоксильні групи). Зміст кожного із зазначених вище джерел повністю включений в даний опис за допомогою посилання.

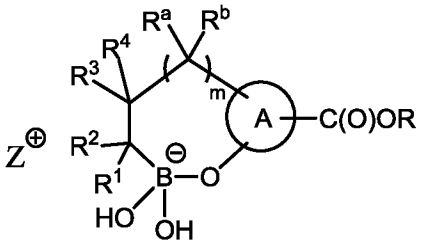
[0135] «Метаболіти» сполук, розкритих в даному описі, включають активні речовини, які утворюються при введенні зазначених сполук у біологічне середовище.

[0136] «Сольват» відноситься до сполуки, отриманої шляхом взаємодії розчинника та сполуки, описаної у даному документі, метаболіту або солі зазначеної сполуки. Підходящими сольватами є фармацевтично прийнятні сольвати, включаючи гідрати.

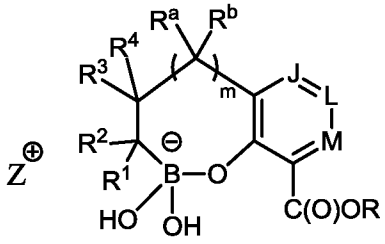
[0137] Термін «фармацевтично прийнятна сіль» відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполуки, і які не є біологічно або іншим способом небажаними для застосування у фармацевтичному засобі. У багатьох випадках сполуки згідно з даним винаходом здатні утворювати кислотні й/або основні солі завдяки присутності аміно- і/або карбоксильних груп або груп, подібних ним. Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі можуть бути отримані із застосуванням неорганічних кислот й органічних кислот. Неорганічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та тому подібне. Органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту та тому подібне. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі можуть бути отримані із застосуванням неорганічних й органічних основ. Неорганічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, основи, що містять натрій, калій, літій, амоній, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній та тому подібне; особливо переважними є солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію. Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи існуючі у природі заміщені аміни, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли та тому подібне, зокрема, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін й етаноламін. Багато таких солей відомі в даній області техніки, як описано у документі WO 87/05297, Johnston et al., опублікованому 11 вересня 1987 року (зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання). Деякі приклади фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей сполук, розкритих в даному описі, мають структуру формули I', Ia', Ib', Ic', Id', II', IIa', IIb', IIc' або IId':



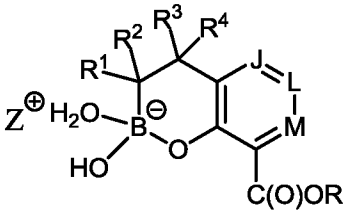
I'



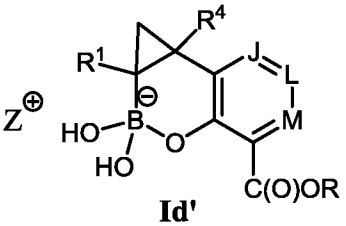
Ia'



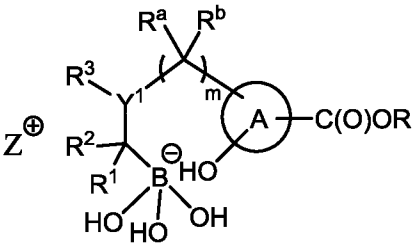
Ib'



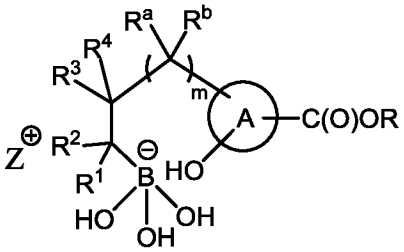
Ic'



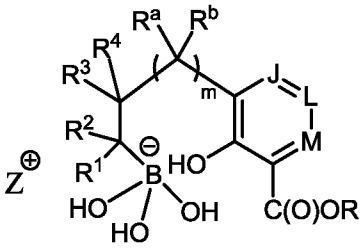
Id'



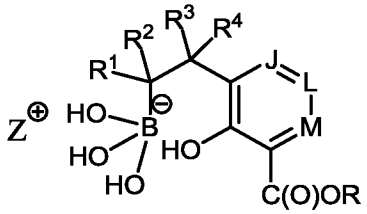
II'



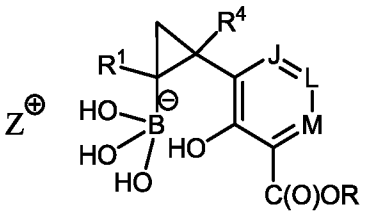
IIa'



IIb'



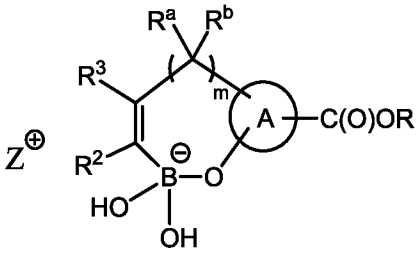
IIc'



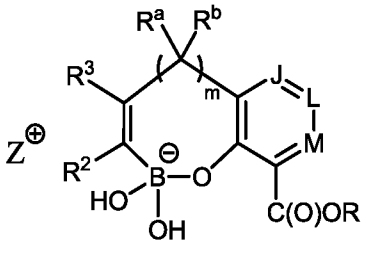
або **IId'**

де кожний з $Z^{\oplus}$ і R може бути незалежно вибраний з катіона лужного металу або катіона амонію (NH_4^+).

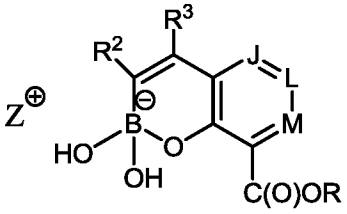
[0138] Деякі інші приклади фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей сполук, описаних у даному документі, мають структуру формули III', IIIa', IIIb', IV', IVa' або IVb':



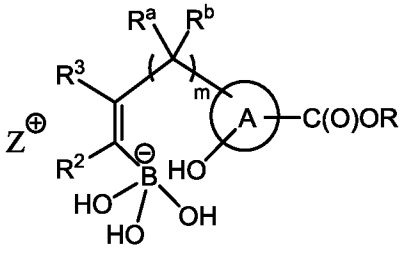
III'



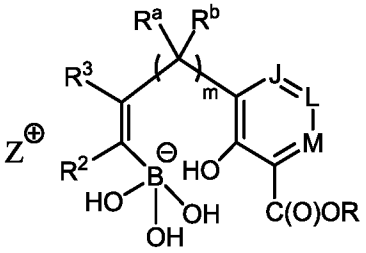
IIIa'



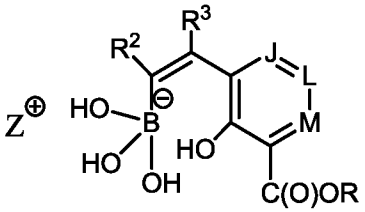
IIIb'



IV'



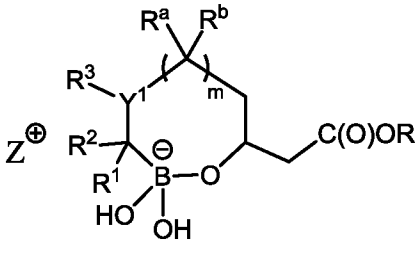
IVa'



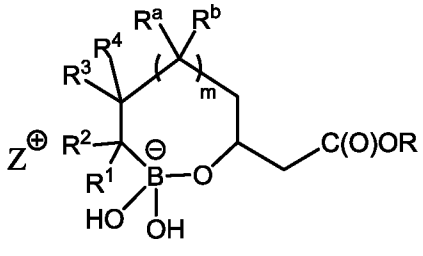
або **IVb'**

де кожний з $Z^{\oplus}$ і R може бути незалежно вибраний з катіона лужного металу або катіона амонію (NH_4^+).

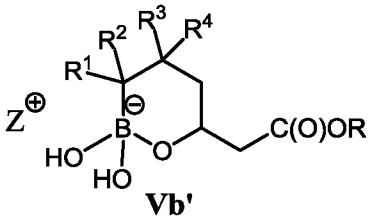
[0139] Деякі інші приклади фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей сполук, описаних у даному документі, мають структуру формули V', Va', Vb' або Vc':



V'

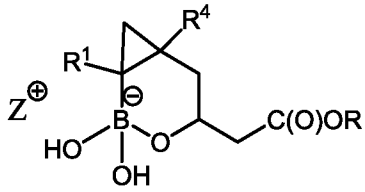


Va'



Vb'

або



Vc'

де кожний з $Z^{\oplus}$ і R незалежно може являти собою катіон лужного металу або катіон амонію (NH_4^+).

Способи одержання

[0140] Сполуки, розкриті в даному описі, можуть бути синтезовані способами, описаними нижче, або шляхом модифікації зазначених способів. Варіанти модифікації способів включають, серед іншого, зміну температури, розчинника, реагентів і т.д., відомі фахівцям в даній області техніки. В цілому, у всіх способах одержання сполук, розкритих в даному описі, може бути необхідно та/або бажано захищати чутливі або реакційноздатні групи будь-яких потрібних

молекул. Захист може бути здійснений за допомогою традиційних захисних груп, таких як групи, описані в джерелах Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. Mcomie, Plenum Press, 1973) і P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.) Wiley, New York (1999), зміст обох із зазначених джерел тим самим повністю включений в даний опис за допомогою посилання. Захисні групи можуть бути видалені на будь-якій зручній з наступних стадій способами, відомими в даній області техніки. Хімічні перетворення для синтезу, придатні для одержання підходящих сполук, відомі в даній області техніки та включають, наприклад, перетворення, описані в джерелах R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, або L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995, зміст обох із зазначених джерел тим самим повністю включений в даний опис за допомогою посилання. Способи, представлені й описані у даному документі, є винятково ілюстративними, не призначені для обмеження обсягу домагань та не повинні бути витлумачені, як обмежуючі обсяг домагань яким-небудь чином. Фахівці в даній області зможуть розпізнати модифікації розкритих способів синтезу та розробити альтернативні способи синтезу на підставі наведеного в даному описі розкриття; всі такі модифікації й альтернативні способи перебувають у рамках обсягу домагань.

[0141] На наступних схемах захисні групи для атомів кисню вибрані таким чином, щоб вони підходили для проведення необхідних стадій синтезу, а також підходили для стадій їх введення та зняття захисту у всіх схемах синтезу (P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.) Wiley, New York (1999)). Методи роботи із захисними та/або стереоспрямованими групами, що підходять для похідних боронової кислоти, описані в нещодавньому огляді хімії боронових кислот: D.G. Hall (Ed.), Boronic Acids. Preparation and Application in Organic Synthesis and Medicine, Wiley VCH (2005), й у більше ранніх оглядах: Matteson, D. S. (1988). Asymmetric synthesis with boronic esters. Accounts of Chemical Research, 21(8), 294-300, і Matteson, D. S. (1989). Tetrahedron, 45(7), 1859-1885), зміст усіх зазначених джерел повністю включений в даний опис за допомогою посилання. В останніх оглядових статтях також описана методологія стереоселективного введення галогенметинової функціональної групи після боронату, що використовується в наведених нижче схемах синтезу.

[0142] На додаток до стандартних методів зняття захисту з кислотним каталізом також можуть бути використані спеціальні методи зняття захисних і/або стереоспрямовуючих груп з боронових кислот із застосуванням фторидів (Yuen, A. K. L., & Hutton, C. A. (2005). Tetrahedron Letters, 46(46), 7899-7903, зміст даної статті повністю включений в даний опис за допомогою посилання) або періодатного окиснення (Coutts, S. J., et al. (1994). Tetrahedron Letters, 35(29), 5109-5112, зміст даної статті повністю включений в даний опис за допомогою посилання) при одержанні сполук, розкритих в даному описі.

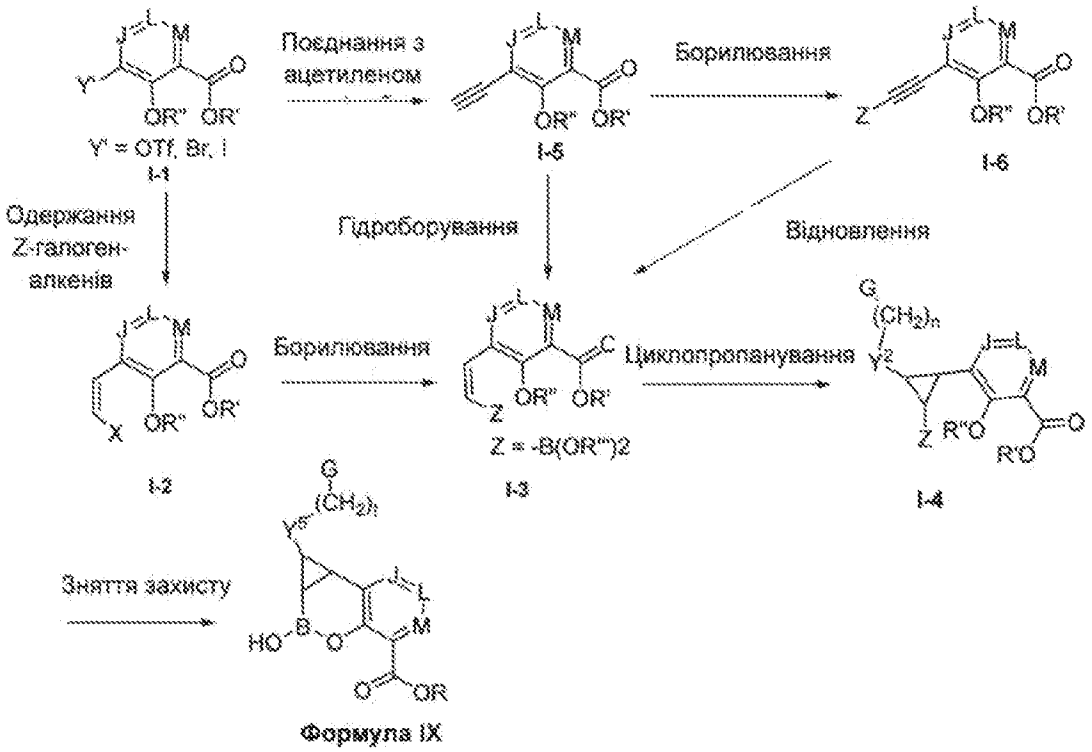
[0143] У способах із застосуванням пінандіолу й інших хіральних допоміжних сполук на основі діолів для стереоспецифічного введення нових хіральних центрів початкові стадії з проміжними бороновими сполуками можуть бути здійснені за допомогою хіральних боронатних складних ефірів або в якості альтернативи на початкових стадіях можуть бути застосовані нехіральні боратні/боронатні проміжні сполуки, а потім перед стадією, на якій потрібна стереоселективність, може бути проведена переетерифікація з хіральними діолами.

Ілюстративні схеми синтезу для одержання сполук формул I, III і V

[0144] Наступні ілюстративні схеми представлені для того, щоб проінструктувати читача, і в цілому являють приклад способу одержання сполук, включених в даний опис. Крім того, після вивчення нижчеподаних схем реакцій та прикладів фахівцю в даній області техніки будуть очевидні інші способи одержання сполук, описаних у даному документі. Якщо не зазначено інше, всі змінні мають значення, визначені вище.

[0145] Сполуки формули IX (варіанти реалізації сполуки формули I), де R являє собою H, можуть бути отримані, як зображено на схемах 1-4 із ключових проміжних сполук I-3, II-5, III-3 і IV-1, які можуть бути одержані шляхом відомих реакцій (Boronic Acids: Preparations and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, D. G. Hall, ed., Wiley-vch, Weinheim, 2011, зміст даного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання).

Схема 1



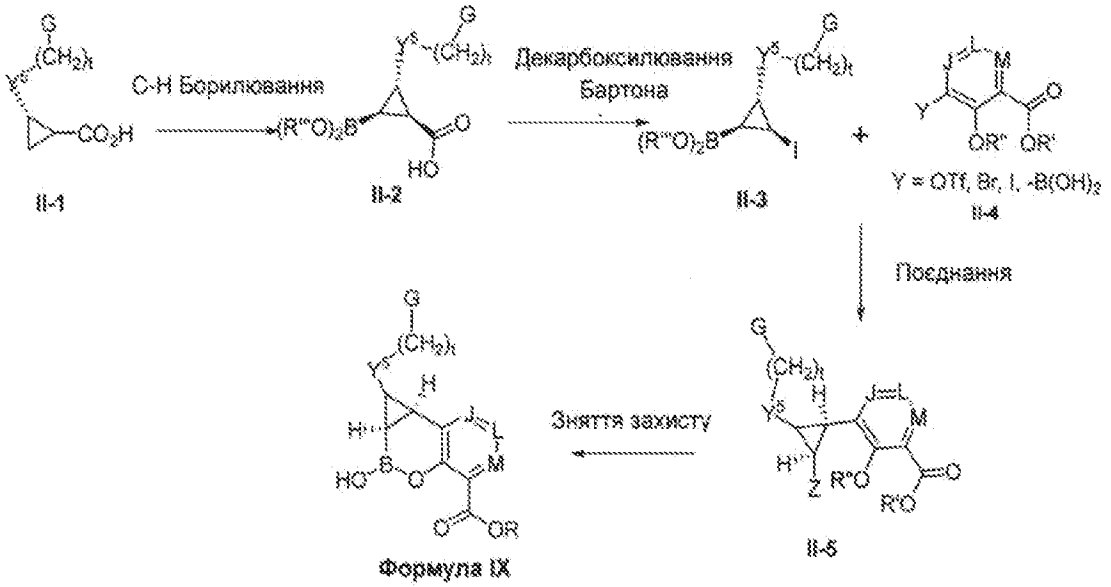
[0146] Сполуки формули IX можуть бути отримані із застосуванням в якості вихідної речовини захищених арильних або гетероарильних попередників формули I-1 через Z-вінілборонат (I-3) з наступним циклопропануванням і зняттям захисту. Сполуки формули I-3 можуть бути отримані з I-2 (де X являє собою галоген), яка може бути отримана відомими способами одержання Z-галогеналкенів (Tetrahedron Lett., 2001, 42, 3893–3896) із традиційними захисними групами для R', R'' і R''', такими як описано в джерелі Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. Mcomie, Plenum, 1973), зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання; і в джерелі Protecting Groups in Organic Synthesis P.G.M. Wutts, T.W. Green, Wiley, New York, 1999), зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання). З арильних сполук формули I-2 в результаті борилювання відомими доступними способами (Chem. Rev. 2010, 110, 890-931, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання) й одержання боронатних складних ефірів з бажаними хіральними допоміжними речовинами одержують проміжні сполуки формули I-3. В якості альтернативи вінілборонатна похідна I-3 також може бути отримана за допомогою ацетиленової похідної формули I-5, яка також може бути отримана зі сполук формули I-1 шляхом комбінації з ацетиленом, таким як у реакції Соногашири. Фенілацетиленові похідні формули I-5 можуть бути перетворені в Z-вінілборонати (I-3) шляхом приєднання пінаколборану до термінальних алкінів, каталізованого пінцетним комплексом гідриду рутенію (J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 14349-14352). Для одержання сполук формули I-3 з термінальних алкінів (I-5) також може бути використане каталізоване міддю Z-селективне гідроборування алкінів 1,8-діамінонафталінбораном (Org. Lett., 2016, 18, 1390-1393). Термінальні ацетилени формули I-5 можуть бути селективно перетворені в сполуки формули I-6 в умовах каталізованого сріблом гідроборування (Tetrahedron, 2014, 70, 5815-5819). Такі алкінілборонати формули I-6 можуть бути стереоселективно відновлені до цис-алкенілпінаколборонатів (I-3) шляхом гідроборування з дициклогексилбораном (J. Org. Chem., 2008, 73, 6841-6844).

[0147] Циклопропанування сполук формули I-3 до сполук I-4 може бути здійснене шляхом приєднання карбенів, опосередкованого палладієм або Zn (J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 13176-13182). Такі перетворення також можуть бути здійснені з одержанням сполук I-4 з високою енантіоселективністю (Tetrahedron, 2008, 64, 7041–7095; Eur. J. Org. Chem. 2000, 2557-2562). В якості альтернативи диметилоксосульфонію метилід також реагує з енонами, при цьому відбувається 1,4-приєднання, а потім відбувається замикання кільця з одержанням циклопропанових похідних (Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3629-3630). У таких реакціях циклопропанування сполук I-3 до сполук I-4 може бути застосований фосфатний карбеноїд

$(RO)_2P(O)OZnCH_2I$ (J. Org. Chem., 2010, 75, 1244-1250; Org. Process Res. Dev., 2016, 20, 786-798), який можна зберігати. Йодонію іліди, отримані з диметилового ефіру малонової кислоти, також можуть бути застосовані в каталізованому Rh циклопропануванні для підвищення реакційної здатності (Org. Lett., 2012, 14, 317-3173).

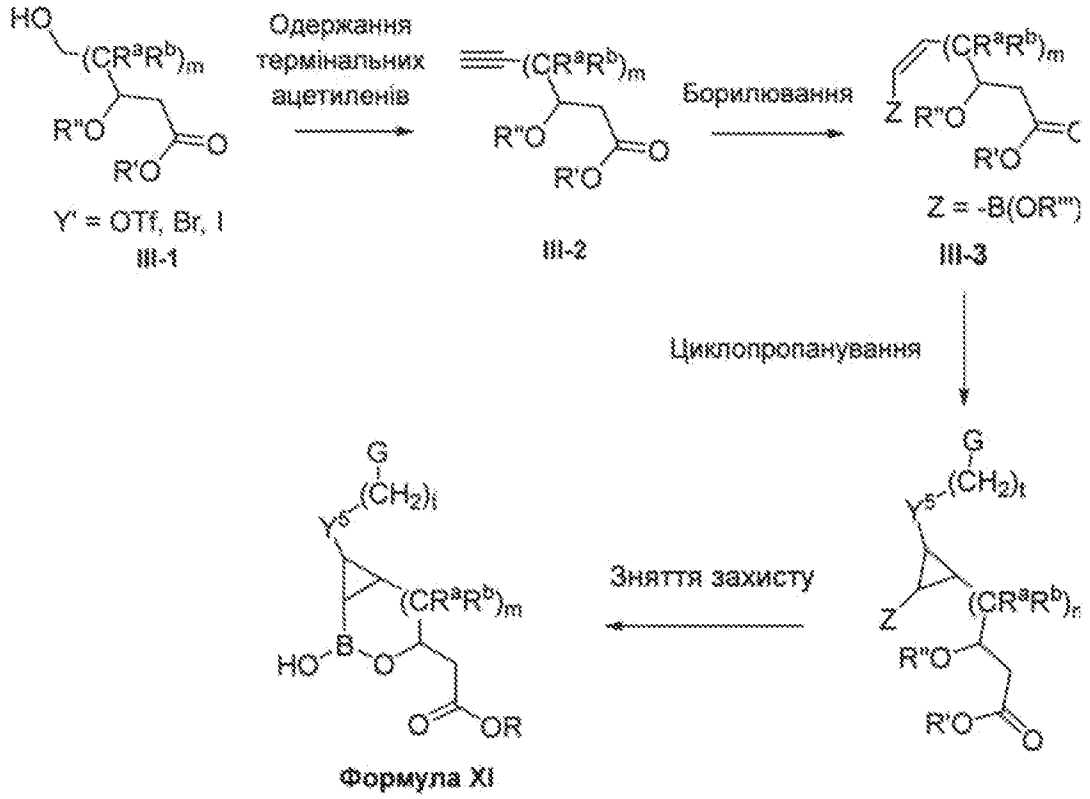
[0148] Одночасне зняття захисних груп для пінанового складного ефіру та саліцилової кислоти зі сполук формули I-4 може бути досягнуте шляхом обробки розведеної HCl або трифтороцтовою кислотою з одержанням бажаних сполук структури IX. Зазначене перетворення також може бути здійснене шляхом обробки за допомогою BCl_3 або BBr_3, як розкрито у документі WO 2009/064414, зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання. В якості альтернативи зазначене зняття захисту може бути здійснене шляхом переетерифікації з ізобутилбороновою кислотою у присутності розведеної кислоти (як розкрито у документі WO 2009/064413, зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання) або іншими відомими способами (J. Org. Chem. (2010), 75, 468-471, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання). Також відома двостадійна методика зняття захисту з алкілпінаколілборонатних складних ефірів шляхом переетерифікації з діетаноламіном з наступним гідролізом (J. Org. Chem., 2011, 76, 3571-3575). Зі сполук формули I-4, де Z являє собою захищений DAN (1,8-діамінонафталіном) борамід, може бути знятий захист із застосуванням м'яких кислотних умов (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 758-759).

Схема 2



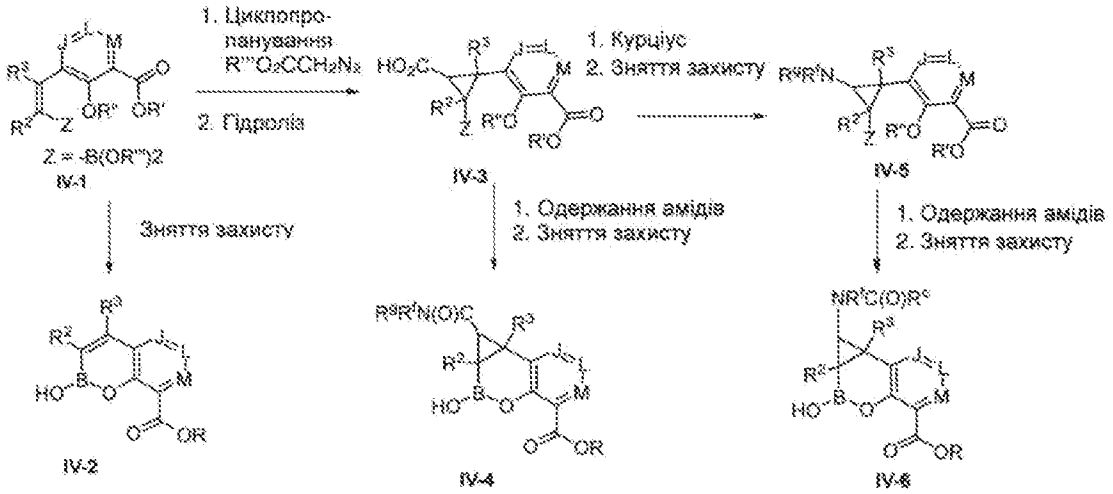
[0149] В альтернативній послідовності сполуки формули IX можуть бути отримані за допомогою конвергентного підходу з проміжних сполук II-3 і II-4, як представлено на схемі 2. Похідні саліцилової кислоти формули II-4, де Y являє собою відхідну групу, піддають реакції комбінації з реактивом Реформатського II-3 в умовах Негіши з одержанням проміжних сполук формули II-5 (Tetrahedron, 2014, 1508-1515; J. Org. Chem., 2013, 78, 8250-8266, зміст кожного із зазначених джерел повністю включений в даний опис за допомогою посилання). Проміжні сполуки формули II-4, де Y являє собою $-B(OH)_2$, піддають опосередкованому палладієм крос-комбінації типу Сузукі зі сполуками II-3 (J. Org. Chem., 1996, 61, 8718-8719) з одержанням сполук формули II-5. Проміжні сполуки II-3 можуть бути отримані шляхом декарбоксилювання сполук II-2 (яке розкрито у WO 2011154953), які в свою чергу можуть бути отримані з відповідної карбонової кислоти шляхом впровадження за зв'язком C-H (Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 785-789) або шляхом реакції Сімонса-Сміта у відношенні цис-вінілборонатних попередників (Eur. J. Org. Chem. 2000, 2557-2562). Проміжні сполуки формули II-5 можуть бути далі перетворені в сполуку формули IX в умовах, описаних в схемі 1.

Схема 3



[0150] В іншому прикладі сполуки формули XI (варіанти реалізації сполуки формули V) можуть бути отримані з ацетиленової проміжної сполуки III-2 шляхом борилювання з наступним циклопропануванням, як представлено на схемі 3. Спирти формули III-1 можуть бути отримані різними способами, відомими в літературі, в обох хіральних формах. Такі захищені спирти III-1 можуть бути отримані шляхом селективного відновлення дикетонів з одержанням 3,5-дигідроксипентаноатних (m=1) (J. Org. Chem., 2000, 65, 7792-7799) або 3,6-дигідроксипентаноатних (m=2) (Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 4823-4830) проміжних сполук. Ацетиленові проміжні сполуки формули III-2 можуть бути отримані в результаті окиснення проміжних сполук III-1 з наступним застосуванням методу Корі-Фуксу (Org. Synth. 2005, 81, 1). В якості альтернативи альдегіди III-1 також можуть бути перетворені в сполуки III-2 шляхом обробки диметил-1-(1-діазо-2-оксопропіл)фосфонатом (J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 3714-3715). Такі ацетиленові проміжні сполуки III-2 можуть бути далі перетворені в сполуки XI шляхом послідовності реакцій борилювання, циклопропанування та зняття захисту, описаної вище в схемі 1.

Схема 4



[0151] Сполуки формули IV-2 (варіанти реалізації сполук формули III), IV-4 (варіанти реалізації сполук формули I) і IV-6 (варіанти реалізації сполук формули I) можуть бути отримані з відповідним чином захищених вінілборонатних проміжних сполук формули IV-1 (отриманих, як описано в схемі 1), як представлено на схемі 4. Похідні формули IV-1 можуть бути перетворені безпосередньо у вінілборонати IV-2 шляхом зняття захисту в умовах, описаних вище в схемі 1. Проміжні сполуки формули IV-1 можуть бути оброблені діазоацетатами (Tetrahedron, 2008, 64, 7041-7095), при цьому відбувається циклопропанування, а потім відбувається селективне зняття складноефірного захисту з одержанням проміжних сполук формули IV-3, що являють собою карбонові кислоти. З таких карбонових кислот одержують аміди з наступним зняттям захисту з одержанням амідних аналогів формули IV-4 (Org. Process Res. Dev., 2016, 20, 140-177). Карбонові кислоти IV-3 можуть бути перетворені в карбамати (IV-5) шляхом перегрупування Курціуса (Chem. Rev. 1988, 88, 297-368; Org. Lett., 2005, 4107-4110; Eur. J. Org. Chem. 2009, 5998–6008, зміст зазначених джерел повністю включений в даний опис за допомогою посилання). З проміжних сполук IV-5 в результаті селективного гідролізу карбамату з наступним одержанням відповідних амідів одержують сполуки формули IV-6. Сполуки формули IV-5 також можуть бути перетворені в сполуки формули IX, де Y^5 являє собою –NHC(O)-O-, шляхом гідролізу.

Схема 5.

X' = OR, Br, I
Z' = F, OR'", SR'"

X" = -CCH, -B(OH)$_2$

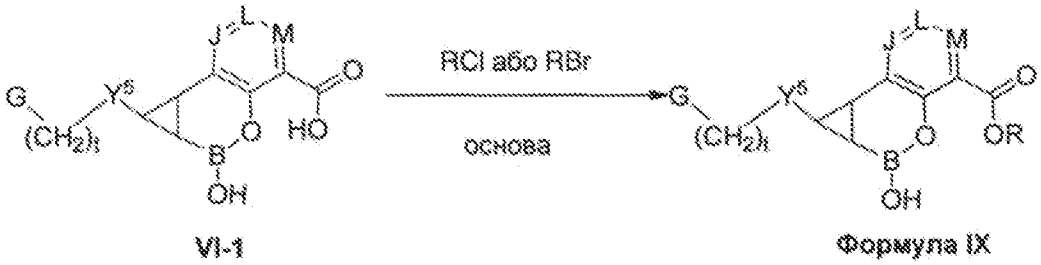
[0152] Проміжні сполуки формули V-3 можуть бути отримані, як представлено на схемі 5. Сполуки V-3 можуть бути застосовані для одержання сполуки формули IX. Такі проміжні сполуки формули V-3 можуть бути синтезовані зі сполук V-2, де X' являє собою трифлатну, або бром-, або йодгрупу. Синтез боронатів V-3 може бути здійснений за допомогою реакції борилювання Міяури шляхом крос-комбінації біс(пінаколато) дибору (B_2pin_2) з арилгалогенідами (J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510). Комбінація арилгалогенідів з термінальними ацетиленами, каталізоване палладієм й іншими перехідними металами, може бути здійснене шляхом реакції крос-комбінації Соногашири з одержанням ацетиленів формули V-3 (Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 5084-5121). Сполуки, де X' заміщений бром- або йодгрупами, можуть бути отримані з відповідним чином захищених комерційних похідних 2,5-гідроксибензойної кислоти (J. Med. Chem., 2003, 46, 3437-3440, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за

допомогою посилання). Проміжні сполуки V-2 також можуть бути отримані шляхом карбоксилювання похідних формули V-1, де Z' являє собою фтор, або OR', або SR', способом, описаним у документі WO 2012/106995, зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання.

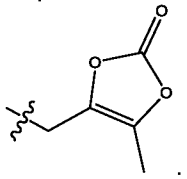
Синтез проліків

[0153] Сполуки формули IX, де R являє собою фрагмент проліків, можуть бути синтезовані різними відомими способами для різних проліків карбонових кислот (Prodrugs: Challenges and Rewards, V. J. Stella, et al., ed., Springer, New York, 2007, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання). Зазначені проліки включають, але не обмежуються ними, заміщені або незаміщені алкілові складні ефіри, (ацилоксі)алкіл (Synthesis 2012, 44, 207, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання), [(алкоксикарбоніл)окси]метилові складні ефіри (WO10097675, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання) або (оксодіоксоліл)метилові складні ефіри (J. Med. Chem. 1996, 39, 323-338, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання). Такі проліки можуть бути отримані зі сполук формули VI-1, де R являє собою H, шляхом обробки кислотою або в нейтральних умовах (наприклад, шляхом комбінації з карбодіімідом) у присутності спиртів (ROH) або шляхом промотованої основою етерифікації з RX, де X являє собою відхідну групу, у присутності відповідної основи.

Схема 6

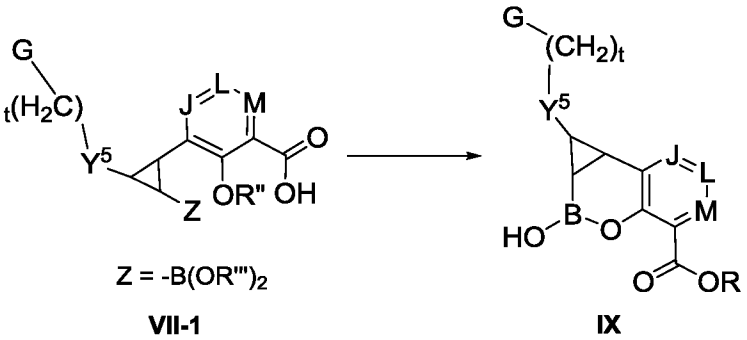


[0154] Одна з ілюстративних, але необмежуючих загальних схем синтезу для одержання проліків представлена на схемі 6. Боронова кислота формули VI-1, де R являє собою водень, може реагувати із заміщеним хлором/бромом фрагментом проліків з одержанням проліків формули IX, де R являє собою фрагмент проліків. Приклади фрагмента проліків R можуть



являти собою -$C_{1\text{-}9}$алкіл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1\text{-}9}$алкіл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1\text{-}9}$алкіл і .

Схема 7



[0155] В якості альтернативи боронатні похідні формули VII-1, де Z являє собою боронатний складний ефір пінаколу або пінандіолу, або борамід 1,8-діамінонафталіну (J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 758), або відповідні тетрафторборати (Chem. Rev. 2008, 108, 288-325, зміст зазначеного джерела повністю включений в даний опис за допомогою посилання), також можуть бути застосовані для введення проліків й їх перетворення в кінцеві проліки, як

представлено на схемі 7. Такі карбонові кислоти (VII-1) можуть бути отримані зі сполук формули I-4 шляхом селективного зняття захисту з OR'. Група проліків також може бути введена ближче до початку зазначеної послідовності в сполуки формули I-1, де R' являє собою R. Така послідовність, в якій проліки вводять у більше «ранні» проміжні сполуки, можлива тільки у тому випадку, коли зазначений складний ефір є стабільним в умовах кінцевого зняття захисту для видалення захисної групи для фенолу та боронатної складноефірної групи.

Введення та фармацевтичні композиції

[0156] Зазначені сполуки вводять у терапевтично ефективній дозі. Незважаючи на те, що дозування для людини ще потребують оптимізації, для сполук, описаних у даному документі добова доза, як правило, може становити від приблизно 0,25 мг/кг до приблизно 120 мг/кг або більше від маси тіла, від приблизно 0,5 мг/кг або менше до приблизно 70 мг/кг, від приблизно 1,0 мг/кг до приблизно 50 мг/кг від маси тіла або від приблизно 1,5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг від маси тіла. Таким чином, для введення людині масою 70 кг діапазон доз становив би від приблизно 17 мг на добу до приблизно 8000 мг на добу, від приблизно 35 мг на добу або менше до приблизно 7000 мг на добу або більше, від приблизно 70 мг на добу до приблизно 6000 мг на добу, від приблизно 100 мг на добу до приблизно 5000 мг на добу або від приблизно 200 мг до приблизно 3000 мг на добу. Кількість активної сполуки, що вводиться, звичайно, буде залежати від суб'єкта та стану захворювання, що піддається лікуванню, тяжкості хвороби, способу та схеми введення, і рішення лікаря.

[0157] Введення сполук, розкритих в даному описі, або їх фармацевтично прийнятних солей може бути здійснене за допомогою будь-якого із загальноприйнятих способів уведення для агентів, які служать для схожих цілей, у тому числі, але не обмежуючись ними, перорально, підшкірно, внутрішньовенно, інтраназально, місцево, черезшкірно, внутрішньочеревинно, внутрішньом'язово, внутрішньолегенево, вагінально, ректально або інтраокулярно. Пероральний та парентеральний способи введення є традиційними при лікуванні ознак, які є предметом переважних варіантів реалізації.

[0158] Сполуки, які підходять описаним вище чином, можуть бути приготовлені в складі фармацевтичних композицій для застосування для лікування зазначених станів. Застосовані стандартні методи готування фармацевтичних складів, такі як методи, розкриті в джерелі Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання. Відповідно, деякі варіанти реалізації включають фармацевтичні композиції, які містять: (a) безпечну та терапевтично ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі (включаючи її енантіомери, діастереоізомери, таутомери, поліморфи та сольвати), або її фармацевтично прийнятних солей та (b) фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або їх комбінацію.

[0159] Крім вибраної сполуки, що підходить описаним вище чином, деякі варіанти реалізації включають композиції, які містять фармацевтично прийнятний носій. Термін «фармацевтично прийнятний носій» або «фармацевтично прийнятна допоміжна речовина» включає будь-які та всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні агенти й агенти, що сповільнюють всмоктування, та тому подібне. Застосування таких середовищ й агентів для фармацевтично активних речовин добре відомо в даній області техніки. Крім випадків, коли яке-небудь традиційне середовище або агент несумісні з активним інгредієнтом, передбачається їхнє застосування в терапевтичних композиціях. Крім того, можуть бути включені різні ад'юванти, такі як ад'юванти, які широко застосовуються в даній області техніки. Міркування з включення різних компонентів у фармацевтичні композиції описані, наприклад, в джерелі Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, зміст якого повністю включений в даний опис за допомогою посилання.

[0160] Деякими прикладами речовин, які можуть служити в якості фармацевтично прийнятних носіїв або їх компонентів, є цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та метилцелюлоза; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; тверді змащувальні речовини, такі як стеаринова кислота та стеарат магнію; сульфат кальцію; рослинні олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та масло какао; поліоли, такі як пропіленгліколь, гліцерин, сорбіт, манніт і поліетиленгліколь; альгінова кислота; емульгатори, такі як Твіни; змочувальні агенти, такі як лаурилсульфат натрію; забарвлюючі агенти; ароматизуючі агенти; агенти для таблетування, стабілізатори; антиоксиданти; консерванти; апірогенна вода; ізотонічний сольовий розчин і фосфатні буферні розчини.

[0161] Вибір фармацевтично прийнятного носія для застосування разом з цільовою сполукою, як правило, визначається способом введення сполуки.

[0162] Композиції, описані у даному документі, переважно представлені у вигляді одиничної лікарської форми. У контексті даного опису «одинична лікарська форма» являє собою композицію, що містить кількість сполуки, яка підходить для введення суб'єкту-тварині, переважно суб'єкту-ссавцю, в однократній дозі, відповідно до належної медичної практики (good medical practice). Одержання однократної або одиничної лікарської форми, однак, не означає, що зазначену лікарську форму вводять один раз на добу або один раз на курс терапії. Такі лікарські форми розглядаються як передбачувані до введення один, два, три або більше разів на добу, і можуть бути введені у вигляді інфузії протягом деякого періоду часу (наприклад, від приблизно 30 хвилин до приблизно 2-6 годин), або введені у вигляді безперервної інфузії, і можуть бути дані більше одного разу в ході курсу терапії, хоча й однократне введення конкретно не виключено. Фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що зазначений склад не включає конкретно повний курс терапії, і такі рішення залишаються на розсуд фахівців в області лікування, а не в області приготування складів.

[0163] Композиції, що підходять описаним вище чином, можуть перебувати у будь-якій з множини підходящих форм для різних шляхів уведення, наприклад, для перорального, назального, ректального, місцевого (включаючи трансдермальне), очного, внутрішньомозкового, внутрішньочерепного, інтратекального, внутрішньоартеріального, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або інших парентеральних шляхів уведення. Фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що композиції для перорального та назального введення містять композиції, які вводять шляхом інгаляції, і вони приготовлені з використанням доступних методик. Залежно від конкретного бажаного шляху введення можуть бути використані різноманітні фармацевтично прийнятні носії, добре відомі в даній області техніки. Фармацевтично прийнятні носії містять в собі, наприклад, тверді або рідкі наповнювачі, розріджувачі, гідротропні агенти, поверхнево-активні агенти й інкапсулюючі речовини. Можуть бути включені необов'язкові фармацевтично активні речовини, які по суті не заважають інгібуючій активності сполуки. Кількість носія, яка використовується в комбінації зі сполукою, є достатньою для забезпечення практичної кількості матеріалу для введення на одиничну дозу сполуки. Методи та композиції для приготування лікарських форм, що підходять для застосування в способах, описаних у даному документі, описані в наступних джерелах: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); і Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004), зміст усіх із зазначених джерел включений в даний опис за допомогою посилання.

[0164] Можуть бути використані різні пероральні лікарські форми, включаючи такі тверді форми, як таблетки, капсули, гранули й об'ємні порошки. Таблетки можуть бути являти собою спресовані подрібнені порошки для таблеток, можуть бути покриті ентеросолюбільним покриттям, покриті цукром, покриті плівкою або можуть бути спресовані по декілька, можуть містити підходящі сполучні, змазуючі агенти, розріджувачі, розпушуючі агенти, забарвлюючі агенти, ароматизуючі агенти, агенти, що викликають текучість, й агенти, що сприяють плавленню. Рідкі лікарські форми для перорального введення включають водні розчини, емульсії, суспензії, розчини та/або суспензії, відновлені з нешипучих гранул, і шипучі препарати, відновлені з шипучих гранул, які містять підходящі розчинники, консерванти, емульгуючі агенти, суспендуючі агенти, розріджувачі, підсолоджувачі, агенти, що сприяють плавленню, забарвлюючі агенти й ароматизуючі агенти.

[0165] Фармацевтично прийнятний носій, який підходить для приготування одиничних лікарських форм для перорального введення, добре відомий в даній області техніки. Таблетки зазвичай містять традиційні фармацевтично сумісні ад'юванти, такі як інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, манніт, лактоза та целюлоза; сполучні, такі як крохмаль, желатин і сахароза; розпушувачі, такі як крохмаль, альгінова кислота та кроскармелоза; змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота та тальк. Для поліпшення характеристик текучості порошкової суміші можуть бути використані речовини, що сприяють ковзанню, такі як діоксид кремнію. Для забезпечення зовнішнього вигляду можуть бути додані забарвлюючі агенти, такі як барвники для харчових продуктів, ліків і косметики (FD&C, англ.: food, drugs and cosmetic). Підсолоджувачі й ароматизуючі агенти, такі як аспартам, сахарин, ментол, перцева м'ята та фруктові запашники, є коштовними ад'ювантами для жувальних таблеток. Капсули зазвичай містять один або більше твердих розріджувачів, розкритих вище. Вибір компонентів носіїв залежить від другорядних міркувань, таких як смак, вартість та стабільність при зберіганні, які не є критичними, і може бути легко зроблений фахівцем в даній

області техніки.

[0166] Композиції для перорального введення також включають рідкі розчини, емульсії, суспензії та т.п. Фармацевтично прийнятні носії, які підходять для одержання таких композицій, добре відомі в даній області техніки. Типові компоненти носіїв для сиропів, еліксирів, емульсій та суспензій включають етанол, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рідку сахарозу, сорбіт і воду. Для суспензій типові суспендуючі агенти включають метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, АВІЦЕЛ RC-591 (AVICEL RC-591), трагакант й альгінат натрію; типові змочувальні агенти включають лецитин і полісорбат 80; а типові консерванти включають метилпарабен і бензоат натрію. Рідкі композиції для перорального введення можуть також містити один або більше компонентів, таких як підсолоджувачі, ароматизуючі агенти та барвники, описані вище.

[0167] Такі композиції можуть бути також покриті за допомогою традиційних методів, які зазвичай залежать від pH або часу покриттями, такими що цільова сполука вивільняється в шлунково-кишковому тракті у безпосередній близькості від бажаного місцевого застосування або в різний час, щоб пролонгувати бажану дію. Такі лікарські форми зазвичай включають, але не обмежуються ними, один або більше з фталату ацетату целюлози, фталату полівінілацетату, фталату гідроксипропілметилцелюлози, етилцелюлози, покриттів Еудрагіта (Eudragit), восків і шелаку.

[0168] Композиції, описані у даному документі, можуть необов'язково включати інші активні лікарські речовини.

[0169] Інші композиції, які підходять для досягнення системної доставки цільових сполук, включають лікарські форми для сублінгвального, букального та назального введення. Такі композиції зазвичай містять одну або більше розчинних речовин-наповнювачів, таких як сахароза, сорбіт і манніт, і зв'язувальні речовини, такі як аравійська камедь (acacia), мікрокристалічна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза. Також можуть бути включені речовини, які сприяють ковзанню, змазуючі речовини, підсолоджувачі, барвники, антиоксиданти й ароматизуючі агенти, розкриті вище.

[0170] Рідку композицію, яка розроблена для місцевого офтальмологічного застосування, готовлять таким чином, щоб її можна було вводити місцево в око. Комфорт повинен бути максимальним, наскільки це можливо, хоча іноді з міркувань приготування (наприклад, стабільності лікарського засобу) може бути необхідно, щоб комфорт виявився менше оптимального. У тому випадку, якщо комфорт не може бути максимізований, рідина повинна бути приготовлена таким чином, щоб така рідина переносилася пацієнтом при місцевому офтальмологічному застосуванні. Крім того, офтальмологічно прийнятна рідина повинна бути або впакована для однократного застосування, або може містити консервант для запобігання забруднення протягом декількох застосувань.

[0171] Розчини або лікарські засоби для офтальмологічного застосування часто готовлять з використанням фізіологічного розчину як основного носія. Офтальмологічні розчини переважно повинні підтримуватися при комфортному pH за допомогою підходящої буферної системи. Склади можуть також містити звичайні фармацевтично прийнятні консерванти, стабілізатори та поверхнево-активні речовини.

[0172] Консерванти, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, розкритих у даному документі, включають, але не обмежуються ними, бензалконію хлорид, полігексаметиленбігуанід (PHMB), хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенілртуті та нітрат фенілртуті. Підходящою поверхнево-активною речовиною є, наприклад, Твін 80. Крім того, в офтальмологічних препаратах, розкритих у даному документі, можуть бути використані різні підходящі носії (vehicles). Ці носії включають, але не обмежуються ними, полівініловий спирт, повідон, гідроксипропілметилцелюлозу, полоксамери, карбоксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу й очищену воду.

[0173] При необхідності або для зручності можуть бути додані регулятори тонічності. Вони включають, але не обмежуються ними, солі, зокрема хлорид натрію, хлорид калію, манніт і гліцерин або будь-який інший офтальмологічно підходящий регулятор тонічності.

[0174] Можуть бути використані різні буфери та засоби для регулювання pH за умови, що отриманий в результаті препарат буде офтальмологічно прийнятним. Для багатьох композицій pH буде становити від 4 до 9. Відповідно, буфери включають ацетатні буфери, цитратні буфери, фосфатні буфери та боратні буфери. Для регулювання pH цих сполук при необхідності можуть бути використані кислоти або основи.

[0175] У тому ж ключі офтальмологічно прийнятні антиоксиданти включають, але не обмежуються ними, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, ацетилцистеїн, бутильований гідроксіанізол і бутильований гідрокситолуол.

[0176] Іншими допоміжними компонентами, які можуть бути включені в офтальмологічні препарати, є хелатуючі агенти. Підходящим хелатуючим агентом є едетат динатрію, хоча замість нього або в комбінації з ним можуть бути також використані й інші хелатуючі агенти.

[0177] Для місцевого застосування використовують креми, мазі, гелі, розчини або суспензії та т.д., що містять сполуку, розкриту у даному документі. Сполуки для місцевого застосування зазвичай можуть містити фармацевтичний носій, співрозчинник, емульгатор, підсилювач проникнення, консервуючу систему та пом'якшуючий засіб.

[0178] Для внутрішньовенного введення сполуки та композиції, описані у даному документі, можуть бути розчинені або диспергувані у фармацевтично прийнятному розріджувачі, такому як сольовий розчин або розчин декстрози. Підходящі допоміжні речовини можуть бути включені для досягнення бажаного pH, включаючи, але не обмежуючись ними, NaOH, карбонат натрію, ацетат натрію, HCl і лимонну кислоту. У різних варіантах реалізації pH кінцевої композиції становить від 2 до 8 або переважно від 4 до 7. Допоміжні речовини-антиоксиданти, можуть включати бісульфіт натрію, ацетон-бісульфіт натрію, формальдегід натрію, сульфоксилат, тіосечовину й ЕДТА. Інші необмежуючі приклади підходящих допоміжних речовин, які можна виявити в готовій композиції для внутрішньовенного введення, можуть включати фосфати натрію або калію, лимонну кислоту, винну кислоту, желатин і вуглеводи, такі як декстроза, манніт і декстран. Інші прийнятні допоміжні речовини описані в джерелах Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311, і 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, зміст обох із зазначених джерел повністю включений в даний опис за допомогою посилання. Для забезпечення бактеріостатичного або фунгістатичного розчину також можуть бути включені антимікробні агенти, включаючи, але не обмежуючись ними, нітрат фенілртуті, тимеросал, бензетонію хлорид, бензалконію хлорид, фенол, крезол і хлорбутанол.

[0179] Композиції для внутрішньовенного введення можуть бути надані для осіб, що здійснюють догляд за пацієнтом, у формі однієї або більше твердих речовин, які відновлюють за допомогою підходящого розріджувача, такого як стерильна вода, сольовий розчин або декстроза у воді, незадовго до введення. В інших варіантах реалізації зазначені композиції представлені в розчині, готовому для парентерального введення. В інших варіантах реалізації зазначені композиції представлені в розчині, який додатково розбавляють перед уведенням. У варіантах реалізації, які включають введення комбінації сполуки, описаної у даному документі, й іншого агента, зазначена комбінація може бути надана особам, які здійснюють догляд у вигляді суміші, або особи, які здійснюють догляд, можуть змішати зазначені два агенти перед уведенням, або зазначені два агенти можна вводити окремо.

[0180] Фактична доза активних сполук, описаних у даному документі, залежить від конкретної сполуки та від підлягаючого лікуванню стану; вибір підходящої дози перебуває в сфері компетенції фахівця в даній області техніки.

Способи лікування

[0181] Деякі варіанти реалізації даного винаходу включають способи лікування бактеріальних інфекцій за допомогою сполук і композицій, що містять сполуки, описані у даному документі. Деякі способи включають введення сполуки, композиції, фармацевтичної композиції, описаних у даному документі суб'єкту, що має потребу в цьому. В деяких варіантах реалізації суб'єкт може являти собою тварину, наприклад ссавця (у тому числі людину). В деяких варіантах реалізації бактеріальна інфекція включає бактерії, описані у даному документі. З вищесказаного буде очевидно, що способи лікування бактеріальної інфекції включають способи запобігання бактеріальної інфекції в суб'єкта, що має ризик бактеріальної інфекції.

[0182] У деяких варіантах реалізації суб'єкт являє собою людину.

[0183] Інші варіанти реалізації включають введення комбінації сполук суб'єкту, що має потребу в цьому. Комбінація може включати сполуку, композицію, фармацевтичну композицію, описані у даному документі, разом з додатковим лікарським засобом.

[0184] Деякі варіанти реалізації включають спільне введення сполуки, композиції та/або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі, з додатковим лікарським засобом. Під терміном «спільне введення» розуміється, що два або більше агентів можуть бути виявлені в кровотоці пацієнта в деякий час незалежно від того, коли й як вони були фактично введені. В одному з варіантів реалізації зазначені агенти вводять одночасно. В одному такому варіанті реалізації введення в комбінації здійснюють шляхом об'єднання агентів в одній лікарській формі. В іншому варіанті реалізації зазначені агенти вводять послідовно. В одному з варіантів реалізації зазначені агенти вводять одним шляхом, наприклад перорально. В іншому варіанті реалізації зазначені агенти вводять різними шляхами, наприклад один вводять перорально, а

інший вводять внутрішньовенно (в.в.).

[0185] Приклади додаткових лікарських засобів включають антибактеріальний агент, протигрибковий агент, противірусний агент, протизапальний агент і протиалергійний агент.

[0186] Переважні варіанти реалізації включають комбінації сполуки, композиції або фармацевтичної композиції, описані у даному документі, з антибактеріальним агентом, таким як β-лактам. Приклади таких β-лактамів включають Амоксицилін, Ампіцилін (наприклад, Півампіцилін, Гетацилін, Бакампіцилін, Метампіцилін, Талампіцилін), Епіцилін, Карбеніцилін (Каріндацилін), Тикарцилін, Темоцилін, Азлоцилін, Піперацилін, Мезлоцилін, Мецилінам (Півмецилінам), Сулбеніцилін, Бензилпеніцилін (G), Клометоцилін, Бензатину бензилпеніцилін, Прокаїну бензилпеніцилін, Азидоцилін, Пенамецилін, Феноксиметилпеніцилін (V), Пропіцилін, Бензатину феноксиметилпеніцилін, Фенетицилін, Клоксацилін (наприклад, Диклоксацилін, Флуклоксацилін), Оксацилін, Метицилін, Нафцилін, Фаропенем, Біапенем, Доріпенем, Ертапенем, Іміпенем, Меропенем, Паніпенем, Цефазолін, Цефацетрил, Цефадроксил, Цефалексин, Цефалогліцин, Цефалоніум, Цефалоридин, Цефалотин, Цефапірин, Цефатризин, Цефаседон, Цефазафлур, Цефрадин, Цефроксадин, Цефтезол, Цефаклор, Цефамандол, Цефмінокс, Цефоніцид, Цефоранід, Цефотіам, Цефпрозил, Цефбуперазон, Цефуроксим, Цефузонам, Цефокситин, Цефотетан, Цефметазол, Лоракарбеф, Цефіксим, Цефтазидим, Цефтриаксон, Цефкапен, Цефдалоксим, Цефдинір, Цефдиторен, Цефетамет, Цефменоксим, Цефодизим, Цефоперазон, Цефотаксим, Цефпімізол, Цефпірамід, Цефподоксим, Цефсулодин, Цефтерам, Цефтибутен, Цефтіолен, Цефтизоксим, Фломоксеф, Латамоксеф, Цефепім, Цефозопран, Цефпіром, Цефхіном, Цефтобіпрол, Цефтаролін, Цефтіофур, Цефхіном, Цефовецин, Азтреонам, Тигемонам і Карумонам.

[0187] Переважні варіанти реалізації включають β-лактами, такі як Цефтазидим, Біапенем, Доріпенем, Ертапенем, Іміпенем, Меропенем, Тебіпенем, Тебіпенему півоксил, Апапенем і Паніпенем.

[0188] Додаткові переважні варіанти реалізації включають β-лактами, такі як Азтреонам, Тигемонам і Карумонам.

[0189] Деякі варіанти реалізації включають комбінацію сполук, композицій та/або фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, з додатковим агентом, де зазначений додатковий агент містить монобактам. Приклади монобактамів включають азтреонам, тигемонам, нокардицин А, карумонам і табтоксин. У деяких таких варіантах реалізації сполука, композиція та/або фармацевтична композиція містить інгібітор бета-лактамази класу А, С або D. Деякі варіанти реалізації включають спільне введення сполуки, композиції або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі, з одним або більше додатковими агентами.

[0190] Деякі варіанти реалізації включають комбінацію сполук, композицій та/або фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, з додатковим агентом, де зазначений додатковий агент містить інгібітор бета-лактамази класу В. Приклад інгібітора бета-лактамази класу В включає ME1071 (Yoshikazu Ishii et al, “In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo-ß-Lactamase Inhibitor, against Metallo-ß-lactamase Producing Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates” Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01397-09 (July 2010)). Деякі варіанти реалізації включають спільне введення сполуки, композиції або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі, з одним або більше додатковими агентами.

[0191] Деякі варіанти реалізації включають комбінацію сполук, композицій та/або фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, з додатковим агентом, де зазначений додатковий агент містить один або більше агентів, які включають інгібітор бета-лактамази класу А, В, С або D. Деякі варіанти реалізації включають спільне введення сполуки, композиції або фармацевтичної композиції, описаних у даному документі, з одним або більше додатковими агентами.

Показання для застосування

[0192] Сполуки та композиції, що містять сполуки, описані у даному документі, можуть бути застосовані для лікування бактеріальних інфекцій. Бактеріальні інфекції, які можна лікувати за допомогою сполук, композицій та способів, описаних у даному документі, можуть включати широкий спектр бактерій. Приклади організмів включають грампозитивні бактерії, грамнегативні бактерії, аеробні й анаеробні бактерії, такі як Staphylococcus, Lactobacillus, Streptococcus, Sarcina, Escherichia, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, Mycobacterium, Proteus, Campylobacter, Citrobacter, Nisseria, Baccillus, Bacteroides, Peptococcus, Clostridium, Salmonella, Shigella, Serratia, Haemophilus, Brucella й інші організми.

[0193] Додаткові приклади бактеріальних інфекцій включають Pseudomonas aeruginosa,

Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, 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, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, групу гомологів 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, 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 або Staphylococcus saccharolyticus.

[0194] Для додаткової ілюстрації винаходу наведені наступні приклади. Зазначені приклади, природно, не повинні бути витлумачені як спеціально обмежуючі даний винахід. Варіації зазначених прикладів у межах обсягу домагань перебувають у сфері компетенції фахівця в даній області техніки і вважаються вхідними в обсяг даного винаходу, описаного та заявленого тут. Читач може зрозуміти, що фахівець в даній області техніки, ознайомившись з даним описом і маючи власні знання в даній області техніки, може підготувати та застосувати даний винахід без додаткових прикладів. Наступні приклади додатково ілюструють даний винахід, використовуються винятково в ілюстративних цілях і не повинні вважатися обмежуючими.

ПРИКЛАДИ

Загальні методики

[0195] Матеріали, які застосовуються для одержання циклічних похідних складних ефірів боронових кислот, описаних у даному документі, можуть бути отримані відомими способами або доступні у продажі. Для фахівця в даній області техніки очевидно, що способи одержання попередників і функціональних груп, що відповідають заявленим сполукам, у цілому описані в літературі, включаючи, наприклад, методики, описані у документах US7271186 і WO2009064414, зміст кожного з яких повністю включений у дану заявку за допомогою посилання. У зазначених реакціях також можливе застосування варіантів, які самі по собі відомі фахівцям в даній області техніки, але не вказуються у більших подробицях. Фахівець в даній області техніки з урахуванням відомостей з літератури та даного опису зможе одержати будь-які запропоновані сполуки.

[0196] Очевидно, що фахівець в області органічної хімії може легко провести маніпуляції без додаткових інструкцій, а це означає, що здійснення даних маніпуляцій перебуває в сфері компетенції фахівця в даній області техніки. Такі маніпуляції включають відновлення карбонільних сполук до їх відповідних спиртів, процеси окиснення, ацилювання, ароматичного заміщення, як електрофільного, так і нуклеофільного, етерифікації з одержанням простих ефірів, етерифікації з одержанням складних ефірів, омилення та т.п. Зазначені маніпуляції обговорюються в стандартних керівництвах, таких як March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry (зміст даної публікації повністю включений в даний опис за допомогою посилання) та тому подібні.

[0197] Фахівцю в даній області техніки буде очевидно, що деякі реакції найкраще проводити, коли інші функціональні групи в молекулі замасковані або захищені, що дозволяє уникнути яких-небудь небажаних побічних реакцій та/або збільшити вихід реакції. Як правило, для забезпечення таких підвищених виходів або запобігання небажаних реакцій фахівець в даній області техніки використовує захисні групи. Зазначені реакції можуть бути знайдені в літературі та також перебувають у сфері компетенції фахівця в даній області техніки. Приклади більшості зазначених маніпуляцій можуть бути знайдені, наприклад, в джерелі T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007), зміст якого повністю

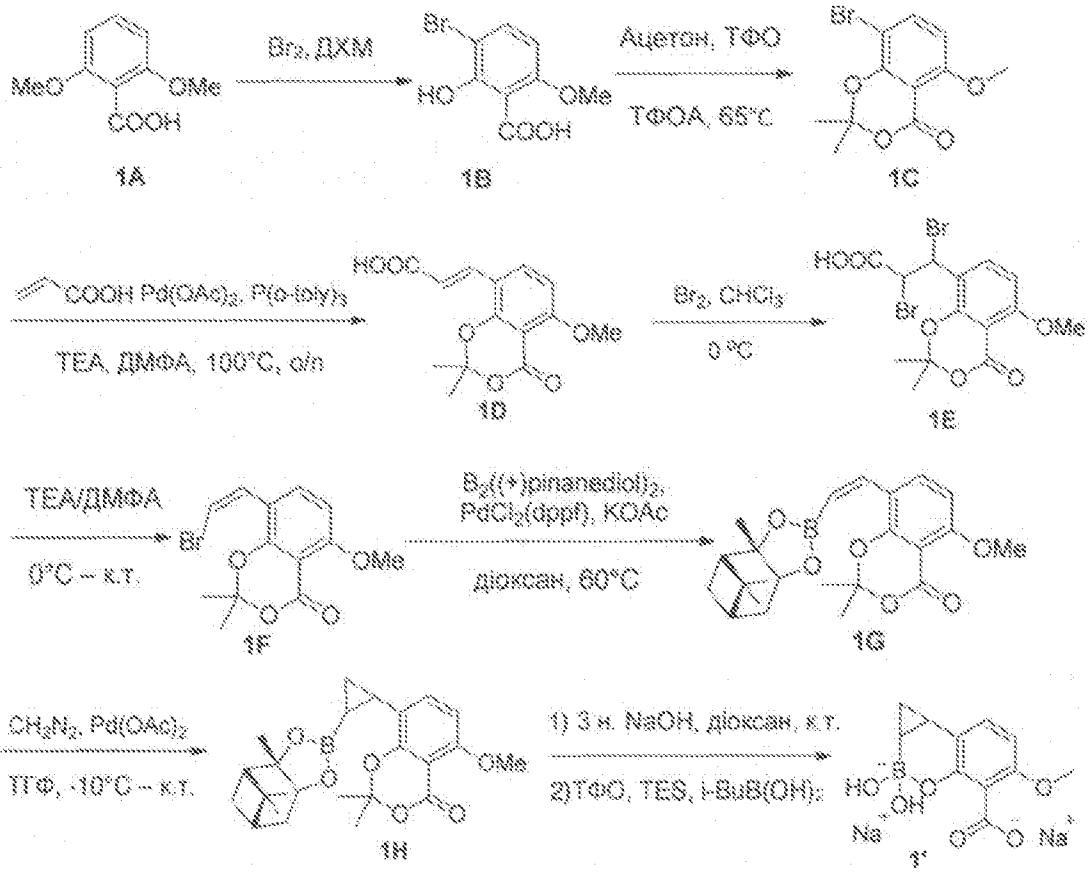
включений в даний опис за допомогою посилання.

[0198] Наступні ілюстративні схеми представлені для того, щоб проінструктувати читача, і відображають переважні способи одержання сполук, наведених в якості прикладів у даному описі. Зазначені способи є необмежуючими, і буде очевидно, що для одержання зазначених сполук можуть бути застосовані й інші способи. Такі способи конкретно включають хімію твердих фаз, включаючи комбінаторну хімію. Фахівець в даній області техніки ґрунтовно підготовлений для того, щоб одержати зазначені сполуки способами, наведеними в літературі та в даному описі. Нумерація сполук, яка використана в схемах синтезу, зображених нижче, відноситься тільки до конкретних схем і не повинна бути витлумачена та поплутана з номерами з інших розділів даної заявки.

[0199] Товарні знаки, які використані в даному описі, наведені винятково для прикладу та відображають ілюстративні матеріали, використані під час винаходу. Фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що варіації в серійних виробничих і подібних процесах очікувані. Отже, приклади та використані в них товарні знаки є необмежуючими і не передбачаються для обмеження, а є винятково ілюстрацією того, як фахівець в даній області техніки може вибрати спосіб здійснення одного або більше варіантів реалізації даного винаходу.

ПРИКЛАД 1

Динатрієва сіль 2-гідрокси-5-метокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 1')



Стадія 1: Синтез сполуки 1B

[0200] До суспензії 2,6-диметоксибензойної кислоти (1A) (50 г, 274 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) повільно додавали розчин брому (14,06 мл, 274 ммоль, 1 екв.) в CH_2Cl_2 (20 мл) протягом 8 год. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі світло-помаранчеву суспензію нагрівали та частину розчинника (метилбромід, бромоводень та CH_2Cl_2) видаляли шляхом дистиляції при атмосферному тиску (загальний дистильований об'єм 100 мл). Додавали етанол (150 мл) і CH_2Cl_2, що залишився, відганяли при атмосферному тиску при повільному підвищенні температури лазні до 90°C. Після завершення дистиляції (1 год) гетерогенну суміш охолоджували до кімнатної температури. Після перемішування протягом 1 год при кімнатній температурі суспензію охолоджували до 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 2 год тверді речовини збирали шляхом фільтрування. Фільтрат рециркулювали для ополіскування

колби й якоря магнітної мішалки. Тверді речовини обполіскували етанолом при 0°C (2 x 50 мл), сушили на повітрі, після чого сушили під високим вакуумом з одержанням сполуки 1B у вигляді дрібних білих голок (58,23 г, 85,9%).

Стадія 2: Синтез сполуки 1C

[0201] Вміст шприца об'ємом 10 мл, наповненого трифтороцтовим ангідридом (11,25 мл, 81 ммоль, 2 екв.), і шприца об'ємом 20 мл, наповненого ацетоном (17 мл, 232 ммоль, 5,7 екв.), за допомогою шприцевого насоса одночасно додавали до прозорого розчину сполуки 1B (10 г, 40 ммоль) у ТФО (10 мл) при 70°C протягом 24 годин. Через 1 годину вихідна речовина починала викристалізовуватися. Додавали ТФО (5 мл) з одержанням прозорого розчину. Після ще однієї години при 70°C розчин ставав злегка неоднорідним. Після завершення зазначеного додавання згідно з ВЕРХ відношення продукту до вихідної речовини становило 89:11. Після перемішування при 70°C протягом ночі зазначене відношення становило 92:8. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (15 мл), фільтрували через целіт і шар целіту та колбу обполіскували етилацетатом (2 x 10 мл). Прозорий чорний фільтрат концентрували до сухого стану. Тверді речовини вносили в етилацетат (50 мл) і CH_2Cl_2 (10 мл, для поліпшення розчинності продукту) і двічі промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ (50 і 30 мл). Коричневий/чорний розчин концентрували до сухого стану. Залишок вносили в етилацетат (10 мл) й отриману суміш нагрівали до кипіння зі зворотнім холодильником. Додавали гептан (3 x 10 мл) й отриману суміш доводили до кипіння зі зворотнім холодильником (після останнього додавання гептану продукт починав кристалізуватися). Гетерогенну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 15 хв і давали можливість охолонути до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин і 0°C протягом 2 годин тверді речовини збирали шляхом фільтрування. Фільтрат рециркулювали для ополіскування колби. Тверді речовини обполіскували сумішшю 3:1 гептан/етилацетат при 0°C (2 x 10 мл), сушили на повітрі, після чого сушили під високим вакуумом з одержанням сполуки 1C у вигляді світло-коричневого порошку (8,83 г, 76%).

Стадія 3: Синтез сполуки 1D

[0202] До розчину сполуки 1C (8,61 г, 30 ммоль, 1,0 екв.) у ДМФА (30 мл) додавали акрилову кислоту (3,1 мл, 45 ммоль, 1,5 екв.), ТЕА (12,5 мл, 90 ммоль, 3 екв.), $Pd(OAc)_2$ (337 мг, 1,5 ммоль, 0,05 екв.) і три(о-толіл)фосфін (913 мг, 3,0 ммоль, 0,1 екв.). Отриману реакційну суміш продували азотом і перемішували при 100°C протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого стану та тверду речовину промивали за допомогою 0,2 н. HCl і ДХМ з одержанням сполуки 1D (5,3 г, 64%) у вигляді брудно-білої твердої речовини, яка була досить чистою. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ7,70–7,64 (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).

Стадія 4: Синтез сполуки 1E

[0203] До суспензії сполуки 1D (5,2 г, 18,7 ммоль, 1,0 екв.) у хлороформі (200 мл) по краплях додавали рідкий бром (1,1 мл, 21,5 ммоль, 1,15 екв.) протягом 5 хвилин при 0°C. Отриманий реакційний розчин перемішували при 0°C протягом 2 годин, після чого концентрували при зниженому тиску. Отримана жовта тверда речовина являла собою неочищену сполуку 1E (8,2 г, 99%), яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Стадія 5: Синтез сполуки 1F

[0204] До розчину сполуки 1E (8,2 г, 18,7 ммоль, 1,0 екв.) у ДМФА (24 мл) по краплях додавали триетиламін (5,2 мл, 37,4 ммоль, 2,0 екв.) протягом 2 хвилин при 0°C. Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 0,1 н. HCl і води. Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували та піддавали хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 1F (3,2 г) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ8,23 (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).

Стадія 6: Синтез сполуки 1G

[0205] Суміш сполуки 1F (626 мг, 2,0 ммоль, 1,0 екв.), біс((+)пінандіолато) дибору (1,1 г, 3,0 ммоль, 1,5 екв.), $PdCl_2$(dppf) (163 мг, 0,2 ммоль, 0,1 екв.) і KOAc (400 мг, 4,0 ммоль, 2,0 екв.) в діоксані (15 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 0,1 н. HCl і води. Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували й очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 1G (605 мг, 73%) у вигляді жовтої твердої речовини. IEP-MC: $[M+H]^+$: 413.

Стадія 7: Синтез сполуки 1H

[0206] До розчину сполуки 1G (98 мг, 0,24 ммоль, 1,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (2,7 мг, 0,012 ммоль,

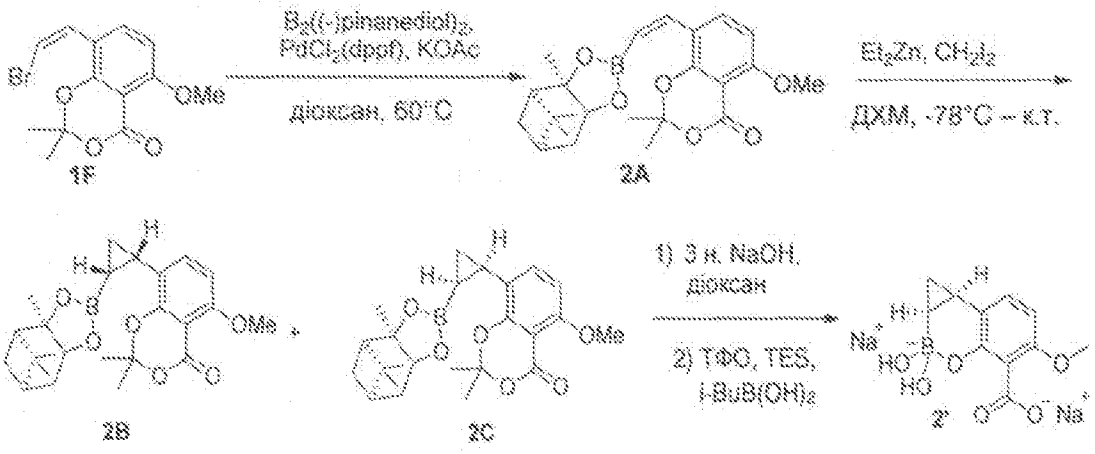
0,05 екв.) у ТГФ (3 мл) повільно додавали діазометан (5 мл, свіжоприготовлений, приблизно 0,2-0,3 М у простому ефірі) при -10°С протягом 15 хвилин. Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 1H (70 мг, 70%) у вигляді жовтого масла. IEP-MC: $[M+H]^+$: 427.

Стадія 8: Синтез сполуки 1'

[0207] Суміш сполуки 1H (95 мг, 0,22 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (1,5 мл) та 3 н. NaOH (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після якої РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0°С і послідовно додавали TES (200 мг), ТФО (5 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (80 мг). Отриманий жовтий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли в суміші вода/MeCN й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH). Отриману тверду речовину (26 мг) розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH (0,22 мл). Після ліофілізації отриману неочищену натрієву сіль сполуки 1 розчиняли в 0,6 мл води та по краплях додавали ацетон (1,1 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину двічі промивали 10% води в ацетоні з одержанням натрієвої солі сполуки 1 (24 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,83 (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). IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 217.

ПРИКЛАД 2

Динатрієва сіль (1aS,7bR)-2-гідрокси-5-метокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 2')



Стадія 1: Синтез сполуки 2A

[0208] Суміш сполуки 1F (940 мг, 3,0 ммоль, 1,0 екв.), біс((-)пінандіолато) дибору (B_2((-)pinandiol)$_2$) (1,4 г, 3,9 ммоль, 1,3 екв.), $PdCl_2$(dppf) (245 мг, 0,3 ммоль, 0,1 екв.) і KOAc (600 мг, 6,0 ммоль, 2,0 екв.) в діоксані (15 мл) перемішували при 60°С протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 0,1 н. HCl і води. Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували й очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 2A (560 мг, 45%) у вигляді жовтої твердої речовини. IEP-MC: $[M+H]^+$: 413.

Стадія 2: Синтез сполуки 2C

[0209] До розчину Et_2Zn (11,0 мл, 1 М в гексанах, 11,0 ммоль, 8,0 екв.) в ДХМ (8 мл) по краплях додавали дійодметан (1,44 мл, 16,0 ммоль, 12 екв.) протягом 3 хвилин при -78°С в атмосфері азоту. Отриману білу суміш перемішували при -78°С протягом 10 хвилин, після чого по краплях додавали сполуку 2A (560 мг, 1,36 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (6 мл) протягом 5 хвилин. Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 6 годин і перемішували протягом 30 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію та піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2x). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4, а потім концентрували до сухого стану. Залишок протягом короткого часу очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням суміші

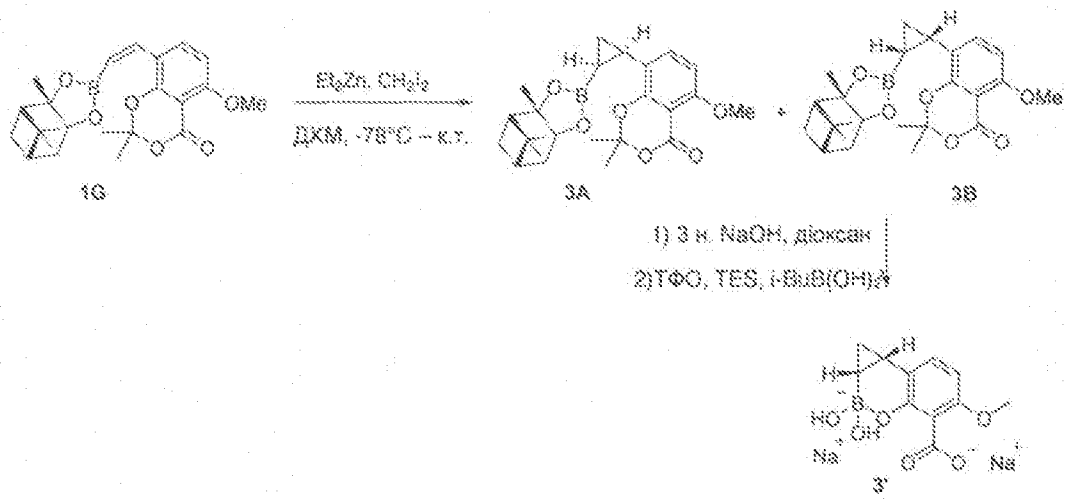
двох ізомерів (2B і 2C) (510 мг, згідно з ЯМР/ВЕРХ відношення двох ізомерів становило ~ 1:3) у вигляді жовтого масла. Зазначену суміш додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH) з одержанням сполуки 3C у вигляді твердої речовини білого кольору (154 мг). ІЕР-МС: $[M+H]^+$: 427.

Стадія 3: Синтез сполуки 2'

[0210] Суміш сполуки 2C (217 мг, 0,51 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (3,0 мл) та 3 н. NaOH (3,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і послідовно додавали TES (300 мг), ТФО (5 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (150 мг). Отриманий жовтий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли в суміші вода/MeCN й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH) з одержанням вільної кислоти сполуки 2 (74 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. Отриману тверду речовину (74 мг) розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH (0,58 мл). Після ліофілізації отриману неочищену натрієву сіль сполуки 2 розчиняли в 1,5 мл води та по краплях додавали ацетон (4,5 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину двічі промивали 10% води в ацетоні з одержанням сполуки 2' (82 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,85 (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). ІЕР-МС: $[M\text{-}H_2O+H]^+$: 217.

ПРИКЛАД 3

Динатрієва сіль (1aR,7bS)-2-гідрокси-5-метокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 3')



Стадія 1: Синтез сполуки 3B

[0211] До розчину Et_2Zn (13,6 мл, 1M в гексанах, 13,6 ммоль, 8,0 екв.) в ДХМ (8 мл) по краплях додавали дійодметан (1,69 мл, 21 ммоль, 12 екв.) протягом 3 хвилин при -78°C в атмосфері азоту. Отриману білу суміш перемішували при -78°C протягом 10 хвилин, після чого по краплях додавали сполука 1G (700 мг, 1,7 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (8 мл) протягом 5 хвилин. Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 6 годин і перемішували протягом 30 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію та піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2x). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4, а потім концентрували до сухого стану. Залишок протягом короткого часу очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням суміші двох ізомерів сполуки 3A і 3B (670 мг, згідно ЯМР/ВЕРХ відношення двох ізомерів становило ~ 1:3) у вигляді жовтого масла. Зазначену суміш додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH) з одержанням 330 мг чистої сполуки 3B у вигляді твердої речовини білого кольору. ІЕР-МС: $[M+H]^+$: 427. Абсолютну конфігурацію сполуки 3B визначали за допомогою рентгеноструктурного аналізу монокристалів.

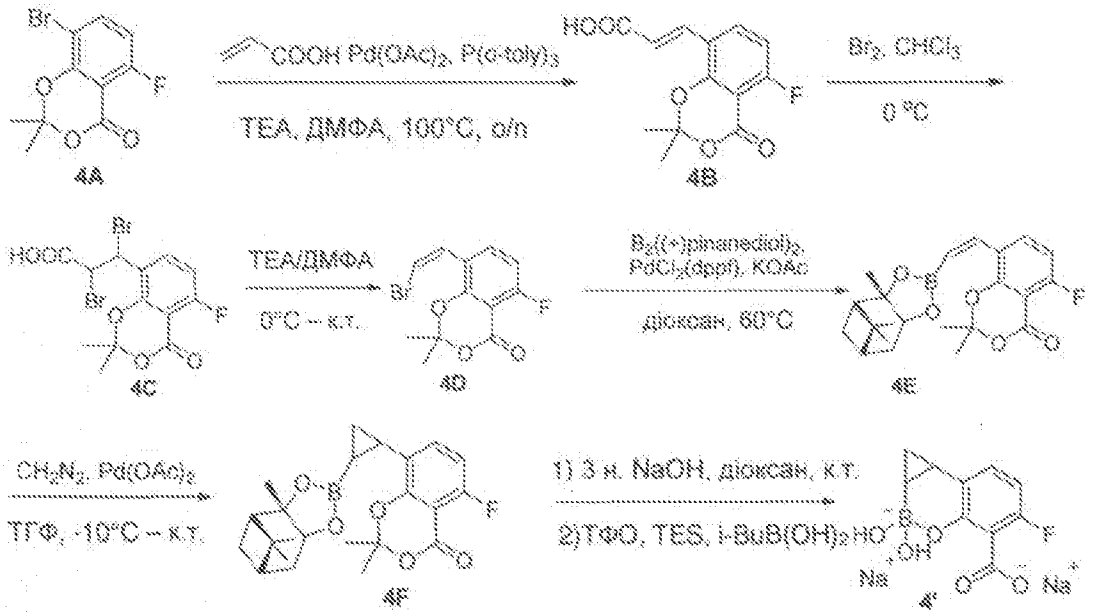
Стадія 2: Синтез сполуки 3'

[0212] Суміш сполуки 3B (245 мг, 0,58 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (4,0 мл) і 3 н. NaOH (4,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і послідовно додавали TES

(300 мг), ТФО (5 мл) й i-Bub(OH)$_2$ (180 мг). Отриманий жовтий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли в суміші вода/MeCN і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH) з одержанням вільної кислоти сполуки 3 (80 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. Отриману тверду речовину (80 мг) розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH (0,62 мл). Після ліофілізації отриману неочищену натрієву сіль сполуки 3 розчиняли в 1,5 мл води та по краплях додавали ацетон (4,5 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину двічі промивали 10% води в ацетоні з одержанням сполуки 3' (84 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,86 (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). IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 217.

ПРИКЛАД 4

Динатрієвая сіль 5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 4')



Стадія 1: Синтез сполуки 4A

[0213] Сполуку 4A одержували з проміжної сполуки, що являла собою Boc-трет-бутиловий складний ефір (раніше розкритого у WO 2015/179308), шляхом зняття захисної групи за допомогою ТФО з наступним введенням ізопропіліденової захисної групи, як описано на стадії 2 прикладу 1.

Стадія 2: Синтез сполуки 4B

[0214] До розчину сполуки 4A (16,0 г, 58 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (50 мл) додавали акрилову кислоту (6,0 мл, 87 ммоль, 1,5 екв.), TEA (24 мл, 175 ммоль, 3 екв.), $Pd(OAc)_2$ (651 мг, 2,9 ммоль, 0,05 екв.) і три(о-толіл)фосфін (1,77 г, 5,8 ммоль, 0,1 екв.). Отриману реакційну суміш продували азотом і перемішували при 100°C протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого стану та тверду речовину промивали за допомогою 0,2 н. HCl і ДХМ з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину перекристалізовували в EtOAc і гексанах з одержанням сполуки 4B (8,2 г, 53%) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ8,01 (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).

Стадія 3: Синтез сполуки 4C

[0215] До суспензії сполуки 4B (8,2 г, 30,8 ммоль, 1,0 екв.) в хлороформі (300 мл) по краплях додавали рідкий бром (1,8 мл, 35,4 ммоль, 1,15 екв.) протягом 5 хвилин при 0°C. Отриманий реакційний розчин перемішували при 0°C протягом 2 годин, після чого концентрували при зниженому тиску. Отримана жовта тверда речовина являла собою неочищену сполуку 4C (14,7 г), яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Стадія 4: Синтез сполуки 4D

[0216] До розчину сполуки 4C (14,7 г, 30,8 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (35 мл) по краплях

додавали триетиламін (8,6 мл, 61,6 ммоль, 2,0 екв.) протягом 2 хвилин при 0°C. Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 0,1 н. HCl і води. Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували та піддавали хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 4D (5,5 г) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ8,20 (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).

Стадія 5: Синтез сполуки 4E

[0217] Суміш сполуки 4D (700 мг, 2,3 ммоль, 1,0 екв.), біс((+)пінандіолато)дибору (1,24 г, 3,5 ммоль, 1,5 екв.), $PdCl_2$(dppf) (188 мг, 0,23 ммоль, 0,1 екв.) і KOAc (450 мг, 4,6 ммоль, 2,0 екв.) в діоксані (15 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 0,1 н. HCl і води. Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували й очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 4E (240 мг, 26%) у вигляді жовтої твердої речовини. IEP-MC: $[M+H]^+$: 401.

Стадія 6: Синтез сполуки 4F

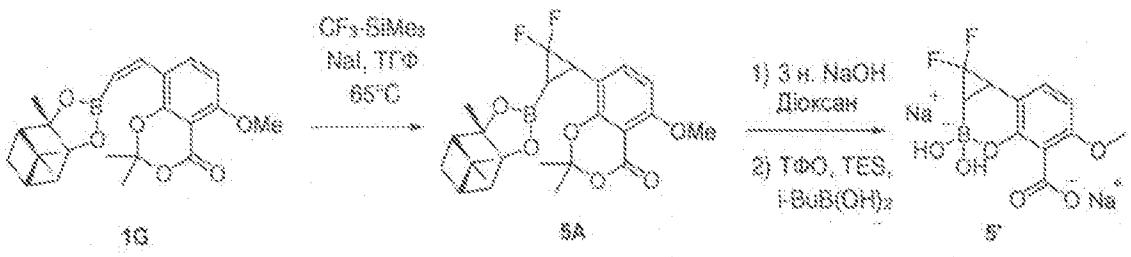
[0218] До розчину сполуки 4E (240 мг, 0,6 ммоль, 1,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (6,8 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.) в ТГФ (3 мл) повільно додавали діазометан (6 мл, свіжоприготовлений, приблизно 0,2-0,3 М у простому ефірі) при -10°C протягом 15 хвилин. Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 4F (240 мг, 99%) у вигляді жовтого масла. IEP-MC: $[M+H]^+$: 415.

Стадія 7: Синтез сполуки 4'

[0219] Суміш сполуки 4F (140 мг, 0,34 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (1,5 мл) та 3 н. NaOH (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після якої РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і послідовно додавали TES (250 мг), ТФО (5 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (100 мг). Отриманий жовтий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли в суміші вода/MeCN й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% ТФО). Отриману тверду речовину (28 мг) розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH (0,27 мл). Після ліофілізації неочищену натрієву сіль сполуки 4 розчиняли в 1,0 мл води та по краплях додавали ацетон (8,0 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину двічі промивали 10% води в ацетоні з одержанням сполуки 4' (26 мг) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ^{1}H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,87 (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. IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 205.

ПРИКЛАД 5

Динатрієва сіль 1,1-дифтор-2-гідрокси-5-метокси-1a,7b-дигідроциклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 5')



Стадія 1: Синтез сполуки 5A

[0220] До суспензії сполуки 1G (180 мг, 0,44 ммоль, 1,0 екв.) та йодиду натрію (52 мг, 0,35 ммоль, 0,8 екв.) в ТГФ (6 мл) повільно додавали TMS-CF_3 (0,65 мл, 4,4 ммоль, 10 екв.) при 65°C протягом 6 годин. Ще через 12 годин реакційну суміш охолоджували та концентрували до сухого стану. Отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 4/1 до 1/1) з одержанням сполуки 5A (40 мг, 20%) у вигляді жовтого масла. IEP-MC: $[M+H]^+$: 463.

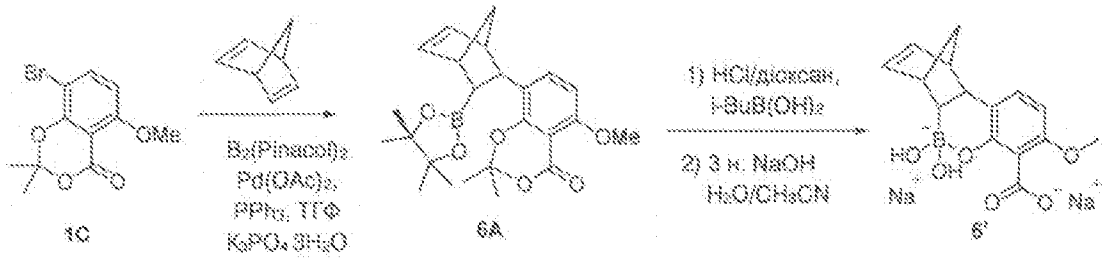
Стадія 2: Синтез сполуки 5'

[0221] Суміш сполуки 5A (40 мг, 0,09 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (0,7 мл) та 3 н. NaOH (0,7 мл)

перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і послідовно додавали TES (80 мг), ТФО (1,5 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (30 мг). Отриманий жовтий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли в суміші вода/MeCN й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH). Отриману тверду речовину (10 мг) розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH. Після ліофілізації одержували сполуку 5' у формі натрієвої солі (11 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,86 (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). IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 253.

ПРИКЛАД 6

Динатрієва сіль (7R,10R)-6-гідрокси-3-метокси-6a,7,10,10a-тетрагідро-6H-7,10-метанодибензо[c,e][1,2]оксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 6')



Стадія 1: Синтез сполуки 6A

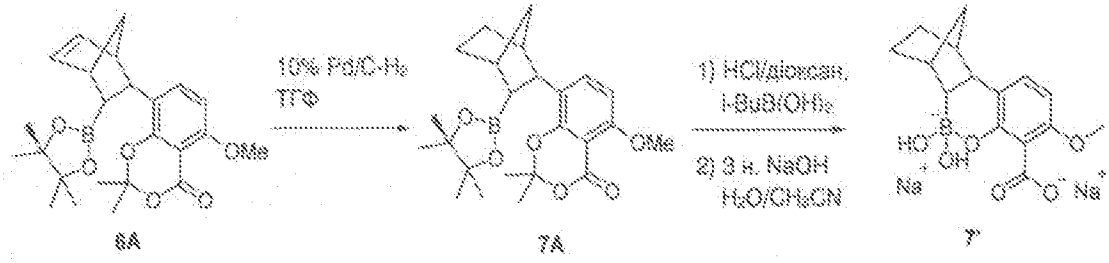
[0222] У пробірці, що запаюється, до суміші $Pd(OAc)_2$ (273 мг, 1,22 ммоль, 0,1 екв.) в ТГФ (20 мл) додавали PPh_3 (640 мг, 2,44 ммоль, 0,2 екв.) і $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (8,1 г, 30,5 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин в атмосфері азоту, після чого додавали сполуку 1C (3,5 г, 12,2 ммоль, 1,0 екв.), норборнадієн (2,25 г, 24,4 ммоль, 2,0 екв.) і біс(пінаколато)дибор ($B_2(Pinacol)_2$) (4,65 г, 18,3 ммоль, 1,5 екв.). Потім отриману суміш перемішували при 100°C протягом 16 годин, після чого фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = 20:1-8:1) з одержанням сполуки 6A (800 мг, 17%) у вигляді твердої речовини білого кольору. IEP-MC: $[M+H]^+$: 427.

Стадія 2: Синтез сполуки 6'

[0223] До суміші сполуки 6A (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (4 мл) та концентрованої HCl (2 мл) додавали i-Bub$(OH)_2$ (144 мг, 1,4 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого упарювали до сухого стану. Залишок розчиняли в H_2O/CH_3CN (4 мл/4 мл) і pH доводили до 12 за допомогою 2 н. NaOH. Реакцію контролювали за допомогою РХМС і проводили до тих пір, поки весь димер не був переведений у мономер. Суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, нейтральні умови) з одержанням сполуки 6' (13 мг, 6%) у вигляді твердої речовини білого кольору. IEP-MC: $[M+H]^+$: 287. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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).

ПРИКЛАД 7

Динатрієва сіль (7R,10S)-6-гідрокси-3-метокси-6a,7,8,9,10,10a-гексагідро-6H-7,10-метанодибензо[c,e][1,2]оксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 7')



Стадія 1: Синтез сполуки 7A

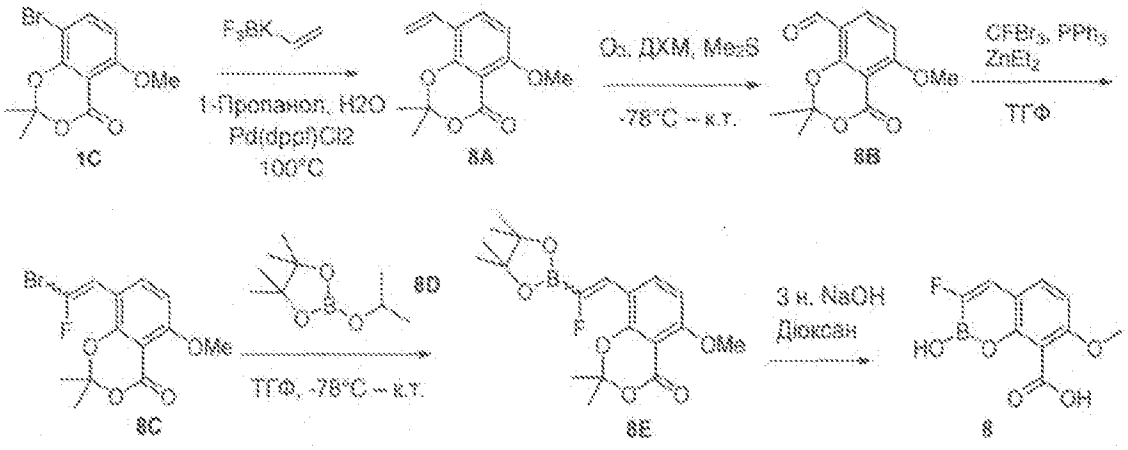
[0224] Суміш сполуки 6A (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 екв.) і Pd/C (30 мг, 10% на вугіллі) в ТГФ (10 мл) перемішували в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі протягом 16 годин до тих пір, поки РХМС не свідчила про зникнення вихідної речовини. Суміш фільтрували й упарювали до сухого стану з одержанням сполуки 7A (560 мг, 54%) у вигляді твердої речовини білого кольору. IEP-MC: $[M+H]^+$: 429.

Стадія 2: Синтез сполуки 7'

[0225] До суміші сполуки 7A (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (4 мл) та концентрованої HCl (2 мл) додавали i-Bub$(OH)_2$ (143 мг, 1,4 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого упарювали до сухого стану. Залишок розчиняли в H_2O/CH_3CN (4 мл/4 мл) і pH доводили до 12 за допомогою 2 н. NaOH. Реакцію контролювали за допомогою РХМС і проводили до тих пір, поки весь димер не був переведений у мономер. Суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, нейтральні умови) з одержанням сполуки 7' (32 мг, 15%) у вигляді твердої речовини білого кольору. IEP-MC: $[M+H]^+$: 289. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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).

ПРИКЛАД 8

3-Фтор-2-гідрокси-7-метокси-1,2-бензоксаборинін-8-карбонова кислота (сполука 8)



Стадія 1: Синтез сполуки 8A

[0226] Гетерогенну суміш арилброміду 1C (20 г, 70 ммоль), вінілтрифторборату (11,2 г, 84 ммоль, 1,2 екв.) і $Pd(dppf)Cl_2$ (204 мг, 0,4 мол. %) в суміші 7/3 1-пропанол/вода (100 мл) дегазували аргоном при кімнатній температурі. Додавали Et_3N (14,6 мл, 104 ммоль, 1,5 екв.) й отриману реакційну суміш нагрівали при 100°C. Після досягнення 70°C жовтогаряча гетерогенна реакційна суміш ставала світло-бурштиновою та злегка мутною. Жовтогарячу/бурштинову реакційну суміш охолоджували до 50°C. Додавали воду (60 мл) й EA (60 мл). Двофазну жовтогарячу реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт 545 (2 г). Колбу та шар целіту обполіскували етилацетатом (2 x 10 мл). Фільтрат розподіляли. Органічний шар промивали водою (60 мл), після чого концентрували до сухого стану. Жовтогарячу тверду речовину вносили в суміш 3/7 1-пропанол/вода (80 мл) і нагрівали при 90°C. Одержували двофазний розчин. Для одержання гомогенного розчину додавали пропанол (6 мл). Після охолодження при 60°C одержували двофазну суміш. Додавали затравочні кристали та суміші давали можливість охолонути до 50°C; одержували гетерогенну суміш. Після перемішування протягом 1 год при 50°C суспензії давали можливість охолонути до кімнатної температури, після чого перемішували при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 2 год тверді речовини збирали шляхом фільтрування. Фільтрат рециркулювали для ополіскування колби, і відфільтрований осад обполіскували холодною сумішшю 7/3 пропанол/вода (2 x 20 мл), сушили на повітрі, після чого сушили під високим вакуумом з одержанням сполуки 8A у вигляді сірої твердої речовини (12,30 г, вихід 75,4%).

Стадія 2: Синтез сполуки 8B

[0227] Розчин сполуки 8A у ДХМ барботували за допомогою O_3 при -78°C до тих пір, поки розчин не ставав злегка блакитнуватим. Для видалення кольору розчин барботували азотом. До безбарвного розчину додавали диметилсульфід (3 мл) і повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 6 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок очищали

за допомогою колоночної хроматографії з одержанням сполуки 8B.

Стадія 3: Синтез сполуки 8C

[0228] До розчину трифенілфосфіну (1,33 г, 5,06 ммоль, 1,3 екв.) в ТГФ (50 мл) додавали фтортрибромметан (1,37 г, 5,06 ммоль, 1,3 екв.) при кімнатній температурі. Через 5 хвилин додавали сполуку 8B (920 мг, 3,9 ммоль, 1,0 екв.). До отриманого прозорого розчину повільно по краплях додавали розчин діетилцинку (5,0 мл, 1,0 M в гексанах, 5 ммоль, 1,3 екв.) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, після чого гасили метанолом (10 мл). Отриману реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували й очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 8C (800 мг, 62%) у вигляді злегка жовтого масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ7,83 (t, 1H), 6,65–6,58 (m, 1H + 1H від ізомеру 1), 6,15 (d, 1H від ізомеру 2), 3,95 (s, 3H).

Стадія 4: Синтез сполуки 8E

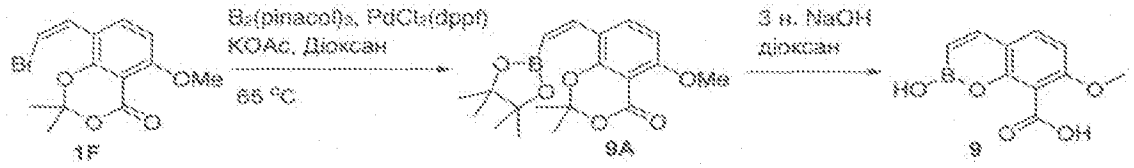
[0229] До розчину сполуки 8C (800 мг, 2,4 ммоль, 1 екв.) і сполуки 8D (0,59 мл, 2,9 ммоль, 1,2 екв.) в ТГФ (20 мл) по краплях додавали розчин н-бутиллітію (1,06 мл, 2,5 M в гексані, 2,7 ммоль, 1,1 екв.) протягом 5 хвилин при -78°C в атмосфері азоту. Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин, після чого гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2x10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4, а потім концентрували до сухого стану. Залишок протягом короткого часу очищали за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/EtOAc = від 5/1 до 1/1) з одержанням суміші двох ізомерів сполуки 8E (520 мг, 57%) у вигляді жовтої твердої речовини. IEP-MC: $[M+H]^+$: 379.

Стадія 5: Синтез сполуки 8

[0230] Суміш сполуки 8E (460 мг, 1,2 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (6,0 мл) та 3 н. NaOH (6,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. pH суміші доводили до 3 за допомогою 1 н. HCl і додавали MeCN з одержанням прозорого розчину. Зазначений розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH) з одержанням вільної кислоти сполуки 8 (28 мг) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (D_2O+CD_3CN, 300 МГц): δ7,70 (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). 19F ЯМР (D_2O + CD_3CN, 300 МГц): δ-135,47 (d). IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 221.

ПРИКЛАД 9

2-Гідрокси-7-метокси-1,2-бензоксаборинін-8-карбонова кислота (сполука 9)



Стадія 1: Синтез сполуки 9A

[0231] Суміш сполуки 1F (62 мг, 0,2 ммоль, 1,0 екв.), біс(пінаколато)дибору (76 мг, 0,3 ммоль, 1,5 екв.), $PdCl_2$(dppf) (16 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.) і KOAc (40 мг, 0,4 ммоль, 2,0 екв.) в діоксані (2 мл) перемішували при 65°C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 0,1 н. HCl і води. Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували й очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням сполуки 9A (29 мг, 40%) у вигляді жовтої твердої речовини. IEP-MC: $[M+H]^+$: 361.

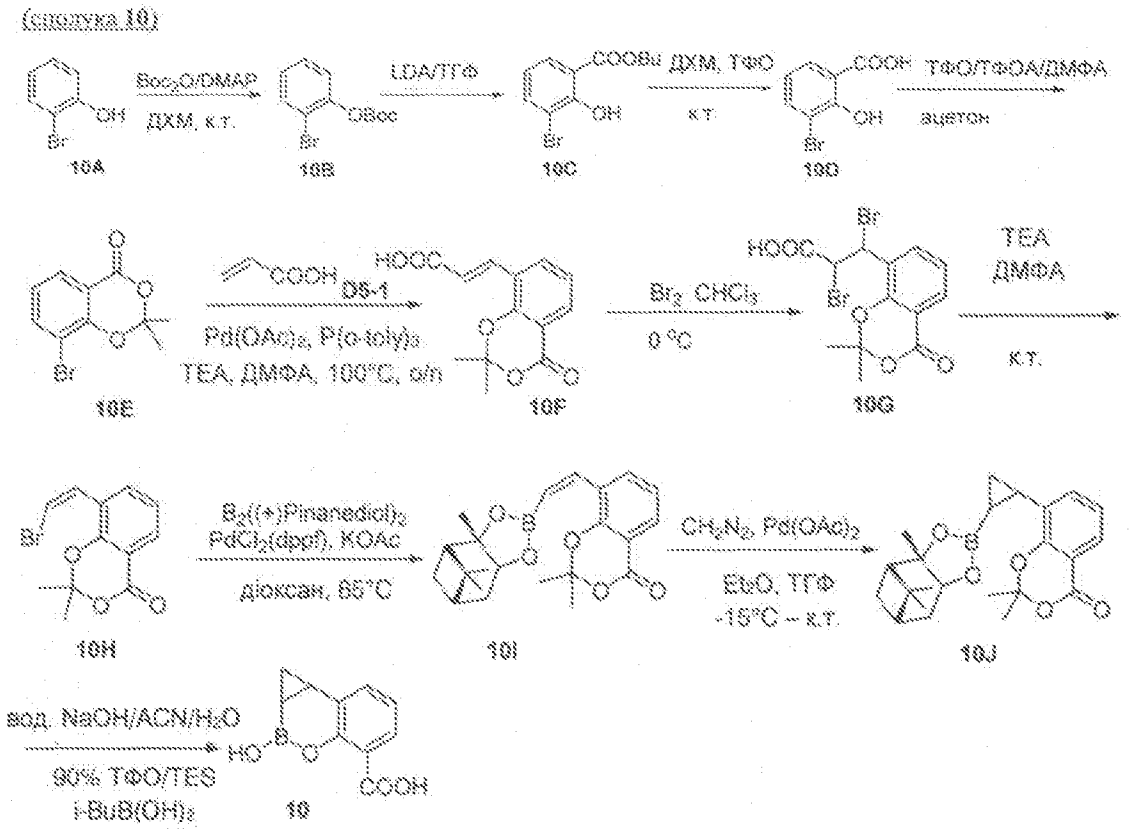
Стадія 2: Синтез сполуки 9

[0232] Суміш сполуки 9A (29 мг, 0,08 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (0,5 мл) та 3 н. NaOH (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. pH реакційної суміші доводили до 3, і зазначену реакційну суміш розчиняли в суміші вода/MeCN. Отриманий розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1% HCOOH) з одержанням вільної кислоти сполуки 9 (3,6 мг) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц): δ7,74 (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). IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 203.

ПРИКЛАД 10

2-Гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбонова кислота

(сполука 10)



Стадія 1: Синтез сполуки 10B

[0233] До суміші сполуки 10A (20 г, 116 ммоль, 1,0 екв.) і DMAP (4,2 г, 34 ммоль, 0,3 екв.) в ДХМ (200 мл) додавали Boc_2O (37,8 г, 173 ммоль, 1,5 екв.) й отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Суміш концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = від 50:1 до 20:1) з одержанням сполуки 10B (31 г, 98%) у вигляді світло-жовтого масла.

Стадія 2: Синтез сполуки 10C

[0234] До розчину сполуки 10B (34 г, 125 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (350 мл) по краплях додавали LDA (75 мл, 150 ммоль, 1,2 екв.) при -78°C. Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Суміш концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = від 50:1 до 20:1) з одержанням сполуки 10C (21,8 г, 64%) у вигляді світло-жовтого масла.

Стадія 3: Синтез сполуки 10D

[0235] До розчину сполуки 10C (21,8 г, 79,8 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (110 мл) додавали ТФО (110 мл) при кімнатній температурі. Після 16 годин при зазначеній температурі суміш концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = від 50:1 до 10:1) з одержанням сполуки 10D (13,9 г, 80%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 4: Синтез сполуки 10E

[0236] До розчину сполуки 10D (14,7 г, 68 ммоль, 1,0 екв.) в ТФО (95 мл) додавали ДМФА (65 мл) при 0°C з наступним повільним додаванням ацетону (50,6 мл) та ТФОА (65 мл) у той самий час. Після 16 годин при 100°C в атмосфері азоту отриману суміш концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = від 50:1 до 10:1) з одержанням сполуки 10E (7,7 г, 44%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 5: Синтез сполуки 10F

[0237] Суміш сполуки 10E (7,54 г, 29,7 ммоль, 1,0 екв.), акрилової кислоти (3,18 г, 44,2 ммоль, 1,5 екв.), $Pd(OAc)_2$ (662 мг, 2,95 ммоль, 0,1 екв.), $P(o\text{-toly})_3$ (1,81 г, 5,9 ммоль, 0,2 екв.) і TEA (8,9 г, 88,4 ммоль, 3,0 екв.) у ДМФА (150 мл) продували за допомогою N_2 (3x), а потім

перемішували при 100°C протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й отриману тверду речовину промивали за допомогою 20% EA в гексанах з одержанням неочищеної сполуки 10F (4,4 г, 60%) у вигляді коричневої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 6: Синтез сполуки 10G

[0238] До суміші сполуки 10F (4,4 г, 17,7 ммоль, 1,0 екв.) в $CHCl_3$ (200 мл) додавали Br_2 (3,4 г, 21,3 ммоль, 1,2 екв.) протягом 10 хв при 0°C і перемішували при зазначеній температурі протягом 2 годин, після чого концентрували до сухого стану. Отримана неочищена сполука 10G (7,2 г, 99%) являла собою коричневу тверду речовину, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 7: Синтез сполуки 10H

[0239] До розчину сполуки 10G (7,2 г, 17,7 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (100 мл) по краплях додавали TEA (3,59 г, 35,5 ммоль, 2,0 екв.) при 0°C і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого упарювали до сухого стану. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/EA = від 100:1 до 5:1) з одержанням сполуки 10H (3,0 г, 60%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Стадія 8: Синтез сполуки 10I

[0240] Суміш сполуки 10H (800 мг, 2,8 ммоль, 1,0 екв.), біс[(+)-пінандіолато]дибору (1,5 г, 4,3 ммоль, 1,5 екв.), $PdCl_2$(dppf) (230 мг, 0,28 ммоль, 0,1 екв.) і KOAc (560 мг, 5,67 ммоль, 2,0 екв.) в діоксані (15 мл) продували за допомогою N_2 (3x) і нагрівали при 65°C протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Реакційну суміш фільтрували й упарювали до сухого стану. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/EA = від 100:1 до 5:1) з одержанням сполуки 10I (240 мг, 22%) у вигляді світло-жовтого масла. IEP-MC: $[M+H]^+$: 383.

Стадія 9: Синтез сполуки 10J

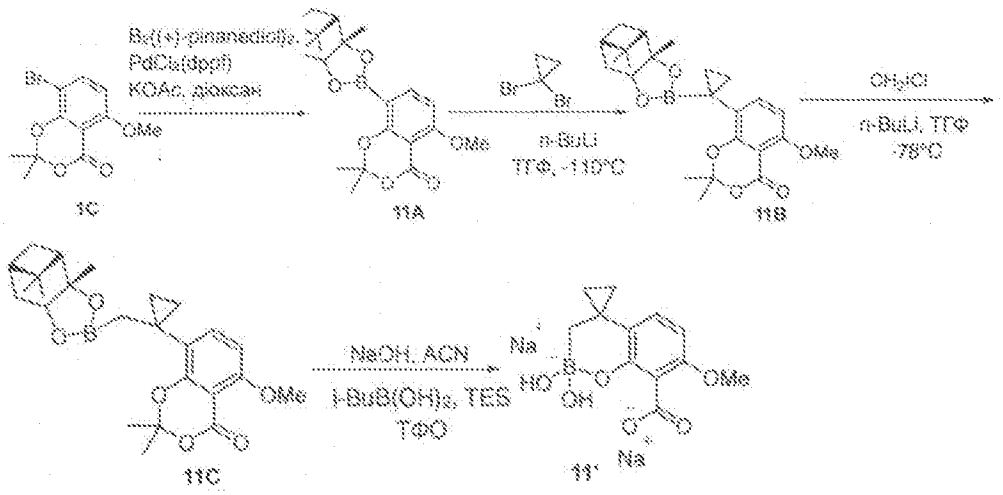
[0241] До суміші сполуки 10I (200 мг, 0,52 ммоль, 1,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (5,9 мг, 0,026 ммоль, 0,05 екв.) в ТГФ (5 мл) повільно додавали CH_2N_2 (свіжоприготовлений, у 15 мл Et_2O, приблизно 6 ммоль) протягом 1 години при -15°C. Отриману суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Суміш фільтрували й упарювали до сухого стану з одержанням сполуки 10J (200 мг, 96%) у вигляді світло-жовтого масла. IEP-MC: $[M+H]^+$: 397.

Стадія 10: Синтез сполуки 10

[0242] До розчину сполуки 10J (200 мг, 0,5 ммоль, 1,0 екв.) в ACN (5 мл) і воді (1 мл) додавали 3 н. NaOH (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після 3 годин при 30°C до отриманої суміші додавали TES (2 мл), ТФО (6 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (77 мг, 0,76 ммоль, 1,5 екв.) і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Суміш концентрували під вакуумом й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18) з одержанням сполуки 10 (20 мг, 19%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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). IEP-MC: $[M+MeCN+H]^+$: 246.

ПРИКЛАД 11

Динатрієва сіль 2-гідрокси-7-метокси-спіро[3H-1,2-бензоксаборинін-4,1'-циклопропан]-8-карбонової кислоти (сполука 11')



Стадія 1: Синтез сполуки 11A

[0243] Суміш сполуки 1C (10,0 г, 34,8 ммоль, 1,0 екв.), біс[(+)-пінандіолато]дибору (18,7 г, 52,2 ммоль, 1,5 екв.), $PdCl_2$(dppf) (1,42 г, 1,74 ммоль, 0,05 екв.) і KOAc (10,2 г, 105 ммоль, 3,0 екв.) в діоксані (80 мл) перемішували при 85°C протягом 16 год в атмосфері азоту. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Суміш охолоджували, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = від 100:0 до 5:1) з одержанням сполуки 11A (8,07 г, 60%) у вигляді злегка жовтої твердої речовини. IEP-MC: $[M+H]^+$: 387.

Стадія 2: Синтез сполуки 11B

[0244] До розчину сполуки 1,1-дибромциклопропану (4,4 г, 22,1 ммоль, 2,1 екв.) в ТГФ (15 мл) повільно додавали n-BuLi (6,2 мл, 15,5 ммоль, 1,5 екв.) протягом 30 хв при -110 °C і перемішували протягом однієї години при зазначеній температурі. Потім до реакційної суміші додавали сполука 11A (4 г, 10,36 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (25 мл) протягом 20 хв. Після 2 годин при -110°C реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Суміш гасили насиченим водним NH_4Cl (4 мл) і піддавали екстракції за допомогою ЕА (3 x 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4, після чого концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = від 100:0 до 10:1) з одержанням сполуки 11B (2,0 г, 45%) у вигляді злегка жовтої твердої речовини. IEP-MC: $[M+H]^+$: 427.

Стадія 3: Синтез сполуки 11C

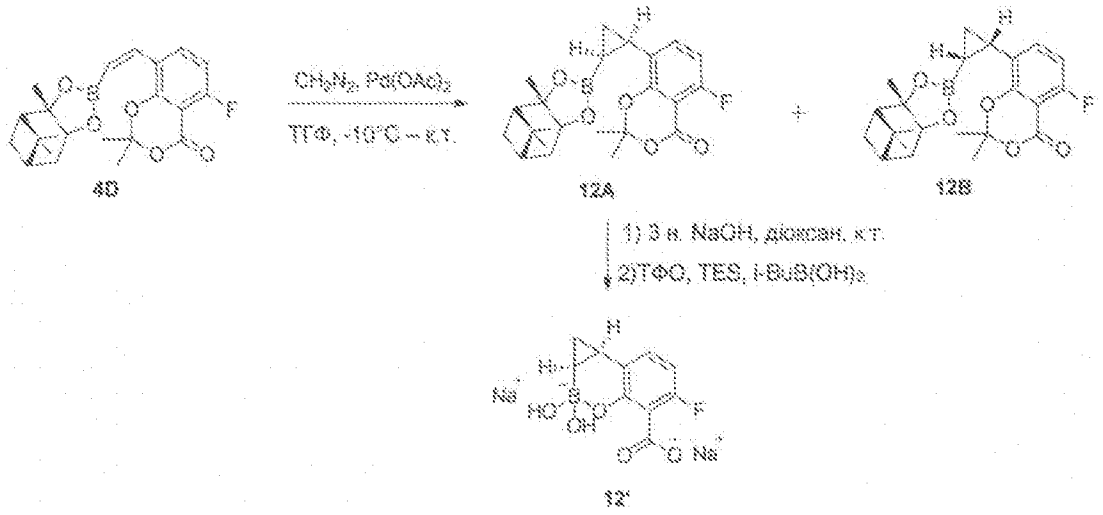
[0245] До розчину сполуки 11B (1 г, 2,3 ммоль, 1,0 екв.) і CH_2ICl (2,07 г, 11,8 ммоль, 5,1 екв.) в ТГФ (50 мл) додавали n-BuLi (1,8 мл, 4,6 ммоль, 2,0 екв.) при -78°C. Після 2 годин при -78°C реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Суміш гасили насиченим водним NH_4Cl (4 мл) і піддавали екстракції за допомогою ЕА (3 x 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4, після чого концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = від 100:0 до 10:1) з одержанням сполуки 11C (380 мг, 37%) у вигляді твердої речовини білого кольору. IEP-MC: $[M+H]^+$: 441.

Стадія 4: Синтез сполуки 11'

[0246] До розчину сполуки 11C (190 мг, 0,432 ммоль, 1,0 екв.) в ACN (3 мл) додавали 3 н. NaOH (3 мл) при кімнатній температурі. Через дві години до отриманої суміші додавали TES (2 мл), ТФО (5 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (88 мг, 0,86 ммоль, 2,0 екв.) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Суміш концентрували під вакуумом, повторно розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 12 за допомогою 3 н. NaOH. Отриманий розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, нейтральні умови) з одержанням сполуки 11', що являє собою динатрієву сіль (40 мг, 37%), у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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). IEP-MC: $[M+H]^+$: 249.

ПРИКЛАД 12

Динатрієва сіль (1aS,7bR)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 12')



40 12A 12B 12'

Стадія 1: Синтез сполуки 12A і сполуки 12B

[0247] До розчину сполуки 4D (2,0 г, 5,0 ммоль, 1,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (56 мг, 0,25 ммоль, 0,05 екв.) в ТГФ (30 мл) повільно додавали діазометан (200 мл, свіжоприготовлений, приблизно 0,2 М у простому ефірі, 10 екв.) при -20°C протягом 2 годин. Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 12 годин, після чого концентрували до сухого стану. Отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 3/1 до 1/1) з одержанням суміші сполук 12A і 12B (1,96 г, 99%) у вигляді жовтого масла. Два ізомери додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1 % HCOOH) з одержанням сполуки 12A (650 мг, 31%) і сполуки 12B (750 мг, 36%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0248] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) для сполуки 12A: 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). IEP-MC: $[M+H]^+$: 415.

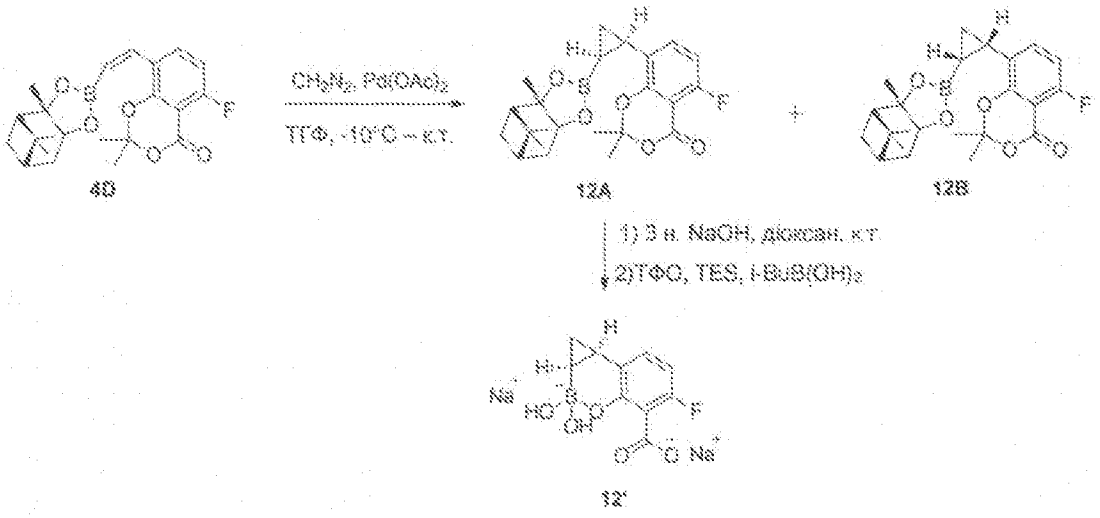
[0249] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) для сполуки 12B: δ 7,32-7,25 (m, 1H), 6,72 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,00 (dd, J = 1,6, 1,6 Гц, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,75 (s, 8H), 1,62 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 1,21-1,19 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,72 (s, 3H), 0,53-0,47 (m, 2H). IEP-MC: $[M+H]^+$: 415.

Стадія 2: Синтез сполуки 12'

[0250] Суміш сполуки 12A (650 мг, 1,6 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (4 мл) та 3 н. NaOH (1,05 мл, 2 екв.) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і послідовно додавали TES (1 мл), ТФО (5 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (320 мг, 3,14 ммоль, 2 екв.). Отриманий жовтий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, після чого концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли в суміші вода/MeCN й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1 % ТФО) з одержанням вільної кислоти сполуки 12 (132 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору після ліофілізації. Зазначену тверду речовину розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH (1,02 мл). Після ліофілізації неочищену натрієву сіль розчиняли в 2,0 мл води та повільно додавали ацетон (50 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину двічі промивали ацетоном з одержанням сполуки 12', що являє собою динатрієву сіль (146 мг), у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ^{1}H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,87 (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. IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 205.

ПРИКЛАД 13

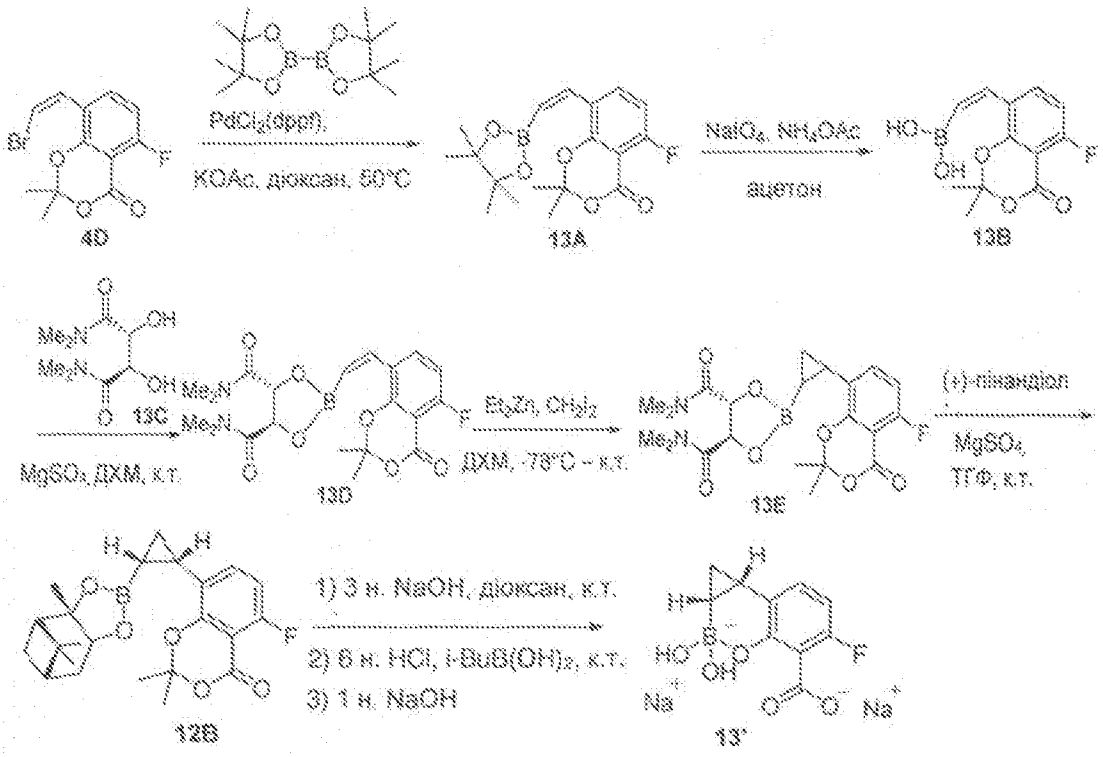
Динатрієва сіль (1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 13')



[0251] Суміш сполуки 12B (750 мг, 1,8 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (4 мл) та 3 н. NaOH (1,2 мл, 2 екв.) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і послідовно додавали TES (1 мл), ТФО (5 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (369 мг, 3,6 ммоль, 2 екв.). Отриманий жовтий прозорий

розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, після чого концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли в суміші вода/MeCN й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1 % ТФО) з одержанням вільної кислоти сполуки 13 (160 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору після ліофілізації. Зазначену тверду речовину розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH (1,38 мл). Після ліофілізації неочищену натрієву сіль розчиняли в 2,0 мл води та повільно додавали ацетон (50 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину двічі промивали ацетоном з одержанням сполуки 13', що являє собою динатрієву сіль (145 мг), у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ^{1}H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,87 (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. IEP-MC: $[M-H_2O+H]^+$: 205.

[0252] В якості альтернативи сполука 13' може бути синтезована із застосуванням методу енантіоселективного циклопропанування, представленого на наступній схемі:



Стадія 1: Синтез сполуки 13A

[0253] Проміжну сполуку 13A одержували зі сполуки 4D із застосуванням способу, описаного на стадії 1 прикладу 9.

Стадія 2: Синтез сполуки 13B

[0254] До розчину сполуки 13A (23,5 г, 67,5 ммоль, 1,0 екв.) в ацетоні (675 мл) і воді (41 мл) додавали водний розчин ацетату амонію (304 мл, 1 М у воді, 4,5 екв.), а потім періодат натрію (43,4 г, 203 ммоль, 3,0 екв.) при 0°C. Отриману реакційну суміш нагрівали до 40°C і перемішували при зазначеній температурі до тих пір, поки ЯМР і РХМС не свідчили про зникнення сполуки 13A (зазвичай це займає 24 години). Реакційну суміш фільтрували із застосуванням целіту та промивали ацетоном. Фільтрат концентрували до приблизно 250 мл і піддавали екстракції дихлорметаном (300 мл) й етилацетатом (300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, після чого концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку 13B (12,0 г) одержували у вигляді жовтої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. IEP-MC: $[M+H]^+$: 267.

Стадія 3: Синтез сполуки 13D

[0255] До розчину неочищеної сполуки 13B (12,0 г, ~ 45 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (150 мл) додавали сполуку 13C (11,0 г, 54 ммоль, 1,2 екв.) і $MgSO_4$ (12 г). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, після чого фільтрували в атмосфері азоту. До фільтрату додавали ще сполуку 13C (4,6 г, 23 ммоль, 0,5 екв.). Отриманий розчин сполуки 13D застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового

очищення. IEP-MC: $[M-S4+H]^+$: 267.

Стадія 4: Синтез сполуки 13E

[0256] Розчин діетилцинку (360 мл, 1,0 М розчин в гексанах, 8,0 екв.) додавали в дихлорметан (600 мл) при -78°C, після чого по краплях додавали дійодметан (44 мл, 12 екв.). Отриману білу суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, після чого додавали розчин сполуки 13D (~ 45 ммоль, розчин в дихлорметані з попередньої стадії, попередньо охолоджений до -78°C) за допомогою канюлі в атмосфері азоту. Отриману реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 3 годин і повільно нагрівали до кімнатної температури протягом періоду 4 години. Реакційну суміш гасили насиченим водним хлоридом амонію (~ 1 л) і піддавали екстракції дихлорметаном (500 мл) й етилацетатом (500 мл). Після сушіння над Na_2SO_4 органічний шар концентрували з одержанням неочищеної сполуки 13E у вигляді жовтої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. IEP-MC: $[M-S4+H]^+$: 281.

Стадія 5: Синтез сполуки 12B

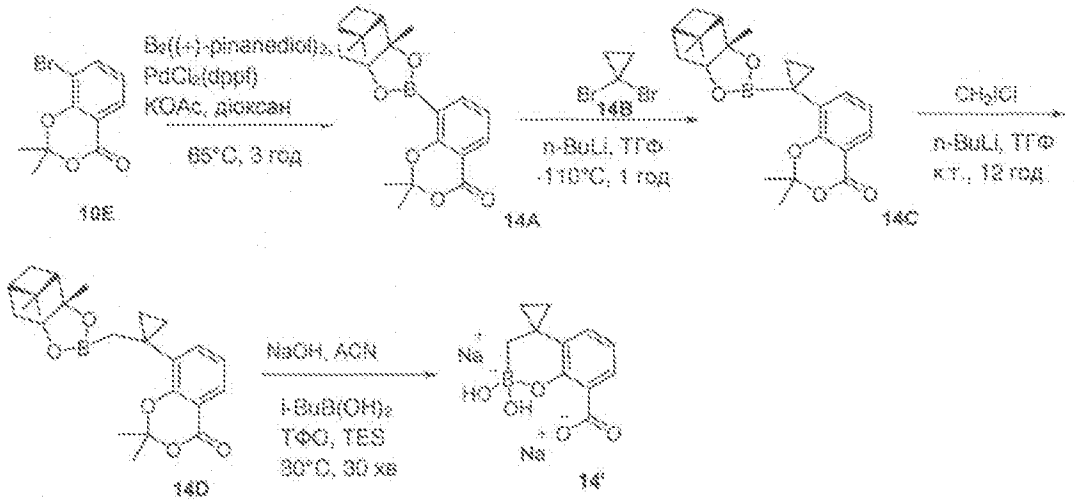
[0257] До розчину неочищеної сполуки 13E (~ 45 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (~ 150 мл) додавали (+)-пінандіол (23,0 г, 135 ммоль, 3,0 екв.) і $MgSO_4$ (20 г). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, після чого фільтрували та концентрували до сухого стану. Отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (гексани/EtOAc = від 5/1 до 3/1) з одержанням сполуки 12B (12,1 г, чистота ~ 90% і т. надл. ~ 93%) у вигляді жовтої твердої речовини. Отриманий продукт додатково очищали за допомогою перекристалізації в 10% розчині етилацетату в гексанах з одержанням 6,8 г чистої сполуки 12B (чистота > 99% і т. надл. > 99%). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) для сполуки 12B: 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).

Стадія 6: Синтез сполуки 13'

[0258] Суміш сполуки 12B (830 мг, 2 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (8 мл) та 3 н. NaOH (4 мл, 6 екв.) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після яких РХМС свідчила про зникнення вихідної речовини. pH реакційної суміші доводили до 2 за допомогою 6 н. HCl і послідовно додавали i-Bub$(OH)_2$ (815 мг, 8 ммоль, 4 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім відразу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, ацетонітрил і вода як рухомі фази, 0,1 % HCOOH) з одержанням вільної кислоти сполуки 13 (310 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору після ліофілізації. Зазначену тверду речовину розчиняли в суміші MeCN/вода та pH доводили до 9,5 за допомогою 1 н. NaOH. Після ліофілізації неочищену натрієву сіль розчиняли в 0,5 мл води та повільно додавали ацетон (25 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину двічі промивали ацетоном з одержанням сполуки 13' (146 мг) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ^1H ЯМР (D_2O, 300 МГц): δ6,87 (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. IEP-MC: $[M-H2O+H]^+$: 205.

ПРИКЛАД 14

Динатрієва сіль 4,4-дигідроксиспіро[5-окса-4-борануїдабіцикло[4.4.0]дека-1(6),7,9-трієн-2,1'-циклопропан]-7-карбонової кислоти (сполука 14')



Стадія 1: Синтез сполуки 14A

[0259] До розчину сполуки 10E (10 г, 35,46 ммоль, 1,0 екв.), біс[(+)-пінандіолато]дибору (15,2 г, 42,55 ммоль, 1,2 екв.) і $PdCl_2$(dppf) (2,9 г, 3,546 ммоль, 0,1 екв.) в діоксані (250 мл) додавали KOAc (7,0 г, 71 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішували при 65°C протягом 3 год в атмосфері азоту. Потім суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 100:1~10:1) з одержанням сполуки 14A (2,9 г, 21%).

Стадія 2: Синтез сполуки 14C

[0260] Розчин сполуки 14B (2,8 г, 14,04 ммоль, 2,0 екв.) в ТГФ (25 мл) охолоджували до -110°C, після чого повільно додавали n-BuLi (4,2 мл, 10,53 ммоль, 1,5 екв.) і перемішували при -110°C протягом 30 хв. Потім додавали розчин сполуки 14A (2,5 г, 7,02 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (25 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв в атмосфері азоту. Після завершення реакції суміш вливали у вод. NH_4Cl, і піддавали екстракції етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, концентрували й очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 5:1~10:1) з одержанням сполуки 14C (880 мг, 35%).

Стадія 3: Синтез сполуки 14D

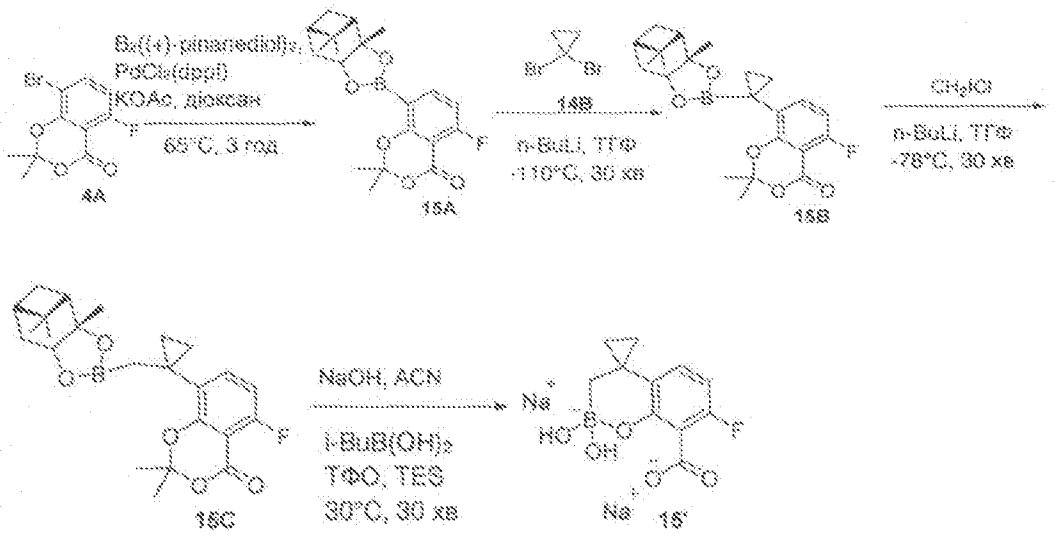
[0261] До розчину сполуки 14C (880 мг, 2,22 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (15 мл) додавали CH_2ICl (2,0 г, 11,11 ммоль, 5,0 екв.) й отриману суміш охолоджували до -78°C. До розчину повільно додавали n-BuLi (2,7 мл, 6,66 ммоль, 3,0 екв.) і перемішували при -78°C протягом 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год в атмосфері азоту. Після завершення реакції суміш вливали у вод. NH_4Cl і піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4, концентрували, очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 5:1~10:1) з одержанням сполуки 14D (110 мг, 25%).

Стадія 4: Синтез сполуки 14'

[0262] До суміші сполуки 14D (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 екв.) в H_2O/CH_3CN (0,5 мл/3 мл) додавали 2 н. NaOH (0,24 мл, 0,48 ммоль, 2,0 екв.). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали ТФО/TES (4 мл/1 мл) й i-BuB$(OH)_2$ (48,9 мг, 0,48 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішували при 30°C протягом 30 хв. pH розчину доводили до ~10 за допомогою 1 н. NaOH. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 14' (4 мг, 15%). РХМС: 260 $[M+ACN+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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).

ПРИКЛАД 15

Динатрієва сіль 8-фтор-4,4-дигідроксиспіро[5-окса-4-борануїдабіцикло[4.4.0]дека-1(6),7,9-триєн-2,1'-циклопропан]-7-карбонової кислоти (сполука 15')



Стадія 1: Синтез сполуки 15A

[0263] Суміш сполуки 4A (7,0 г, 25,44 ммоль, 1,0 екв.), біс[(+)-пінандіолато]дибору (10,9 г,

30,52 ммоль, 1,2 екв.) і $PdCl_2$(dppf) (2,08 г, 2,544 ммоль, 0,1 екв.) і KOAc (5,0 г, 50,88 ммоль, 2,0 екв.) в діоксані (200 мл) перемішували при 65°C протягом 3 год в атмосфері азоту. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 100:1~10:1) з одержанням сполуки 15A (3,0 г, 31%).

Стадія 2: Синтез сполуки 15B

[0264] До розчину сполуки 15A (3,19 г, 16,02 ммоль, 2,0 екв.) в ТГФ (25 мл) при -110°C повільно додавали n-BuLi (2,5 M, 4,8 мл, 12,01 ммоль, 1,5 екв.) і перемішували при -110°C протягом 30 хв. Потім додавали розчин сполуки 14B (3,0 г, 8,01 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (25 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв в атмосфері азоту. Після завершення реакції суміш вливали у вод. NH_4Cl, і піддавали екстракції етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки 15B (1,0 г, 30%).

Стадія 3: Синтез сполуки 15C

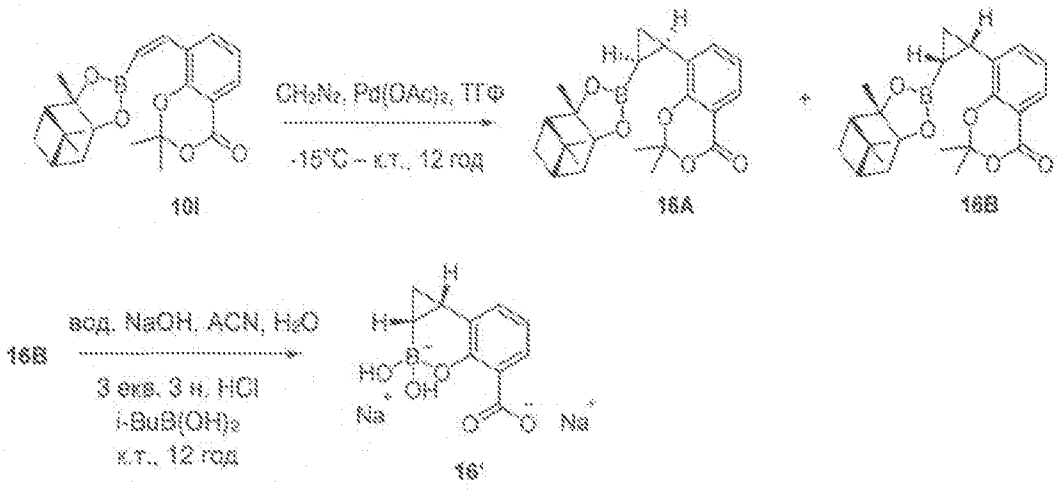
[0265] До розчину сполуки 15B (800 мг, 1,93 ммоль, 1,0 екв.) і CH_2ICl (1,73 г, 9,65 ммоль, 5,0 екв.) в ТГФ (15 мл) при -78°C повільно додавали n-BuLi (2,3 мл, 5,79 ммоль, 3,0 екв.) і перемішували при -78°C протягом 30 хв. Суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш вливали у вод. NH_4Cl і піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки 15C (100 мг, 12%).

Стадія 4: Синтез сполуки 15'

[0266] До суміші сполуки 15C (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) в H_2O/CH_3CN (0,5 мл/3 мл) додавали 2 н. NaOH (0,23 мл, 0,46 ммоль, 2,0 екв.) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім до суміші додавали ТФО/TES (4 мл/1 мл) й i-Bub$(OH)_2$ (46,8 мг, 0,46 ммоль, 2,0 екв.). Суміш перемішували при 30°C протягом 30 хв. До суміші додавали 1 н. NaOH для доведення pH зазначеної суміші до ~10 і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 15' (6 мг, 11%). РХМС: 278 $[M+ACN+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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).

ПРИКЛАД 16

Динатрієва сіль (1aR,7bS)-2,2-дигідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 16')



Стадія 1: Синтез сполук 16A і 16B

[0267] До суміші сполуки 10I (2,9 г, 7,59 ммоль, 1,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (85 мг, 0,37 ммоль, 0,05 екв.) в ТГФ (50 мл) при -15°C по краплях додавали діазометан (200 мл). Після додавання отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 16A (860 мг, 28%) і сполуки 16B (950 мг, 31%).

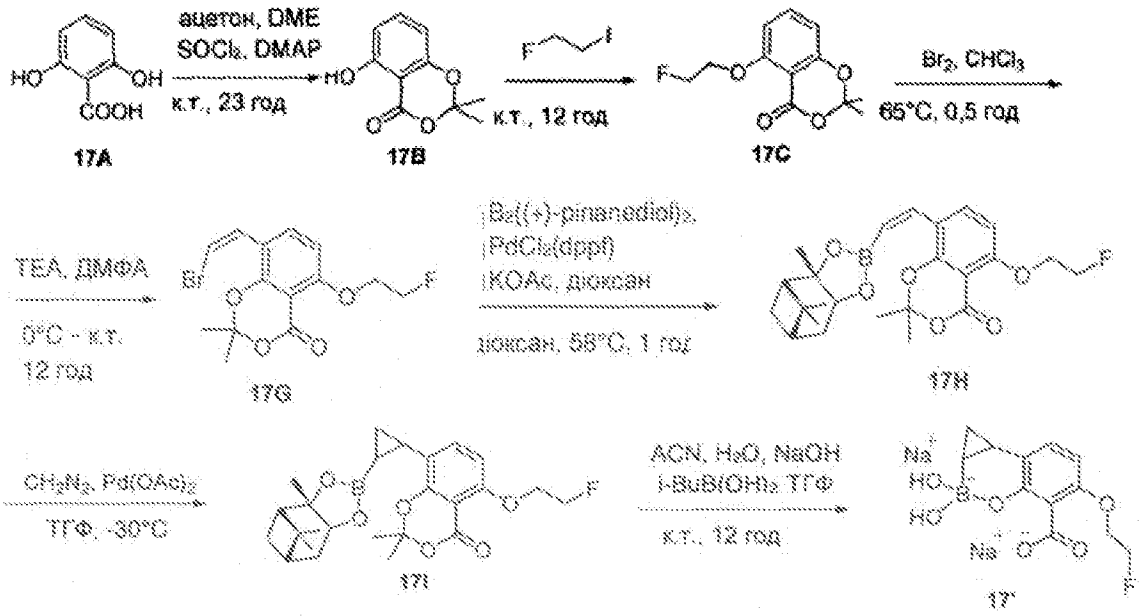
Стадія 2: Синтез сполуки 16

[0268] До розчину сполуки 16B (950 мг, 2,3 ммоль, 1,0 екв.) в ACN/H_2O (6 мл/6 мл) додавали 0,5 н. NaOH для доведення pH до 12. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали i-Bu$B(OH)_2$ (480 мг, 4,6 моль, 2,0 екв.) і pH доводили до ~2 із застосуванням 3 н. HCl. Суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ і ліофілізували з

одержанням вільної кислоти, яку розчиняли в суміші ACN/вода. pH розчину доводили до 9 із застосуванням 0,5 н. NaOH. До суміші додавали суміш ацетон/вода (50 мл/2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили з одержанням сполуки 16' (344 мг, 63%). РХМС: 246 [M+ ACN +H]$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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).

ПРИКЛАД 17

Динатрієва сіль 5-(2-фторетокси)-2,2-дигідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 17')



Стадія 1: Синтез сполуки 17B

[0269] До суміші сполуки 17A (8,0 г, 51,9 ммоль, 1,0 екв.), ацетону (4,9 мл, 67,47 ммоль, 1,3 екв.) і DMAP (316 мг, 2,595 ммоль, 0,05 екв.) в DME (30 мл) при 0°C додавали тіонілхлорид (4,85 мл, 67,47 ммоль, 1,3 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год і перемішували при кімнатній температурі протягом 23 год в атмосфері азоту. Потім суміш гасили за допомогою вод. $NaHCO_3$ і піддавали екстракції етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 30:1) з одержанням сполуки 17B (7,1 г, 70%).

Стадія 2: Синтез сполуки 17C

[0270] Суміш сполуки 17B (3,1 г, 15,97 ммоль, 1,0 екв.), 1-йодетану (2,69 г, 15,5 ммоль, 1,5 екв.) і K_2CO_3 (4,27 г, 31 ммоль, 2,0 екв.) в ДМФА (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год в атмосфері азоту. Потім додавали воду та піддавали екстракції сумішшю 2:1 ПЕ:ЕА. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної сполуки 17C (3,9 г, 100%).

Стадія 3: Синтез сполуки 17D

[0271] До розчину сполуки 17C (3,9 г, 16 ммоль, 1,0 екв.) в $CHCl_3$ (20 мл) додавали бром (0,92 мл, 17,9 ммоль, 1,1 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 0,5 год. Потім реакційну суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 5:1) з одержанням сполуки 17D (4,6 г, 89%).

Стадія 4: Синтез сполуки 17E

[0272] Розчин сполуки 17D (4,1 г, 11,6 ммоль, 1,0 екв.), акрилову кислоту (1,68 г, 23,3 ммоль, 2,0 екв.), $Pd(OAc)_2$ (285 мг, 1,16 ммоль, 0,1 екв.), $P(O\text{-}toly)_3$ (532 мг, 1,75 ммоль, 0,15 екв.) і триетиламін (4,87 мл, 3,49 ммоль, 3,0 екв.) в ДМФА (30 мл) перемішували при 100°C протягом 12 год в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували. Фільтрат промивали сумішшю ДХМ/MeOH (10:1), pH доводили до 4~5 із застосуванням 0,2 н. HCl. Суміш фільтрували для збирання твердої речовини, яку сушили з одержанням сполуки 17E (3,1 г, 77%).

Стадія 5: Синтез сполуки 17F

[0273] До розчину сполуки 17E (3,0 г, 9,7 ммоль, 1,0 екв.) у хлороформі (30 мл) додавали бром (0,54 мл, 10,6 ммоль, 1,1 екв.) і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеної сполуки 17F (5,0 г).

Стадія 6: Синтез сполуки 17G

[0274] До розчину сполуки 17F (5,0 г, 9,7 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (40 мл) при 0°C додавали триетиламін (2,7 мл, 19,4 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Додавали воду й отриману суміш піддавали екстракції сумішшю 1:1 ПЕ:ЕА. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 30:1-7:1) з одержанням сполуки 17G (2,36 г, 64%).

Стадія 7: Синтез сполуки 17H

[0275] Суміш сполуки 17G (2,46 г, 7,15 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (30 мл) дегазували за допомогою N_2. Потім до суміші додавали біс[(+)-пінандіолато]дибор (3,0 г, 8,58 ммоль, 1,2 екв.), $PdCl_2$(dppf) (583 мг, 0,715 ммоль, 1,0 екв.) й ацетат калію (2,1 г, 2,14 ммоль, 3,0 екв.). Отриману суміш перемішували при 58°C протягом 1 год і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 17H (370 мг, 12%).

Стадія 8: Синтез сполуки 17I

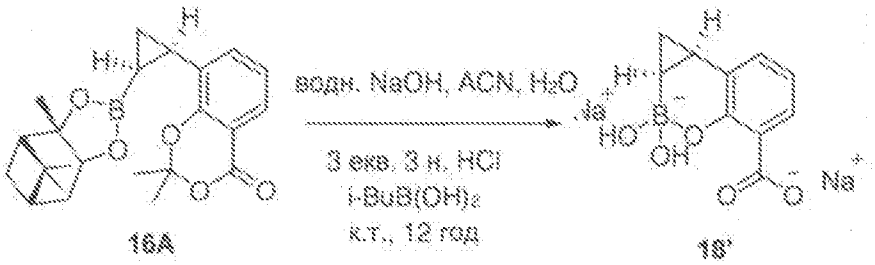
[0276] До розчину сполуки 17H (370 мг, 0,833 ммоль, 1,0 екв.) в сухому ТГФ (2 мл) при -30°C додавали діазометан (10 мл, 3,332 ммоль, 4,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (10,2 мг, 0,042 ммоль, 0,05 екв.). Отриману суміш перемішували при -30°C протягом 2 год і фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 1:1) з одержанням сполуки 17I (340 мг, 89%).

Стадія 9: Синтез сполуки 17'

[0277] До розчину сполуки 17I (340 мг, 0,74 ммоль, 1,0 екв.) в ACN/H_2O (1,5 мл/1,5 мл) додавали 2 н. NaOH (0,74 мл, 1,48 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До суміші додавали i-BuB$(OH)_2$ (151 мг, 1,48 ммоль, 2,0 екв.) й ACN/ТГФ (2 мл/2 мл). pH розчину доводили до 2~3 (3 н. HCl) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували у вакуумі, pH доводили до ~10 (1 н. NaOH). Суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (нейтральні умови) з одержанням сполуки 17' (94 мг, 47%). РХМС: 267 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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).

ПРИКЛАД 18

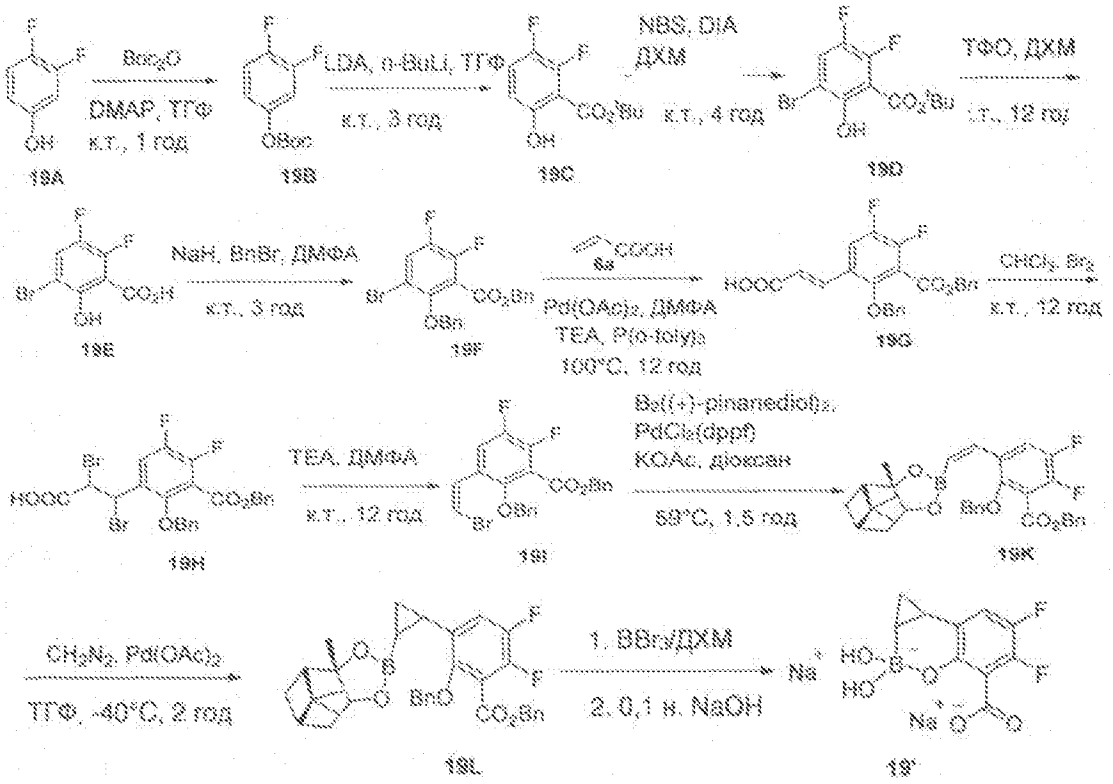
Динатрієва сіль (1aS,7bR)-2,2-дигідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 18')



[0278] До розчину сполуки 16A (860 мг, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) в ACN/H_2O (6 мл/6 мл) додавали 0,5 н. NaOH для доведення pH до 12. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали i-BuB$(OH)_2$ (480 мг, 4,6 моль, 2,2 екв.). Із застосуванням 3,0 н. HCl pH розчину доводили до ~2, зазначений розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ і ліофілізували з одержанням вільної кислоти. Зазначену кислоту розчиняли в суміші ACN/вода та до отриманого розчину додавали 0,5 н. NaOH для доведення pH до 9. До суміші додавали суміш ацетон/H_2O (50 мл/2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Тверду речовину збирали та сушили з одержанням сполуки 18' (340 мг, 69%). РХМС: 246 $[M+ACN+H]^+$. ^{1}H 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).

ПРИКЛАД 19

Динатрієва сіль 5,6-дифтор-2,2-дигідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 19')



Стадія 1: Синтез сполуки 19B

[0279] До суміші сполуки 19A (20 г, 154 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (200 мл) додавали Boc_2O (40,2 г, 185 ммоль, 1,2 екв.) і DMAP (940 мг, 7,69 ммоль, 0,05 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год в атмосфері азоту та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 1:0-10:1) з одержанням сполуки 19B (28 г, 79%).

Стадія 2: Синтез сполуки 19C

[0280] До суміші сполуки 19B (8,4 г, 36,5 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (20 мл) додавали LDA, отриманий з діізопропіламіну (4,1 г, 40 ммоль, 1,1 екв.) і n-BuLi (2,5 М, 17,5 мл, 44 ммоль, 1,2 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год в атмосфері азоту та гасили за допомогою вод. NH_4Cl, піддавали екстракції за допомогою ЕА, розділяли й органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 100:0-100:1) з одержанням сполуки 19C (5,3 г, 63%).

Стадія 3: Синтез сполуки 19D

[0281] До розчину сполуки 19C (5,3 г, 23 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (20 мл) додавали NBS (4,3 г, 24 ммоль, 1,05 екв.) і діізопропіламін (460 мг, 4,6 ммоль, 0,2 екв.) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім реакційну суміш концентрували з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ) з одержанням сполуки 19D (5,0 г, 71%).

Стадія 4: Синтез сполуки 19E

[0282] До розчину сполуки 19D (4,0 г, 12,9 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (1 мл) додавали ТФО (2 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Потім суміш фільтрували і фільтрат концентрували й очищали з одержанням сполуки 19E (745 мг, 23%).

Стадія 5: Синтез сполуки 19F

[0283] До розчину сполуки 19E (200 мг, 0,79 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (2 мл) при 0°C додавали гідрид натрію (133 мг, 60%, 1,98 ммоль, 2,5 екв.). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв, а потім додавали бензилбромід (299 мг, 1,75 ммоль, 2,2 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год і гасили розчином хлориду амонію (1 мл). Суміш піддавали екстракції за допомогою 1:1 ПЕ:ЕА. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ з одержанням сполуки 19F (100 мг, 29%).

Стадія 6: Синтез сполуки 19G

[0284] До розчину сполуки 19F (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 екв.) в сухому ДМФА (4 мл) додавали акрилову кислоту (0,19 мл, 2,8 ммоль, 2,0 екв.), $Pd(OAc)_2$ (34,7 мг, 0,142 ммоль, 0,1 екв.), P(O-toly)$_3$ (65 мг, 0,21 ммоль, 0,15 екв.) і триетиламін (0,59 мл, 4,26 ммоль, 3,0 екв.). Отриману суміш перемішували при 100°C протягом 12 год. Суміш фільтрували та піддавали екстракції за допомогою EA. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 19G (369 мг, 75%).

Стадія 7: Синтез сполуки 19H

[0285] До суміші сполуки 19G (2,33 г, 5,49 ммоль, 1,0 екв.) в хлороформі (20 мл) при 0°C додавали бром (0,31 мл, 6,04 ммоль, 1,1 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год і концентрували з одержанням неочищеної сполуки 19H (2,33 г, 73%).

Стадія 8: Синтез сполуки 19I

[0286] До розчину сполуки 19H (2,33 г, 5,49 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (15 мл) при 0°C додавали триетиламін (1,11 г, 11,0 ммоль, 2,0 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/EA, 3:1) з одержанням сполуки 19I (1,73 г, 94%).

Стадія 9: Синтез сполуки 19J

[0287] До суміші сполуки 19I (1,68 г, 3,67 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (20 мл) додавали біс[(+)-пінандіолато]дибор (1,57 г, 4,4 ммоль, 1,2 екв.), $PdCl_2$(dppf) (299 мг, 0,37 ммоль, 0,1 екв.) і KOAc (1,08 г, 11 ммоль, 3,0 екв.). Отриману суміш перемішували при 59°C протягом 1,5 год, а потім концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ з одержанням сполуки 19J (408 мг, 22%).

Стадія 10: Синтез сполуки 19K

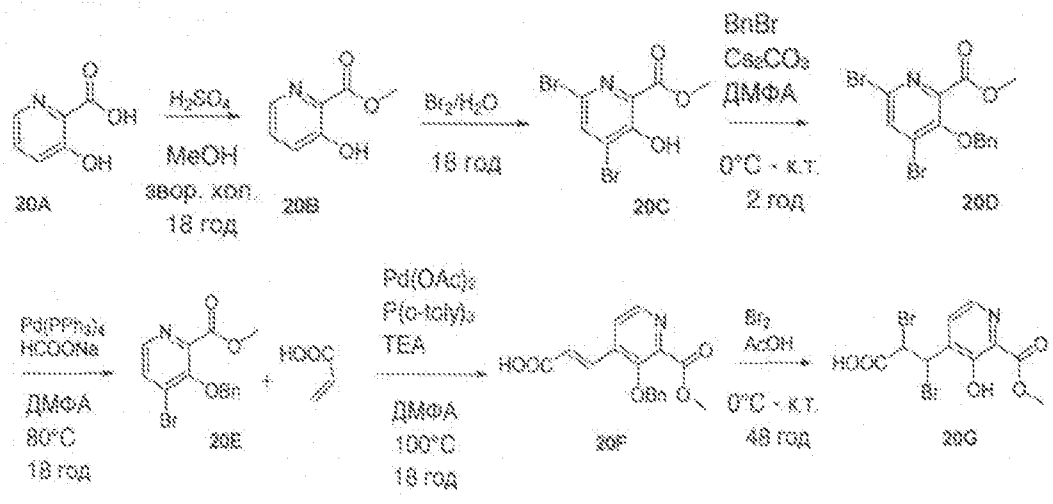
[0288] До розчину сполуки 19J (408 мг, 0,731 ммоль, 1,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (9 мг, 0,036 ммоль, 0,05 екв.) в сухому ТГФ (2 мл) при -40°C додавали діазометан (20 мл, 2,92 ммоль, 4,0 екв.) і перемішували при -40°C протягом 2 год, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 19K (379 мг, 90%).

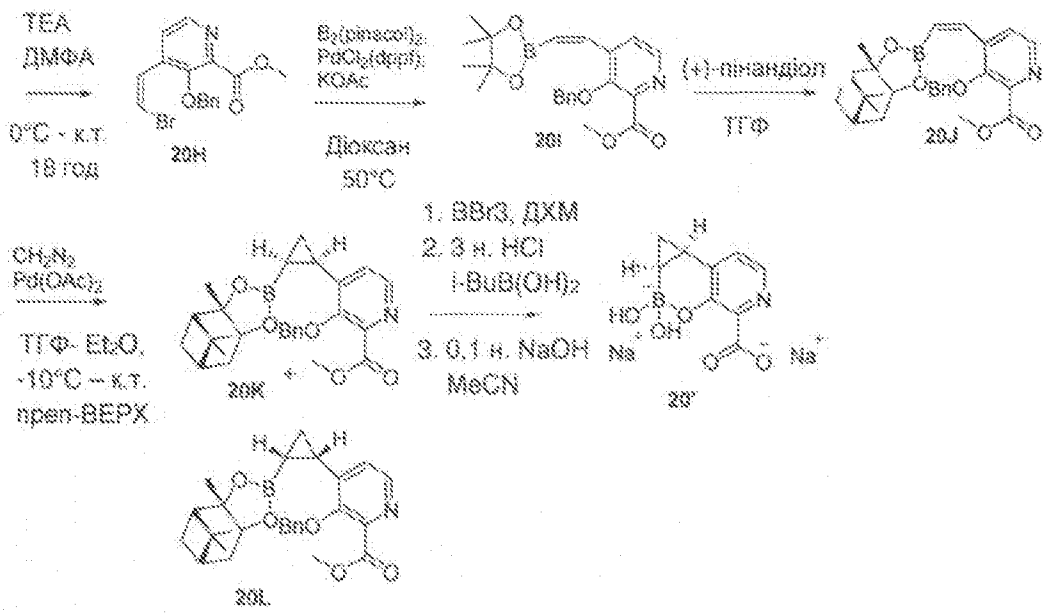
Стадія 11: Синтез сполуки 19'

[0289] До розчину сполуки 19K (375 мг, 0,66 ммоль, 1,0 екв.) в ДХМ (1 мл) додавали розчин трибромборану в ДХМ (1 М, 6,6 мл, 6,6 ммоль, 10 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували, розчиняли в ацетонітрилі та воді (1 мл/1 мл) й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням вільної кислоти (28,7 мг), яку обробляли за допомогою 0,1 н. NaOH (2,0 екв.) в MeCN/H_2O при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш знову очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 19' (28,2 мг, 18%) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС: 282 $[M+MeCN+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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).

ПРИКЛАД 20

Динатрієва сіль (1aS,7bR)-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[6,7]оксабориніно[2,3-c]піридин-4-карбонової кислоти (сполука 20')





Стадія 1: Синтез сполуки 20B

[0290] До розчину сполуки 20A (100,0 г, 0,719 моль, 1,0 екв.) в метанолі (1,5 л) додавали конц. сірчану кислоту (120 мл, 2,157 моль, 3,0 екв.) й отриману реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотнім холодильником (83°C) протягом ночі. Розчинник видаляли під вакуумом, залишок розбавляли водою (1,5 л) і pH доводили до 8,5 за допомогою твердого K_2CO_3, після чого піддавали екстракції за допомогою ДХМ (3 x 1 л). Органічні фази сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 20B (94 г, 85%) у вигляді злегка блакитнуватої твердої речовини. ^{1}H 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).

Стадія 2: Синтез сполуки 20C

[0291] До розчину сполуки 20B (114 г, 0,745 моль, 1,0 екв.) у воді (8 л) при 10°C додавали бром (114,6 мл, 2,235 моль, 3,0 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш піддавали екстракції за допомогою ДХМ (2 x 8 л). Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом натрію та концентрували з одержанням неочищеної сполуки 20C (186 г, 81%) у вигляді злегка жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

Стадія 3: Синтез сполуки 20D

[0292] До розчину сполуки 20C (186 г, 0,631 моль, 1,0 екв.) і карбонату цезію (514,3 г, 1,578 моль, 2,5 екв.) в ДМФА (2 л) при 0°C додавали бензилбромид (89,1 мл, 0,757 моль, 1,2 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = 20:1) з одержанням сполуки 20D (199 г, 83%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

Стадія 4: Синтез сполуки 20E

[0293] Розчин сполуки 20D (199 г, 0,499 моль, 1,0 екв.), $Pd(PPh_3)_4$ (28,8 г, 0,025 моль, 0,05 екв.) і форміату натрію (37,3 г, 0,549 моль, 1,1 екв.) в ДМФА (2 л) в атмосфері азоту нагрівали при 80°C і перемішували протягом ночі. Після фільтрування через шар целіту фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали у порошок із застосуванням MeOH/ДХМ/ЕА/ПЕ (1:3:3:3, 2 x 2 л), маткову рідину концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = 10:1) з одержанням сполуки 20E (78 г, 49%) у вигляді злегка жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

Стадія 5: Синтез сполуки 20F

[0294] До розчину сполуки 20E (78 г, 0,243 моль, 1,0 екв.) в сухому ДМФА (800 мл) додавали сполуку акрилову кислоту (26,3 г, 0,364 моль, 1,5 екв.), $Pd(OAc)_2$ (3,27 г, 14,6 ммоль, 0,04 екв.),

$P(o\text{-toly})_3$ (4,44 г, 29,2 ммоль, 0,08 екв.) і триетиламін (152 мл, 1,09 моль, 3,0 екв.). Отриману реакційну суміш в атмосфері N_2 перемішували при 100°С протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину промивали сумішшю 3:3:1 ПЕ:ЕА:MeOH (2x) і фільтрували. Тверду речовину сушили з одержанням сполуки 20F (60,2 г, 79%) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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).

Стадія 6: Синтез сполуки 20G

[0295] До розчину сполуки 20F (60,2 г, 0,192 моль, 1,0 екв.) в оцтовій кислоті (1,0 л) при 5°С додавали бром (19,7 мл, 0,384 моль, 2,0 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох діб. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки 20G (87 г), яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 7: Синтез сполуки 20H

[0296] До розчину неочищеної сполуки 20G (87 г, 0,184 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (1,0 л) при 0°С додавали триетиламін (76,8 мл, 0,552 моль, 3,0 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Потім суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА = 30:1-15:1-7:1) з одержанням сполуки 20H (13,2 г, 19% за дві стадії) у вигляді коричневого масла. ^{1}H 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).

Стадія 8: Синтез сполуки 20I

[0297] Суміш броміду 20H (14,8 г, 42,6 ммоль, 1,0 екв.), біс(пінаколато)дибору (16,3 г, 64 ммоль, 1,5 екв.), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (5,2 г, 6,4 ммоль, 0,15 екв.), ацетату калію (8,4 г, 85,0 ммоль, 2,0 екв.) в діоксані (150 мл) дегазували та наповнювали азотом три рази і нагрівали при 50°С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту та промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували й очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії (етилацетат:гексан = від 1:2 до 2:1 і ДХМ:MeOH, 10:1) з одержанням складного ефіру боронової кислоти 20I (14,6 г, 87%) у вигляді коричневого масла.

Стадія 9: Синтез сполуки 20J

[0298] Суміш сполуки 20I (4,75 г, 12,0 ммоль, 1,0 екв.) і (+)-пінандіолу (4,08 г, 24,0 ммоль, 2,0 екв.) в ТГФ (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії (етилацетат:гексан = від 1:3 до 1:2) з одержанням сполуки 20J (4,0 г, 75%) у вигляді світло-жовтого масла.

Стадія 10: Синтез сполук 20K і 20L

[0299] До суміші сполуки 20J (4,0 г, 8,95 ммоль, 1,0 екв.) й ацетату паладія (60 мг, 0,268 ммоль, 0,03 екв.) в ТГФ (50 мл) при -10°С (на лазні з крижаною водою та сіллю) по краплях додавали розчин діазометану (0,30 М у простому ефірі, 150 мл, 45 ммоль, 5,0 екв.) протягом 30 хв. Коричневий прозорий розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат концентрували й очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії (етилацетат:гексан = від 1:3 до 1:2) з одержанням циклопропаннельованої (cyclopropannulated) ізомерної суміші (3,37 г, 82%) у вигляді жовтого масла. Частину суміші діастереоізомерів очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, 250x21 мм, 0,1% розчин мурашиної кислоти як в ацетонітрилі, так й у воді) з одержанням ізомеру 20K і чистого ізомеру 20L.

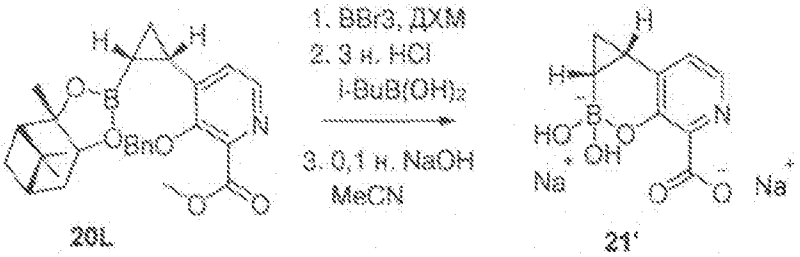
Стадія 11: Синтез сполуки 20'

[0300] До розчину сполуки 20K (150 мг, 0,28 ммоль, 1,0 екв.) в дихлорметані (6 мл) при -78°С додавали трибромід бору (0,08 мл, 0,84 ммоль, 3,0 екв.). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували з одержанням твердого залишку, який розчиняли в ацетонітрилі (5 мл). До отриманого розчину при кімнатній температурі додавали 3 н. HCl (1,5 мл) й ізобутилборонову кислоту (114 мг, 1,12 ммоль, 4,0 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 год реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (С18, 250 x 21 мм, 0,1% розчин мурашиної кислоти як в ацетонітрилі, так й у воді) з одержанням вільної кислоти сполуки 20 (34 мг, 94%). Кислотний продукт (34 мг, 0,16 ммоль) в суміші ацетонітрил/вода (1:2, 5 мл) обробляли за допомогою 0,1 н. NaOH (3,5 мл), перемішували протягом 4 год і ліофілізували з одержанням натрієвої солі сполуки 20' (50,6 мг) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. РХМС: 206 $[M+1]^+$. ^{1}H 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).

ПРИКЛАД 21

Динатрієва сіль (1aR,7bS)-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[6,7]оксаборініно[2,3-c]піридин-4-карбонової кислоти (сполука 21')

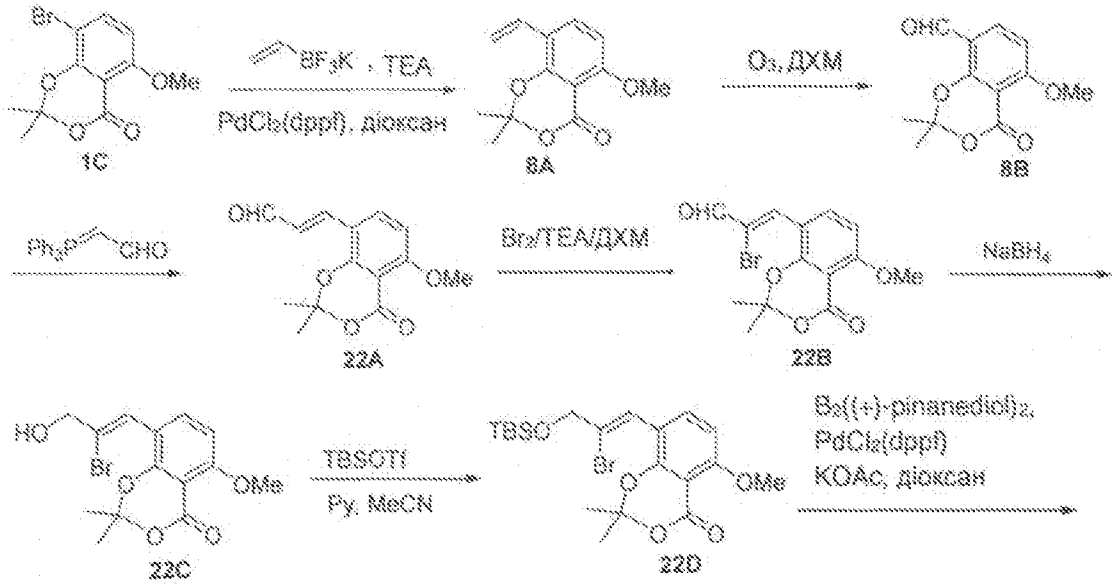


20L 21'

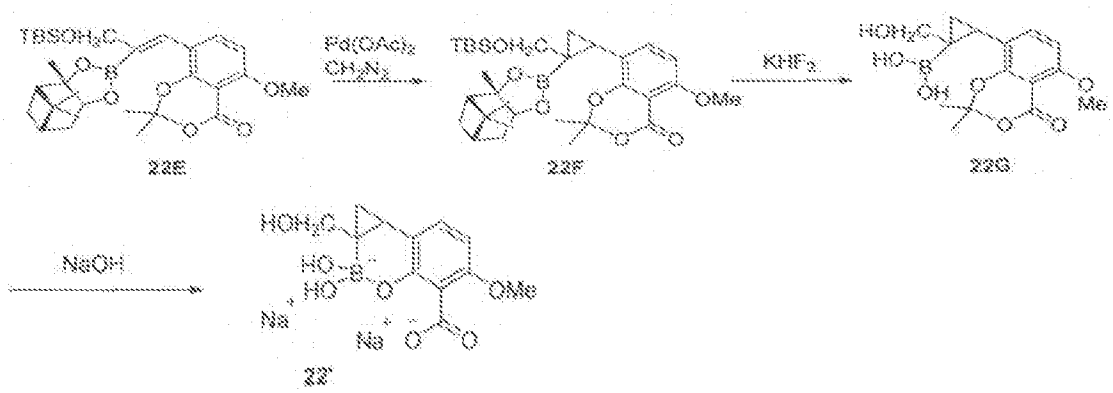
[0301] До розчину сполуки 20L (420 мг, 0,91 ммоль, 1,0 екв.) в дихлорметані (20 мл) при -78°C додавали трибромід бору (0,264 мл, 2,74 ммоль, 3,0 екв.). Отриману реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Суміш концентрували з одержанням залишку, який розчиняли в ацетонітрилі (10 мл). До отриманого розчину при кімнатній температурі додавали 3 н. HCl (3 мл) й ізобутилборонову кислоту (200 мг, 2,0 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 год реакційну суміш концентрували, розчиняли в ацетонітрилі та воді, і ліофілізували з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Зазначений неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, 250 x 21 мм, 0,1% розчин мурашиної кислоти як в ацетонітрилі, так й у воді) з одержанням вільної кислоти сполуки 21 (175 мг, 94%). Кислотний продукт (175 мг, 0,85 ммоль) в суміші ацетонітрил/вода (1:2, 15 мл) обробляли за допомогою 1 н. NaOH (0,85 мл), перемішували протягом 2 год і ліофілізували з одержанням неочищеної натрієвої солі у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Зазначену жовту тверду речовину розчиняли у воді (2,2 мл). До отриманого розчину додавали ацетон (20 мл). Ацетоновий розчин декантували та тверду речовину промивали ацетоном (3x). Процес промивання водою/ацетоном повторювали з одержанням чистого продукту, що представляв собою натрієву сіль сполуки 21' (150 мг, 78%), після сушіння під вакуумом. РХМС: 206 $[M+1]^+$. ^{1}H 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).

ПРИКЛАД 22

Динатрієва сіль 2,2-дигідрокси-1a-(гідроксиметил)-5-метокси-1,7b-дигідроциклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбонової кислоти (сполука 22')



1C 8A 8B 22A 22B 22C 22D



Стадія 1: Синтез сполуки 8A

[0302] Суміш сполуки 1C (60,0 г, 0,210 моль, 1,0 екв.), вінілтрифторборату калію (42,2 г, 0,315 моль, 1,5 екв.), $PdCl_2$(dppf) (17,0 г, 0,021 моль, 0,1 екв.) і триетиламіну (87,7 мл, 0,629 моль, 3,0 екв.) в діоксані (600 мл) в атмосфері азоту нагрівали до 95°C протягом ночі. ТШХ свідчила про те, що сполуки 1C не залишалося. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА/ДХМ = 2:1:1) з одержанням сполуки 8A (43 г, 87%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

Стадія 2: Синтез сполуки 8B

[0303] Розчин сполуки 8A (23 г, 0,098 моль, 1,0 екв.) в ДХМ (200 мл) при -78°C барботували озоном до тих пір, поки колір зазначеного розчину не ставав блакитним. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. ТШХ свідчила про те, що сполуки 8A не залишалося. До реакційної суміші додавали PPh_3 (15 г, 0,057 моль, 0,6 екв.), нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 0,5 год. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/ЕА/ДХМ = 3:1:1) з одержанням сполуки 8B (15 г, 64%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H 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).

Стадія 3: Синтез сполуки 22A

[0304] До розчину сполуки 8B (15 г, 0,064 моль, 1,0 екв.) в сухому ТГФ (200 мл) додавали 2-(трифенілфосфораніліден)ацетальдегід (35 г, 0,115 моль, 1,8 екв.) в атмосфері азоту. Отриману реакційну суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ДХМ/MeOH = 100:1) з одержанням сполуки 22A (6,0 г, 36%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H 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).

Стадія 4: Синтез сполуки 22B

[0305] До розчину сполуки 22A (6,0 г, 0,023 моль, 1,0 екв.) в сухому ДХМ (120 мл) при -78°C в атмосфері азоту додавали бром (1,17 мл, 0,023 моль, 1,0 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 год. Додавали триетиламін (3,8 мл, 0,027 моль, 1,2 екв.). Отриманий розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ДХМ/MeOH = 300:1) з одержанням сполуки 22B (6,2 г, 80%) у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H 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).

Стадія 5: Синтез сполуки 22C

[0306] До розчину сполуки 22B (6,2 г, 0,018 моль, 1,0 екв.) в метанолі (60 мл) додавали $NaBH_4$ (0,69 г, 0,018 моль, 1,0 екв.) при 0°C в атмосфері азоту, отриману реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год, після яких ТШХ свідчила про те, що сполуки 22B не залишалося. Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ДХМ/MeOH = 100:1) з одержанням сполуки 22C (5,7 г, 92%) у вигляді білої твердої речовини, що утворює піну. ^{1}H 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).

Стадія 6: Синтез сполуки 22D

[0307] До розчину сполуки 22C (4,5 г, 0,013 моль, 1,0 екв.) і піридину (2,1 мл, 0,026 моль, 2,0 екв.) в ACN (45 мл) при 0°C додавали TBSOTf (3,6 мл, 0,016 моль, 1,2 екв.) в атмосфері азоту. Отриману реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. ТШХ свідчила про те, що сполуки 22C не залишалося. Потім розчинник гасили насиченим $NaHCO_3$ (20 мл) і піддавали екстракції за допомогою EA (3 x 100 мл). Органічні фази сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/EA = 7:1) з одержанням сполуки 22D (5,6 г, 93%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H 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).

Стадія 7: Синтез сполуки 22E

[0308] Суміш сполуки 22D (5,6 г, 0,012 моль, 1,0 екв.), біс[(+)-пінандіолато]дибору (6,6 г, 0,018 моль, 1,5 екв.) і KOAc (3,6 г, 0,037 моль, 3,0 екв.) і $PdCl_2$(dppf) (1,0 г, 0,001 моль, 0,1 екв.) в сухому діоксані (60 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі. ТШХ свідчила про те, що сполуки 22D не залишалося. Потім суміш фільтрували та фільтрат піддавали екстракції за допомогою EA (3 x 150 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (ПЕ/EA = 10:1) з одержанням сполуки 22E (5,5 г, 81%) у вигляді жовтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

Стадія 8: Синтез сполуки 22F

[0309] До розчину сполуки 22E (200 мг, 0,360 ммоль, 1,0 екв.) і $Pd(OAc)_2$ (4 мг, 0,018 ммоль, 0,05 екв.) в сухому ТГФ (3 мл) при -20°C в атмосфері азоту додавали CH_2N_2 (0,277 М у простому ефірі, 19,5 мл, 5,4 ммоль, 15 екв.). Отриману реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Потім суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою препаративної ТШХ (ПЕ/EA = 3,5:1) з одержанням сполуки 22F (90 мг, 43,9%) у вигляді безбарвного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

Стадія 9: Синтез сполуки 22G

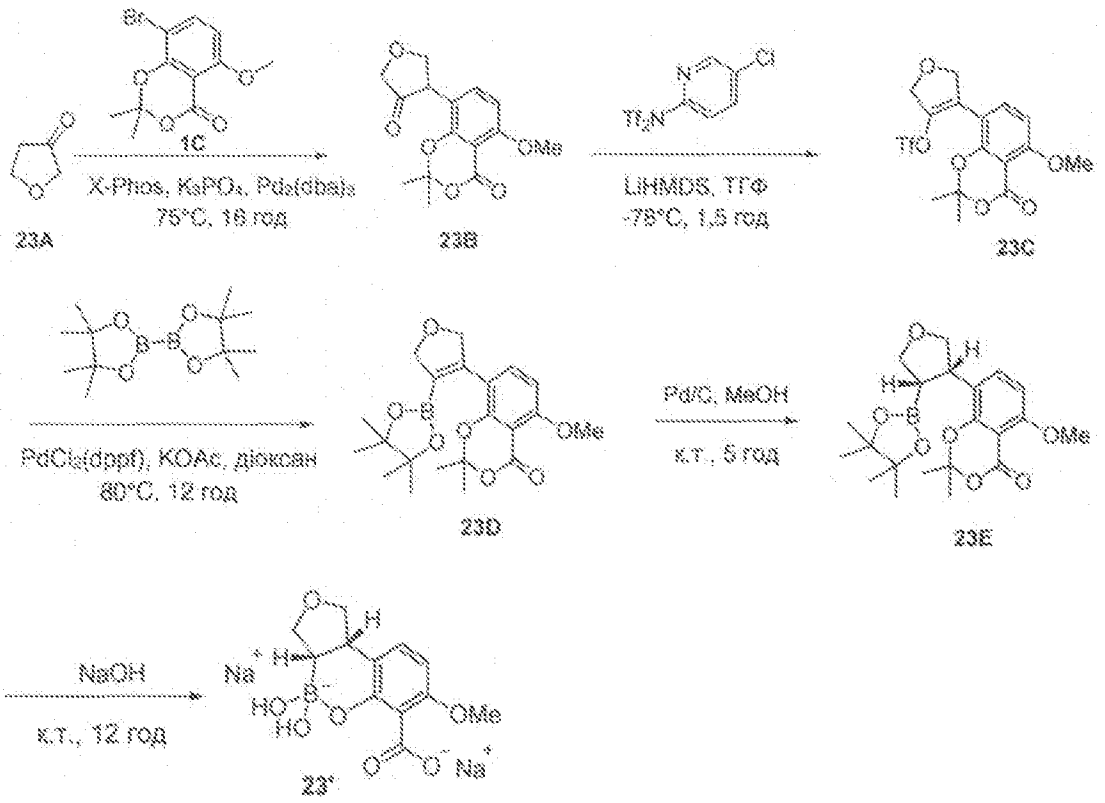
[0310] До розчину сполуки 22F (85 мг, 0,149 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH/H_2O (2 мл/0,4 мл) додавали KHF_2 (76 мг, 0,974 ммоль, 7 екв.), перемішували при 30°C протягом 5 год, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 доби. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (в нейтральних умовах) з одержанням сполуки 22G (30 мг, 62,5%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (400 МГц, cd_3od) δ 7,34 (d, J = 8,8 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).

Стадія 10: Синтез сполуки 22'

[0311] До суміші сполуки 22G (30 мг, 0,093 ммоль, 1,0 екв.) в ACN/H_2O (0,5 мл/0,5 мл) додавали 3 М NaOH (0,06 мл, 0,186 ммоль, 2,0 екв.) і перемішували протягом 2 год. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (в нейтральних умовах) з одержанням сполуки 22' (9,5 мг, 39%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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).

ПРИКЛАД 23

Динатрієва сіль (3aS,9bS)-4,4-дигідрокси-7-метокси-1,3,3a,9b-тетрагідрофуро[3,4-c][1,2] бензоксаборинін-6-карбонової кислоти (сполука 23')



Стадія 1: Синтез сполуки 23B

[0312] Суміш сполуки 23A (15,0 г, 174,8 ммоль, 10,0 екв.), сполуки 1C (5,0 г, 17,5 ммоль, 1,0 екв.), X-Phos (5,0 г, 10,49 ммоль, 0,6 екв.), K_3PO_4 (18,5 г, 87,4 ммоль, 5,0 екв.) і $Pd_2(dba)_3$ (3,2 г, 3,50 ммоль, 0,2 екв.) в ТГФ (150 мл) нагрівали при 75°C протягом 16 год в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 5:1) з одержанням сполуки 23B (1,1 г, 22%).

Стадія 2: Синтез сполуки 23C

[0313] До розчину сполуки 23B (440 мг, 1,5 ммоль, 1,0 екв.) в сухому ТГФ (15 мл) при -78°C по краплях додавали LiHMDS (1,8 мл, 1,8 ммоль, 1,2 екв.). Отриманий розчин перемішували при -78°C протягом 30 хв. До суміші додавали сполуку N-(5-хлор-2-піридил)біс(трифторметансульфонімід) (650 мг, 1,66 ммоль, 1,1 екв.) в сухому ТГФ (5 мл) і перемішували при -78°C протягом 1,5 год. Після завершення реакції суміш вливали у воду та піддавали екстракції етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 1:1) з одержанням сполуки 22C (367 мг, 57%).

Стадія 3: Синтез сполуки 23D

[0314] До розчину сполуки 23C (400 мг, 1,06 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (20 мл) додавали сполуку біс(пінаколато)дибор (323 мг, 1,27 ммоль, 1,2 екв.), $PdCl_2(dppf)$ (26 мг, 0,032 ммоль, 0,03 екв.) і KOAc (312 мг, 3,18 ммоль, 3,0 екв.). Отриману суміш перемішували при 80°C протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду та піддавали екстракції етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА, 1:1) з одержанням сполуки 23D (310 мг, 81%).

Стадія 4: Синтез сполуки 23E

[0315] До розчину сполуки 23D (90 мг, 0,22 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (10 мл) додавали Pd/C (9 мг, 10% мас./мас.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год, після чого фільтрували та фільтрат концентрували з одержанням неочищеної сполуки 23E (90 мг).

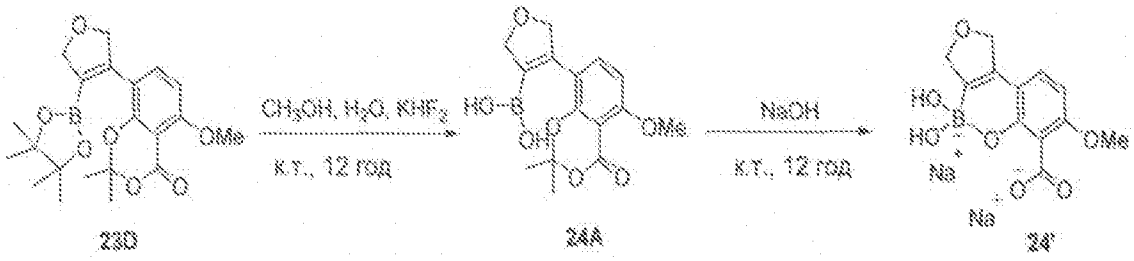
Стадія 5: Синтез сполуки 23'

[0316] До суміші сполуки 23E (90 мг, 0,22 ммоль, 1,0 екв.) в CH_3CN/H_2O (1 мл/1 мл) додавали 3,0 н. NaOH для доведення pH розчину до 9~10. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з

одержанням сполуки 23' (17,1 мг, 29%). РХМС: 265 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,83 (d, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,35 (d, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,01-3,94 (m, 3Н), 3,73 (s, 3Н), 3,61-3,52 (m, 1Н), 3,41-3,28 (m, 1Н), 1,55-1,42 (m, 1Н).

ПРИКЛАД 24

Динатрієва сіль 4,4-дигідрокси-7-метокси-1,3-дигідрофуро[3,4-c][1,2]бензоксаборинін-6-карбонової кислоти (сполука 24')



Стадія 1: Синтез сполуки 24A

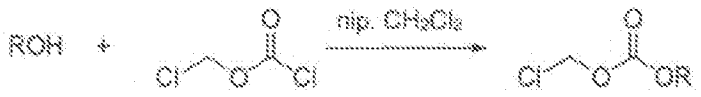
[0317] До розчину сполуки 23D (150 мг, 0,373 ммоль, 1,0 екв.) в CH_3OH/H_2O (1,5 мл/0,3 мл) додавали KHF_2 (203 мг, 2,61 моль, 7,0 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 24A (25 мг, 21%).

Стадія 2: Синтез сполуки 24'

[0318] До суміші сполуки 24A (47 мг, 0,14 ммоль, 1,0 екв.) в CH_3CN/H_2O (1 мл/1 мл) додавали 3,0 н. NaOH для доведення pH зазначеної суміші до 10. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки 24' (20 мг, 52%). РХМС: 263 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 6,69 (d, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,33 (d, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,98-4,92 (m, 2Н), 4,86-4,81 (m, 2Н), 3,75 (s, 3Н).

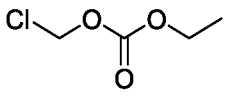
ПРИКЛАД 25

Загальні методики одержання попередників проліків, що являють собою хлорметилкарбонати



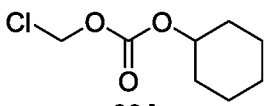
[0319] До розчину, що перемішується, хлорметилхлорформіату (5,0 ммоль) та піридину (5,1 ммоль) у безводному дихлорметані (30 мл) при 0°C (на крижаній лазні) повільно додавали спирт (5,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та реакцію контролювали за допомогою пластини для ТШХ. Після того, як вихідна речовина була повністю витрачена, розчинники видаляли з одержанням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням відповідного хлоридного попередника проліків.

[0320] Наступні попередники проліків синтезували із застосуванням загальної методики, описаної вище.



29A

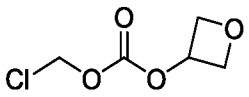
[0321] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,72 (s, 2Н), 4,32 (q, J = 9,0 Гц, 2Н), 1,14 (t, J = 9,0 Гц, 3Н).



30A

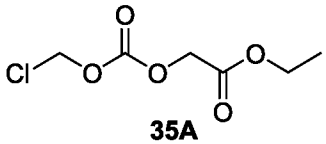
[0322] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,72 (s, 2Н), 4,74-4,62 (m, 1Н), 1,98-1,92 (m, 2Н), 1,81-1,69

(m, 2H), 1,42-1,25 (m, 5H).



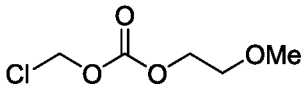
32A

[0323] ^{1}H 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).



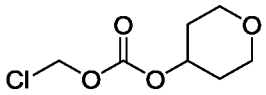
35A

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



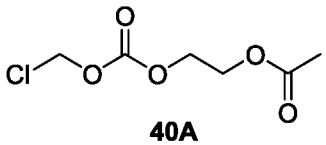
36A

[0325] ^{1}H 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).



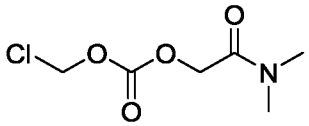
37A

[0326] ^{1}H 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).



40A

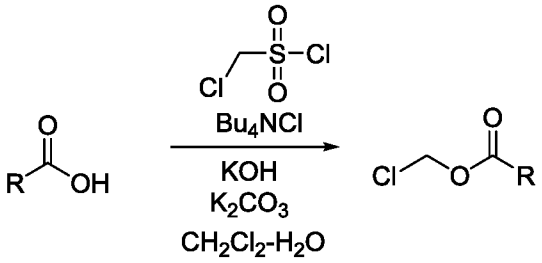
[0327] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,74 (s, 2H), 4,43 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,31 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H).



41A

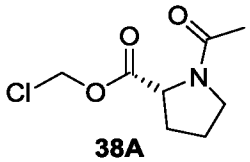
[0328] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,77 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

Загальні методики одержання попередників проліків, що являють собою хлорметилацилокси складні ефіри



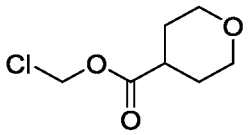
[0329] До розчину, що добре перемішується, кислоти (5,0 ммоль) і гідроксиду калію (5,1 ммоль), тетрабутиламонію гідросульфату (0,5 ммоль) і бікарбонату калію (50 ммоль) у воді (2 мл) та ДХМ (4 мл) додавали хлорметансульфонілхлорид (5,0 ммоль). Суміш контролювали за допомогою пластини для ТШХ. Коли вихідна речовина була повністю витрачена, суміш 3 рази піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Об'єднаний ДХМ розчин сушили над сульфатом натрію. Розчин концентрували та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з елюентом 10% ДХМ в етилацетаті з одержанням зазначеного продукту.

[0330] Наступні попередники проліків синтезували із застосуванням загальної методики, описаної вище.



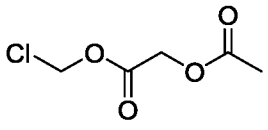
38A

[0331] ^{1}H 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).



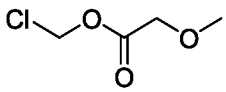
39A

[0332] ^{1}H 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).



42A

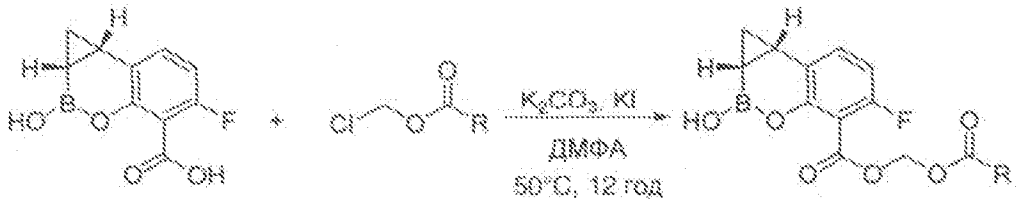
[0333] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).



43A

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

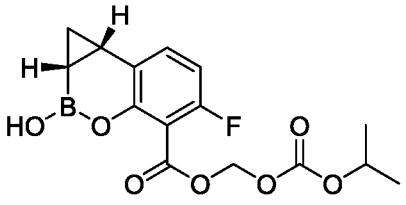
Загальні методики одержання проліків сполуки 13



[0335] Колбу об'ємом 10 мл сушили полум'ям під вакуумом, знову наповнювали азотом й охолоджували до кімнатної температури. У зазначену колбу вносили сполуку 13 (100 мг, 0,45 ммоль, 1 екв.), карбонат калію (186 мг, 1,35 ммоль, 3 екв.) і йодид калію (224 мг, 1,35 ммоль, 3 екв.). Реакційну колбу поміщали у вакуум і знову наповнювали азотом три рази. За допомогою шприца в атмосфері азоту додавали безводний ДМФА (2 мл, 0,25 М), а потім свіжоприготовлений хлорид (0,90 ммоль, 2 екв.). Отриману суміш перемішували при 50°С протягом 12 год в атмосфері, створюваній азотом з балона. Реакцію контролювали за допомогою РХМС і ВЕРХ. Після того, як вихідна речовина була витрачена, суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали ацетонітрил (1 мл) і воду (2 мл), і прозорий розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням бажаного продукту після ліофілізації.

[0336] Наступні проліки синтезували із застосуванням загальної методики, описаної вище.

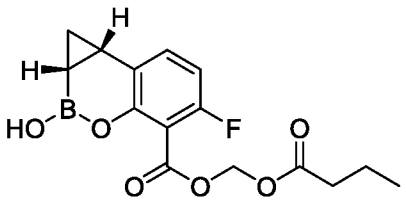
[0337] Ізопропоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 25):



25

РХМС: 676,0 $[2M+1]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (dd, J = 8,4 і 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.

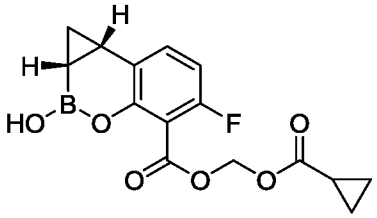
[0338] Бутаноїлоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 26):



26

РХМС: 340,0 $[M+H_2O]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,6.

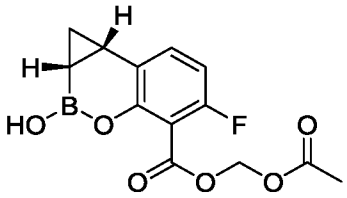
[0339] Циклопропоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 27):



27

РХМС: 338,0 $[M+ H_2O]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,6.

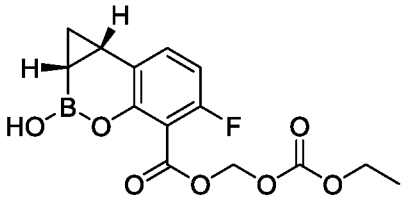
[0340] Ацетоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 28):



28

РХМС: 317,0 $[M+Na]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,4.

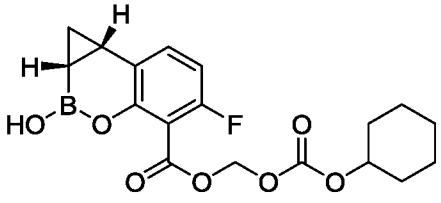
[0341] Етоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 29):



29

РХМС: 646,7 $[2M-H]^-$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,2.

[0342] Циклогексоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 30):

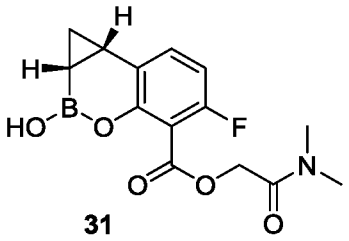


30

РХМС: 754,7 $[2M-H]^-$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (dd, J_1 =15,0 Гц, J_2 = 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,6.

[0343] [2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-

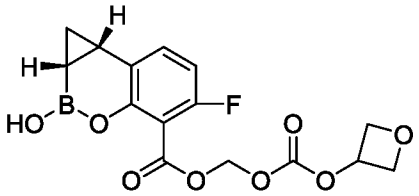
циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 31):



31

РХМС: 308,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (dd, J = 8,4 і 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); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ -117,4.

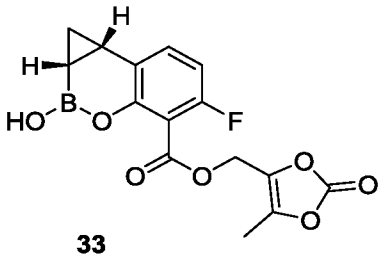
[0344] Оксетан-3-ілоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 32):



32

РХМС: 351,0 $[M-H_2O]^-$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (dd, J_1 =15,0 Гц, J_2 = 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,6.

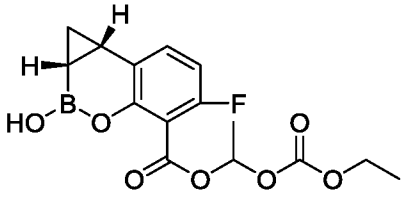
[0345] (5-Метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 33):



33

РХМС: 352,0 $[M+H_2O]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,5.

[0346] 1-Етоксикарбонілоксіетил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 34):

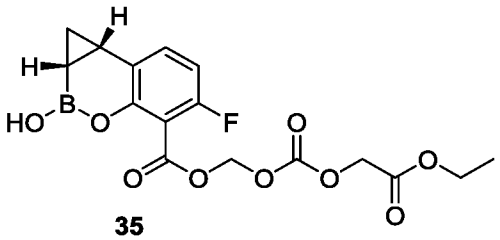


34

РХМС: 356,0 $[M+ H_2O]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,6, -117,8.

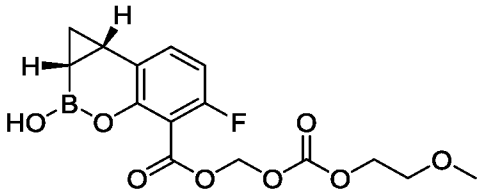
[0347] (2-Етоксі-2-оксоетокси)карбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 35):



35

РХ-МС: 382,8 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (dd, J_1 =6,0, J_2 = 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,8.

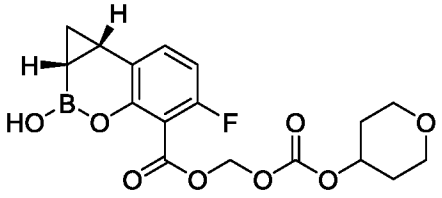
[0348] 2-Метоксіетоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 36):



36

РХМС: 355,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (dd, J_1 =6,0, J_2 = 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -116,6.

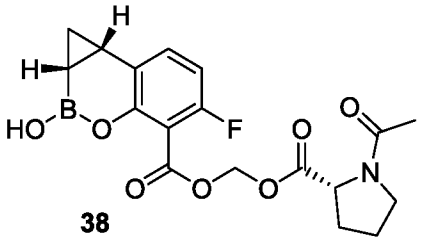
[0349] Тетрагідропіран-4-ілоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 37):



37

РХМС: 759,7 $[2M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (dd, J_1 =15,0 Гц, J_2 = 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,6.

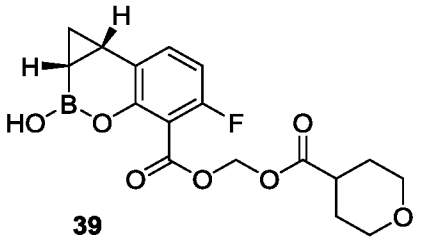
[0350] [(1aR,7bS)-5-Фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2] бензоксаборинін-4-карбоніл]оксиметил-(2R)-1-ацетилпіролідин-2-карбоксилат (сполука 38):



38

РХМС: 392,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -119,3.

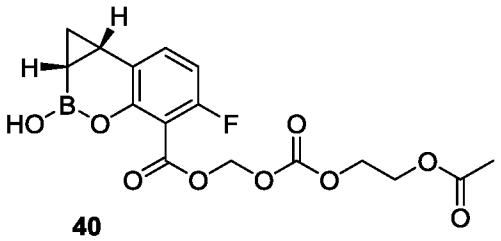
[0351] Тетрагідропіран-4-карбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 39):



39

РХМС: 728,0 $[2M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (dd, J_1 =6,0, J_2 = 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -114,6.

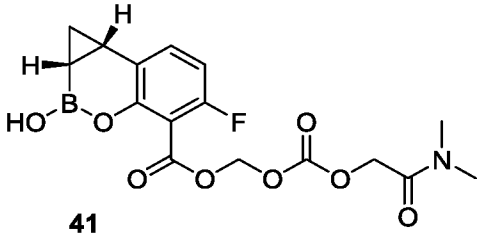
[0352] 2-Ацетоксіетоксикарбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 40):



40

РХМС: 763,90$[2M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -116,9.

[0353] [2-(Диметиламіно)-2-оксоетокси]карбонілоксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 41):

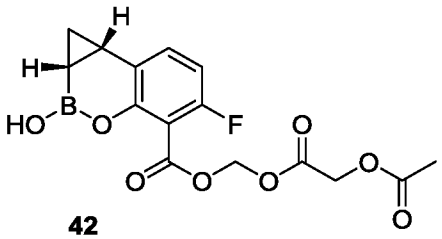


41

РХМС: 399,05 $[M+H_2O]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 (dd, J_1 =6,0, J_2 = 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282

МГц) δ -118,2.

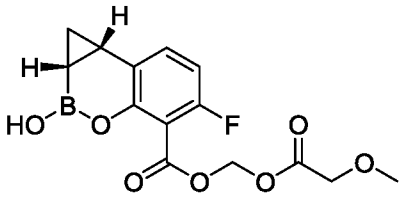
[0354] (2-Ацетоксіацетил)оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 42)



42

РХМС: 703,90 $[2M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -117,8.

[0355] (2-Метоксіацетил)оксиметил-(1aR,7bS)-5-фтор-2-гідрокси-1a,7b-дигідро-1H-циклопропа[c][1,2]бензоксаборинін-4-карбоксилат (сполука 43):



43

РХМС: 647,7 $[2M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 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); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 282 МГц) δ -116,9.

ПРИКЛАД 26. ПОТЕНЦІЮВАННЯ АЗТРЕОНАМУ

[0356] Активність та спектр дії інгібіторів β-лактамаз (BLIs) визначали шляхом оцінки їх потенціюючої активності у відношенні азтреонаму в аналізі потенціювання з титруванням дози із застосуванням штамів різних бактерій, які стійкі до азтреонаму через експресію різних β-лактамаз. Азтреонам являє собою монобактамний антибіотик і гідролізується більшістю бета-лактамаз, які відносяться до класу A або C (але не класу B або D). Ефект потенціювання відзначали як здатність сполук BLI інгібувати ріст у присутності субінгібуючої концентрації азтреонаму. Значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК, MICs) для випробовуваних штамів варіювалися від 64 мкг/мл до >128 мкг/мл. Азтреонам був присутній в середовищі для випробувань в концентрації 4 мкг/мл. Сполуки випробовували в концентраціях не більше 40 мкг/мл. В зазначеному аналізі активність сполук була наведена у вигляді мінімальної концентрації BLI, необхідної для інгібування росту бактерій у присутності 4 мкг/мл азтреонаму ($MPC_{@4}$). В таблиці 2 зведені дані з активності BLI у відношенні потенціювання азтреонаму ($MPC_{@4}$) для різних штамів з надекспресією бета-лактамаз класу A (ESBL і KPC) і класу C. Також представлена МІК азтреонаму для кожного штаму.

Таблиця 2. Активність BLIs у відношенні потенціювання азтреонаму проти штамів, що експресують ферменти класу A та класу C.

Таблиця 2

МІК азтреонаму (мкг/мл)	>128	>128	>128	64	128	>128	64	>128
Сполука	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
Тазобактам	Y	Y	Y	X	X	Z	Z	Y
Клавуланова кислота	X	X	X	X	X	Z	Z	Z

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

ПРИКЛАД 27. ПОТЕНЦІЮВАННЯ ТИГЕМОНАМУ

[0357] Вибрані інгібітори β-лактамаз також випробовували на їхню здатність потенціювати монобактамний антибіотик тигемонам. Ефект потенціювання відзначали як здатність сполук BLI інгібувати ріст у присутності субінгібуючої концентрації тигемонаму. Значення МІК для випробовуваних штамів варіювалися від 16 мкг/мл до >64 мкг/мл. Тигемонам був присутній в середовищі для випробувань в концентрації 4 мкг/мл. Сполуки випробовували в концентраціях не більше 40 мкг/мл. В зазначеному аналізі активність сполук була наведена у вигляді мінімальної концентрації BLI, необхідної для інгібування росту бактерій у присутності 4 мкг/мл азтреонаму ($MPC_{@4}$). В таблиці 3 зведені дані з активності BLI у відношенні потенціювання тигемонаму ($MPC_{@4}$) для різних штамів з надекспресією бета-лактамаз класу A (ESBL) та класу C. Також представлена МІК тигемонама для кожного штаму.

Таблиця 3. Активність BLIs у відношенні потенціювання тигемонаму проти штамів, що експресують ферменти класу A та класу C.

Таблиця 3

МІК тигемонама (мкг/мл)	>64	>64	>64	>64	>64	32	16
Сполука	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 MPC4 ECL1002	TIG MPC4 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
Клавуланова кислота	X	X	X	X	X	Z	Z

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

ПРИКЛАД 28. ПОТЕНЦІЮВАННЯ БІАПЕНЕМУ

[0358] Інгібітори β-лактамаз також випробовували на їхню здатність потенціювати карбапенем біапенем проти штамів, що продукують карбапенемази класу A (KPC) та класу D (OXA-48). Ефект потенціювання відзначали як здатність сполук BLI інгібувати ріст у присутності субінгібуючої концентрації біапенему. МІК біапенему для випробовуваних штамів становила 16-32 мкг/мл. Біапенем був присутній в середовищі для випробувань в концентрації 1 мкг/мл. Сполуки випробовували в концентраціях не більше 40 мкг/мл. В зазначеному аналізі активність сполук була наведена у вигляді мінімальної концентрації BLI, необхідної для інгібування росту бактерій у присутності 1 мкг/мл біапенему ($MPC_{@1}$). В таблиці 4 зведені дані з активності BLI у відношенні потенціювання біапенему ($MPC_{@1}$) для двох штамів з надекспресією карбапенемаз класу A (KPC) та класу D (OXA-48). Також представлена МІК біапенему для кожного штаму.

Таблиця 4. Активність BLIs у відношенні потенціювання біапенему проти штамів, що експресують карбапенемази класу A (KPC) або класу D (OXA-48).

Таблиця 4

МІК біапенему (мкг/мл)	32	16	16	16
Сполука	BPM MPC_1 KP1004 KPC-2	BPM MPC_1 OXA-48 KP1086	BPM MPC_1 KP1081 NDM-1	BPM MPC_1 KP1054 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
Клавуланова 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

ПРИКЛАД 29. ПОТЕНЦІЮВАННЯ МЕРОПЕНЕМУ

[0359] Інгібітори β-лактамаз також випробовували на їхню здатність потенціювати карбапенем меропенем проти штамів Acinetobacter baumannii, що продукують карбапенемази класу D (OXA-23 й OXA-72). Ефект потенціювання відзначали як здатність сполук BLI інгібувати ріст у присутності субінгібуючої концентрації меропенему. МІК меропенему для випробовуваних штамів становила від 32 до >64 мкг/мл. Меропенем був присутній в середовищі для випробувань в концентрації 8 мкг/мл. Сполуки випробовували в концентраціях не більше 20 мкг/мл. В зазначеному аналізі активність сполук була наведена у вигляді мінімальної концентрації BLI, необхідної для інгібування росту бактерій у присутності 8 мкг/мл меропенему ($MPC_{@8}$). В таблиці 5 зведені дані з активності BLI у відношенні потенціювання меропенему ($MPC_{@8}$) для двох штамів з надекспресією карбапенемаз OXA-72 й OXA-23. Також представлена МІК меропенему для кожного штаму.

Таблиця 5. Активність BLIs у відношенні потенціювання меропенему проти штамів Acinetobacter baumannii, що експресують карбапенемази класу D

Таблиця 5

МІК меропенему (мкг/мл)	>64	32
Сполука	MPM MPC_8 AB1053 OXA-72	MPM MPC_8 AB1054 OXA-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
9	Y	Z
10	Y	X
11	X	X
12	X	Y
13	X	X
14	Z	X
15	Z	X
16	Y	X
17	Y	X
18	Z	X
19	Y	X
20	Z	Y
21	Z	X
22	X	X
23	Z	X
24	Y	Y
Тазобактам	н/в	н/в
Клавуланова кислота	н/в	н/в

X = $MPC_{@1} \leq 5$ мкг/мл
Y = 5 мкг/мл < $MPC_{@1} \leq 20$ мкг/мл
Z = $MPC_{@1} > 20$ мкг/мл
н/в = не визначено

ПРИКЛАД 30. ІНГІБУЮЧА АКТИВНІСТЬ

[0360] Значення K_i для інгібування очищених ферментів класу A, C і D визначали спектрофотометрично із застосуванням нітроцефіну в якості субстрату-репортера. Очищені ферменти змішували з інгібіторами в різних концентраціях у реакційному буфері та витримували протягом 10 хв при кімнатній температурі. Додавали нітроцефін і реєстрували профілі розщеплення субстрату при 490 нм кожні 10 сек протягом 10 хв. Результати зазначених експериментів представлені в таблиці 6. Зазначені експерименти підтвердили, що описані сполуки є інгібіторами з широким спектром активності у відношенні різних β-лактамаз.

Таблиця 6. Активність BLIs (Ki, мкм) у відношенні інгібування розщеплення нітроцефіну очищеними ферментами класу A, C і D

Таблиця 6

Сполука	Ki (CTX-M-14, NCF), мкМ	Ki (SHV-12, NCF), мкМ	Ki (TEM-10, NCF), мкМ	Ki (KPC-2, NCF), мкМ	Ki (P99, NCF), мкМ	Ki (Pa-ampc, NCF), мкМ	Ki (OXA-48, NCF), мкМ	Ki (OXA-23, NCF), мкМ	Ki (VIM-1, NCF), мкМ
1	X	н/в	X	X	X	X	X	X	X
2	X	н/в	X	X	X	X	X	X	Y
3	X	н/в	X	X	X	X	X	X	X
4	X	н/в	X	X	X	X	X	X	Y
5	X	н/в	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	н/в	X	X	X	X	X	X	Y
9	н/в	н/в	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	н/в	X	X	X	X	X	X	Z
15	X	н/в	X	X	X	X	X	X	Z
16	X	н/в	X	X	X	X	X	X	X
17	X	н/в	X	X	X	X	X	X	X
18	X	н/в	X	X	Y	Y	X	Y	Y
19	X	н/в	X	X	X	X	X	X	X
20	X	н/в	X	Y	Z	Z	X	Y	Z
21	X	н/в	X	Y	Y	Z	X	X	Y
22	X	н/в	X	X	X	X	X	Z	X
23	X	н/в	X	X	X	Y	X	X	Y
24	X	н/в	X	X	X	X	X	X	Z
Тазобактам	X	X	X	Z	Z	Y	Y	Y	Z
Клавуланова кислота	X	X	X	Z	Z	Z	Z	Z	Z

X = K_i ≤ 0,1 мкМ
Y = 0,1 мкМ < K_i ≤ 1 мкМ
Z = K_i > 1 мкМ
н/в = не визначено

[0361] Значення K_i для інгібування очищених ферментів класу B NDM-1 й IMP-1 визначали спектрофотометрично із застосуванням іміпенему в якості субстрату-репортера. Очищені ферменти змішували з інгібіторами в різних концентраціях у реакційному буфері та витримували протягом 10 хв при кімнатній температурі. Додавали іміпенем і реєстрували профілі розщеплення субстрату при 294 нм кожні 30 секунд протягом 30 хвилин при 37°C. Результати зазначених експериментів представлені в таблиці 7. Зазначені експерименти додатково підтвердили, що описані сполуки мають здатність інгібувати карбапенемазну активність метало-бета-лактамаз.

Таблиця 7. Активність BLIs (Ki, мкм) у відношенні інгібування розщеплення іміпенему очищеними ферментами класу B NDM-1 й IMP-1

Таблиця 7

Сполука	Ki (NDM-1, IMI), мкМ	Ki (IMP-1, IMI), мкМ
1	X	X
2	Y	Z
3	X	X
4	Y	Z
5	Y	Z
6	Z	Z
7	X	X
8	н/в	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/в
21	Y	н/в
22	X	X
23	X	Z
24	Y	Z
Тазобактам	Z	Z
Клавуланова кислота	Z	Z

X = $K_i \leq 0{,}1$ мкМ
Y = $0{,}1$ мкМ < $K_i \leq 1$ мкМ
Z = $K_i > 1$ мкМ

ПРИКЛАД 31. MEXAB-OPRM-ЗАЛЕЖНИЙ ЕФЛЮКС BLIs

[0362] Також оцінювали ефлюкс BLIs з Pseudomonas aeruginosa за допомогою ефлюксного насоса MexAB-OprM. Плазміду, що експресує ген, який кодує KPC-2, вводили в два штами P. aeruginosa, PAM1032 і PAM1154, у яких надекспресувалися або був відсутній MexAB-OprM, відповідно. Внаслідок експресії KPC-2 обидва штами ставали стійкими до біапенему. Біапенем не підданий ефлюксу в P. aeruginosa, й обидва штами мали однакову МІК біапенему, що становила 32 мкг/мл. Визначали активність BLIs у відношенні потенціювання біапенему у випадку зазначених штамів. Активність визначали як здатність BLI знижувати МІК біапенему в 64 рази, з 32 мкг/мл до 0,5 мкг/мл, або MPC_{64}. Визначали відношення значень MPC_{64} для кожного BLI у випадку PAM1032/KPC-2 (у високому ступені здатного до ефлюксу) і PAM1154/KPC-2 (нездатного до ефлюксу) для одержання показника ефлюкса (ПЕ), представленого в таблиці 8.

Таблиця 8. MexAB-OprM-залежний ефлюкс BLIs із P. Aeruginosa

Таблиця 8

Сполука	PAM1032/ KPC-2	PAM1154/ KPC-2	
	Біапенем MPC64	Біапенем MPC64	ПЕ
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/в	н/в	н/в
7	н/в	н/в	н/в
8	2,5	2,5	1
9	>10	1,25	>8
10	н/в	н/в	н/в
11	н/в	н/в	н/в
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/в	н/в	н/в

н/в = не визначено

[0363] Зазначені експерименти продемонстрували, що на описані сполуки ефлюксний насос MexAB-OprM діє, виводячи їх з P. aeruginosa, в різному ступені, і що ефлюкс, опосередкований MexAB-OprM, можна було подолати.

ПРИКЛАД 32: СТАБІЛЬНІСТЬ ПРОЛІКІВ СПОЛУКИ 13 В СИРОВАТЦІ ЛЮДИНИ

[0364] Швидкість гідролізу для декількох проліків сполуки 13 оцінювали in vitro шляхом вимірювання їх стабільності в сироватці людини та мікросомах печінки людини.

[0365] Всі експерименти зі стабільності в сироватці проводили шляхом аліквотування 10 мкл випробовуваної сполуки в концентрації 500 мкг/мл (10-кратна кінцева концентрація) в суміші 95:5 об./об. вода:ацетонітрил у пробірки Eppendorf об'ємом 1,5 мл. Для кожної пробірки призначали конкретний момент часу: 0, 5, 10 або 30 хвилин. Потім пробірки нагрівали до 37°C на водяній лазні разом із сироваткою людини (Bioreclamations) в окремій пробірці. Активність сироваткової естерази для кожної застосовуваної партії сироватки встановлювали шляхом аналізу не родинних складному ефіру проліків в якості контролю. Для запуску реакції у пробірки для всіх моментів часу додавали 90 мкл сироватки із застосуванням піпетки для багаторазового дозування з доведенням тим самим кінцевої концентрації випробовуваної сполуки до 50 мкг/мл і кінцевої концентрації ацетонітрилу до 0,5% об./об. В кожний момент часу реакцію зупиняли та сироваткові білки осаджували шляхом додавання рівного об'єму холодного ацетонітрилу, що містив 25 мкг/мл диклофенаку в якості внутрішнього стандарту. Суміш струшували, після чого центрифугували протягом 5 хвилин при 15000 об/хв. Потім 50 мкл надосадової рідини поєднували з 100 мкл води у віалі для ВЕРХ з жовтого скла, що містила скляну вставку, і 10,0 мкл зазначеної суміші вводили в систему ВЕРХ.

[0366] Аналіз зразків для експериментів зі стабільності в сироватці проводили із застосуванням бінарного насоса для ВЕРХ Agilent 1100, забезпеченого діодно-матричним детектором, установленим для контролю поглинання при 286 нм (ширина смуги 8 нм). Поділу досягали на колонці Waters XBridge BEH Shield 2,1x50 мм із частинками 5 мкм і захисній колонці

Phenomenex Gemini із застосуванням швидкості потоку 400 мкл/хв із 0,1% розчином трифтороцтової кислоти у воді для рухомої фази А і 0,1% розчином трифтороцтової кислоти в метанолі для рухомої фази В. Початкові умови являли собою 80% рухомої фази А, 20% рухомої фази В із градієнтом 6% у хвилину до 80% В через 10 хвилин з наступним повторним врівноважуванням при початкових умовах. Зразки аналізували разом з відповідними холостими пробами для забезпечення специфічності.

[0367] Хроматограми перевіряли на появу активного лікарського засобу (сполуки 13), щоб переконатися, що випробовувана сполука перетворювалася в активну. Швидкість активації визначали шляхом контролю концентрації випробовуваної сполуки в такий спосіб. Площу піка для аналізованої сполуки ділили на площу піка для внутрішнього стандарту з одержанням відношення площ. Відношення площ для кожного моменту часу ділили на відношення площ для моменту часу 0 з одержанням відсотка, що залишився в кожний момент часу. Наносили на графік значення натурального логарифма відсотка, що залишився залежно від часу в Microsoft Excel і проводили через них пряму, отриману методом лінійної регресії. Період напіввиведення для кожної випробовуваної сполуки оцінювали шляхом розподілу натурального логарифма 2 на тангенс кута нахилу прямої, отриманої методом лінійної регресії. Відсоток, що залишився, для кожної випробовуваної сполуки й обчислений період напіввиведення представлені в таблиці 9 нижче.

Таблиця 9. Швидкість активації проліків сполуки 13 в сироватці людини при концентрації проліків 50,0 мкг/мл

Таблиця 9

№ сполуки	% від вихідного відношення площ при t=0 хв	% від вихідного відношення площ при t=5 хв	% від вихідного відношення площ при t=10 хв	% від вихідного відношення площ при t=30 хв	Розрахунковий період напіввиведення (хвилини) (округлений до найближчого цілого значення)
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

ПРИКЛАД 33: СТАБІЛЬНІСТЬ ПРОЛІКІВ СПОЛУКИ 13 В МІКРОСОМАХ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ (HLM)

[0368] Всі експерименти зі стабільності в мікросомах проводили шляхом розведення випробовуваної сполуки до 2,00 мкМ (2-кратна кінцева концентрація) у 50 мМ pH 7,4 калій-фосфатному буфері, що містив 3,3 мМ $MgCl_2$. Потім 50 мкл зазначеного розчину розділяли на аліквоти у пробірки Eppendorf об'ємом 1,5 мл, по дві на кожний момент часу для чотирьох конкретних моментів часу: 0, 5, 10 і 30 хвилин. Тим часом розчин мікросом печінки людини (XenoTech, LLC) в концентрації 20,0 мг/мл розбавляли до 1,00 мг/мл (2-кратна кінцева концентрація). Активність естерази для кожної застосовуваної партії мікросом установлювали шляхом аналізу не родинних складному ефіру проліків в якості контролю. Потім обидві пробірки Eppendorf для кожного моменту часу та розведені мікросоми печінки нагрівали до 37°C на водяній лазні. Не додавали ніяких кофакторів (наприклад, NADPH), щоб гарантувати протікання тільки гідролітичних реакцій, а не реакцій, опосередкованих іншими кофактор-залежними ферментами (наприклад, ферментами CYP450).

[0369] Для запуску реакції у пробірки для всіх моментів часу додавали 50 мкл розведених мікросом печінки людини із застосуванням піпетки для багаторазового дозування з доведенням тим самим кінцевої концентрації випробовуваної сполуки до 1,00 мкМ і кінцевої концентрації мікросом печінки людини до 0,500 мг/мл. В кожний момент часу реакцію зупиняли та білки осаджували шляхом додавання 200 мкл суміші 10:45:45 об./об./об. вода:метанол:ацетонітрил, що містила не родинні складному ефіру проліки в концентрації 250 нг/мл в якості внутрішнього стандарту. Отриману суміш струшували та центрифугували протягом 5 хвилин при 15000 об/хв, після чого 100 мкл надосадової рідини переносили в 96-ямковий планшет і поєднували з 500 мкл води в рамках підготовки до аналізу на РХМС.

[0370] Аналіз зразків для експериментів зі стабільності в мікросомах проводили із застосуванням введення 20,0 мкл в автодозатор LEAP PAL з бінарним насосом для ВЕРХ

Agilent 1100, з'єднаним з мас-спектрометром AB Sciex 3200 QTrap. Поділу досягали на колонці Waters XBridge BEH Shield 2,1x50 мм із частинками 5 мкм і захисній колонці Phenomenex Gemini із застосуванням швидкості потоку 400 мкл/хв із 0,1% розчином мурашиної кислоти у воді для рухомої фази A і 0,1% розчином мурашиної кислоти в ацетонітрилі для рухомої фази B. Градієнт регулювали в міру необхідності з одержанням бажаного дозволу та часу прогону. Детектування проводили у позитивному режимі; параметри джерела та критерії вибору батьківських-дочірніх іонів вибирали в міру необхідності для кожної сполуки, щоб досягти відповідної межі детектування та відношення сигнал/шум. Зразки аналізували разом з відповідними холостими пробами для забезпечення специфічності.

[0371] Швидкість гідролізу для кожних проліків визначали шляхом контролю концентрації випробовуваної сполуки в такий спосіб. Площу піка для аналізованої сполуки ділили на площу піка для внутрішнього стандарту з одержанням відношення площ. Відношення площ для кожної з двох повторностей в кожний момент часу ділили на відношення площ для моменту часу 0 з одержанням відсотка, що залишився в кожний момент часу. Наносили на графік значення натурального логарифма відсотка, що залишився залежно від часу для всіх повторностей в Microsoft Excel і проводили через них пряму, отриману методом лінійної регресії. Період напіввиведення для кожної випробовуваної сполуки оцінювали шляхом розподілу натурального логарифма 2 на тангенс кута нахилу прямої, отриманої методом лінійної регресії. Відсоток, що залишився, для кожної випробовуваної сполуки й обчислений період напіввиведення представлені в таблиці 10 нижче.

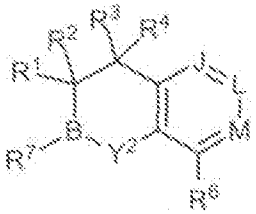
Таблиця 10. Швидкість активації проліків сполуки 13 в 0,500 мг/мл мікросом печінки людини при концентрації проліків 1,00 мкМ

Таблиця 10

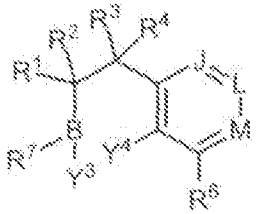
№ сполуки	Середній % від вихідного відношення площ при t=0 хв	Середній % від вихідного відношення площ при t=5 хв	Середній % від вихідного відношення площ при t=10 хв	Середній % від вихідного відношення площ при t=30 хв	Розрахунковий період напіввиведення (хвилини) (округлений до найближчого цілого значення)
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

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має структуру формули Ic або IIc, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій



, Ic



, IIc

R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце або кільцеву систему, вибрану з групи, що складається з C_{3-7}циклоалкілу та 3-10-членного гетероциклілу, кожний з яких незаміщений або заміщений одним або більше R^5, і

кожний з R^1 і R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}галогеналкілу, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкокси, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}галогеналкокси, незаміщеного або заміщеного (C_{1-6}алкоксі)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{2-10}алкенілу, незаміщеного або заміщеного C_{2-10}алкінілу, незаміщеного або заміщеного C_{3-7}карбоциклілу, незаміщеного або заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного C_{6-10}арилу, незаміщеного або заміщеного 5-10-членного гетероарилу, незаміщеного або заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або

заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, незаміщеного або заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$; або

R^5 являє собою $-Y^5-(CH_2)_t-G$;

t являє собою ціле число, що становить 0 або 1;

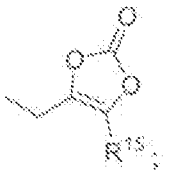
G вибраний з групи, що складається з H, аміно, галогену, ціано, гідрокси, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}галогеналкілу, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкокси, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}галогеналкокси, незаміщеного або заміщеного (C_{1-6}алкоксі)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{2-10}алкенілу, незаміщеного або заміщеного C_{2-10}алкінілу, незаміщеного або заміщеного C_{3-7}карбоциклілу, незаміщеного або заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного C_{6-10}арилу, незаміщеного або заміщеного 5-10-членного гетероарилу, незаміщеного або заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, незаміщеного або заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, $-SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$;

кожний J, L, M незалежно являють собою CR^{12} або N (азот);

R^6 вибраний з групи, що складається з -C(O)OR й ізостеру карбонової кислоти;

R вибраний з групи, що складається з H, C_{1-9}алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоциклілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членного гетероциклілу), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$алкоксіалкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоциклілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членного гетероциклілу), $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$алкоксіалкілу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арилу, $-CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$алкілу,

$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$алкілу,



$-CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$алкілу та

R^7 вибраний з групи, що складається з -OH і незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкокси;

кожний R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з групи, що складається з H, незаміщеного або заміщеного C_{1-4}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{3-7}карбоциклілу, незаміщеного або заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного C_{6-10}арилу та незаміщеного або заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

R^{12} вибраний з групи, що складається з водню, аміно, галогену, ціано, гідрокси, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}галогеналкілу, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкокси, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}галогеналкокси, незаміщеного або заміщеного (C_{1-6}алкоксі)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{2-10}алкенілу, незаміщеного або заміщеного C_{2-10}алкінілу, незаміщеного або заміщеного C_{3-7}карбоциклілу, незаміщеного або заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного C_{6-10}арилу, незаміщеного або заміщеного 5-10-членного гетероарилу, незаміщеного або заміщеного (C_{3-7}карбоцикліл)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного (3-10-членного гетероцикліл)C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкілу, (C_{6-10}арил)C_{1-6}алкокси, незаміщеного або заміщеного (5-10-членного гетероарил)C_{1-6}алкілу, ацилу, C-карбокси, O-карбокси, C-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, сульфгідрилу, $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-C(=NR^e)R^c$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^fCR^c(=NR^e)$, $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$, $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ і $-(CH_2)_p-Y^6-(CH_2)_qK$;

кожний з R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з групи, що складається з H, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{3-7}карбоциклілу, незаміщеного або заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного C_{6-10}арилу та незаміщеного або заміщеного 5-10-членного гетероарилу;

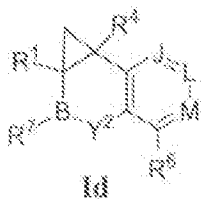
R^{15} являє собою незаміщений або заміщений C_{1-6}алкіл;

Y^2 являє собою -O- або-S-;

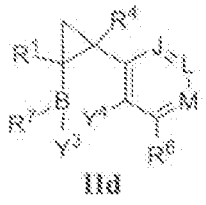
Y^3 являє собою -OH або -SH;
Y^4 вибраний з групи, що складається з -OH і незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкокси;
Y^5 відсутній;
Y^6 вибраний з групи, що складається з -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -O-, $-CR^fR^g$- і $-NR^f$-;
K вибраний з групи, що складається з C-амідо; N-амідо; S-сульфонамідо; N-сульфонамідо; $-NR^fC(O)NR^fR^g$; $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$; $-C(=NR^e)R^c$; $-C(=NR^e)NR^fR^g$; $-NR^fCR^c(=NR^e)$; $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$; C_{1-4}алкілу, незаміщеного або заміщеного 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; C_{6-10}арилу, незаміщеного або заміщеного 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, C_{1-4}алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; C_{3-7}карбоциклілу, незаміщеного або заміщеного 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, C_{1-4}алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; 5-10-членного гетероарилу, незаміщеного або заміщеного 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, C_{1-4}алкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо; і 3-10-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, C_{1-4}лкокси, аміно, галогену, C-амідо та N-амідо;
кожний з R^c, R^d, R^e, R^f і R^g незалежно вибрані з групи, що складається з H, галогену, незаміщеного або заміщеного C_{1-4}алкілу, незаміщеного або заміщеного C_{3-7}карбоциклілу, незаміщеного або заміщеного 3-10-членного гетероциклілу, незаміщеного або заміщеного C_{6-10}арилу та незаміщеного або заміщеного 5-10-членного гетероарилу; та
кожний p і q незалежно становлять 0 або 1.

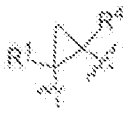
2. Сполука за п. 1, в якій R^2 і R^3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_{3-7}циклоалкіл, що незаміщений або заміщений одним або більше R^5.

3. Сполука за п. 2, що має структуру формули Id або IId, або її фармацевтично прийнятна сіль:


Id

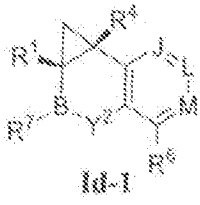
або

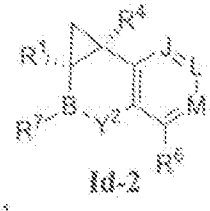

IId

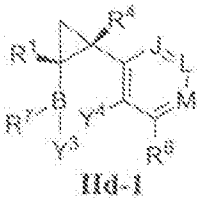


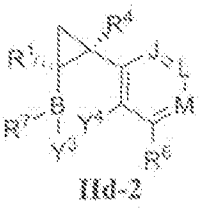
в якій циклопропільний фрагмент незаміщений або заміщений одним або більше R^5.

4. Сполука за п. 3, що має структуру формули Id-1, Id-2, IId-1 або IId-2, або її фармацевтично прийнятна сіль:


Id-1

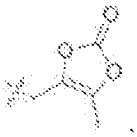

Id-2


IId-1


IId-2

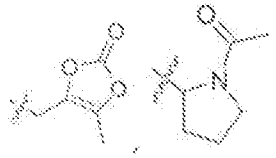
або

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, в якій кожний J, L і M являють собою CR^{12}.
6. Сполука за п. 5, в якій кожний R^{12} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-6}алкокси або C_{1-6}галогеналкокси.
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, в якій щонайменше один із J, L і M являє собою N.
8. Сполука за п. 7, в якій M являє собою N.
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, в якій R^1 являє собою водень або C_{1-6}гідроксіалкіл.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, в якій R^4 являє собою водень.
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, в якій R^6 являє собою -C(O)OR.
12. Сполука за п. 11, в якій R являє собою H.
13. Сполука за п. 11, в якій R являє собою C_{1-9}алкіл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{1-9}$алкіл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{1-9}$алкіл, $-CR^{10}R^{11}OC(O)C_{6-10}$арил, $-CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{6-10}$арил або

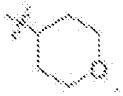


14. Сполука за п. 11, в якій R являє собою -$CR^{10}R^{11}OC(O)C_{3-7}$карбоцикліл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)$(3-7-членний гетероцикліл) або $CR^{10}R^{11}OC(O)C_{2-8}$алкоксіалкіл.

15. Сполука за п. 14, в якій 3-7-членний гетероцикліл R являє собою

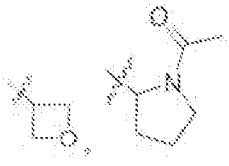


або

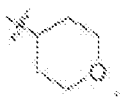


16. Сполука за п. 11, в якій R являє собою -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{3-7}$карбоцикліл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O$(3-7-членний гетероцикліл) або -$CR^{10}R^{11}OC(O)OC_{2-8}$алкоксіалкіл.

17. Сполука за п. 16, в якій 3-7-членний гетероцикліл R являє собою



або



18. Сполука за п. 11, в якій R являє собою -$CR^{10}R^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$.

19. Сполука за п. 11, в якій R являє собою -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{13}R^{14}$, -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{2-3}OC(O)C_{1-4}$алкіл, -$CR^{10}R^{11}OC(O)(CH_2)_{1-3}OC(O)C_{1-4}$алкіл або -$CR^{10}R^{11}OC(O)O(CH_2)_{1-3}C(O)OC_{1-4}$алкіл.

20. Сполука за будь-яким із пп. 13-19, в якій щонайменше один із R^{10} і R^{11} являє собою H.

21. Сполука за будь-яким із пп. 13-20, в якій обидва R^{10} і R^{11} являють собою H.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21, в якій R^7 являє собою -OH.

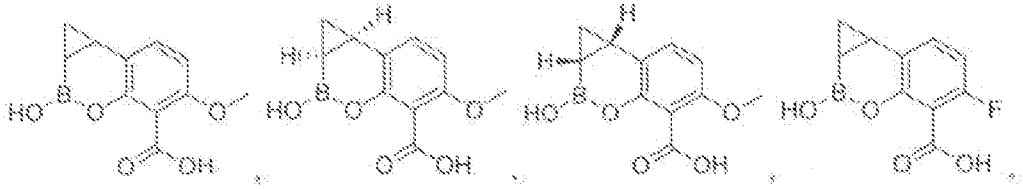
23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22, в якій Y^2 являє собою -O-.

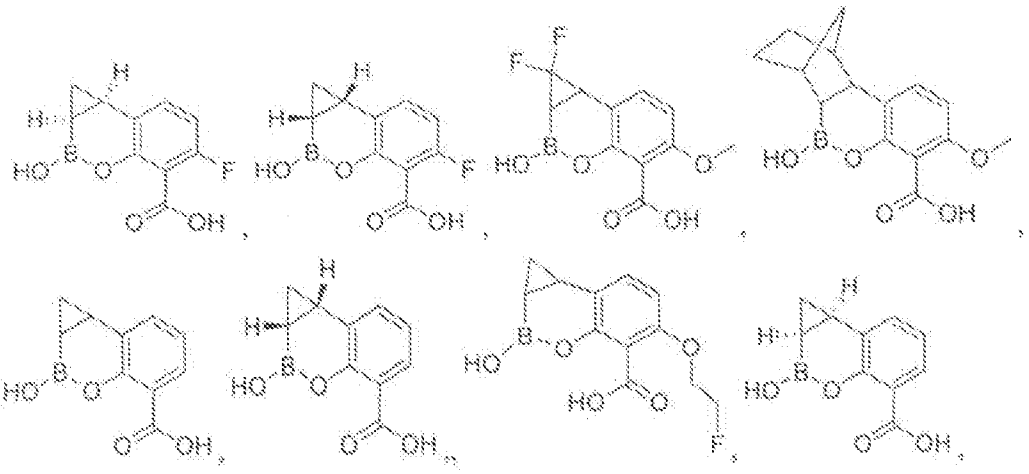
24. Сполука за будь-яким із пп. 1-22, в якій Y^3 являє собою -OH.

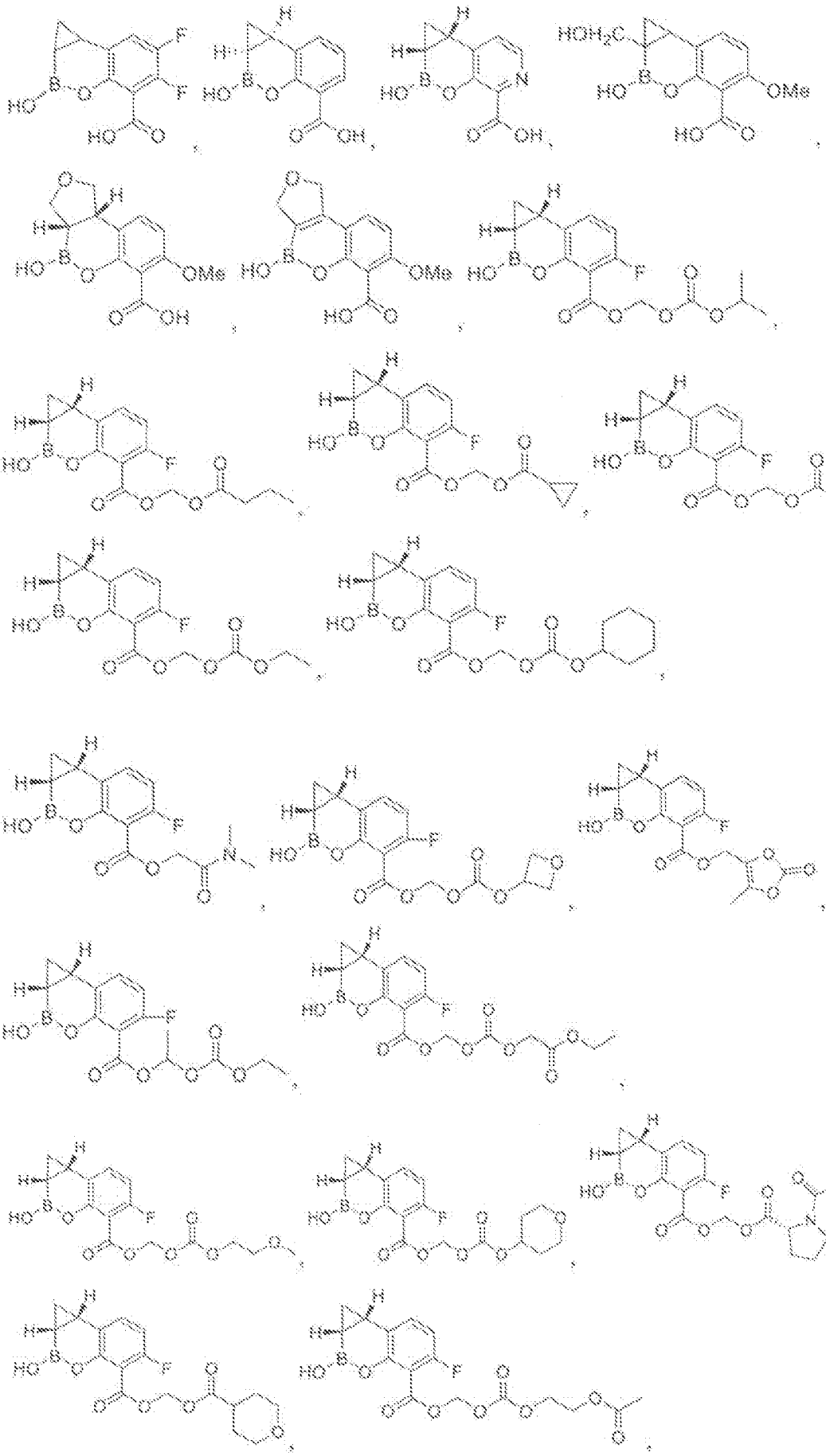
25. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 і 24, в якій Y^4 являє собою -OH.

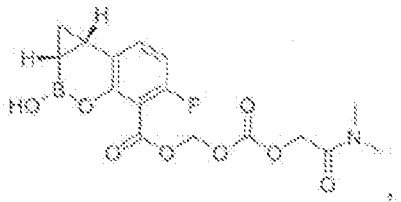
26. Сполука за будь-яким із пп. 1-25, в якій t дорівнює 0, і R^5 вибраний з групи, що складається з аміно, галогену, ціано, гідрокси, незаміщеного або заміщеного C_{1-6}алкокси, ацилу, С-карбокси, С-амідо, N-амідо, N-сульфонамідо, -SR^c, -$C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$, -$C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$, -$NR^fC(O)NR^fR^g$, -$NR^fS(O)_2NR^fR^g$, -$C(=NR^e)R^c$, -$C(=NR^e)NR^fR^g$, -$NR^fCR^c(=NR^e)$, -$NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$, -$S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ і -$NR^fS(O)_2NR^fOR^d$.

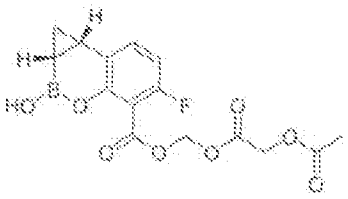
27. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з

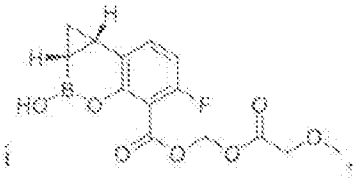




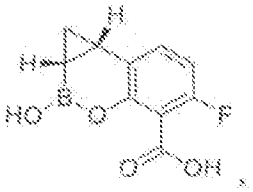








або її фармацевтично прийнятні солі.



28. Сполука, що має структуру

або її фармацевтично прийнятна сіль.

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-28, в якій зазначена фармацевтично прийнятна сіль являє собою сіль лужного металу або сіль амонію.

30. Сполука за п. 29, в якій зазначена фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль.

31. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

32. Фармацевтична композиція за п. 31, яка додатково містить додатковий лікарський засіб.

33. Фармацевтична композиція за п. 32, в якій зазначений додатковий лікарський засіб являє собою β-лактамний антибактеріальний агент.

34. Фармацевтична композиція за п. 33, в якій зазначений β-лактамний антибактеріальний агент вибраний з групи, що складається з Амоксициліну, Ампіциліну (Півампіциліну, Гетациліну, Бакампіциліну, Метампіциліну, Талампіциліну), Епіциліну, Карбеніциліну (Кариндациліну), Тикарциліну, Темоциліну, Азлоциліну, Піперациліну, Мезлоциліну, Мецилінаму (Півмецилінаму), Сулбеніциліну, Бензилпеніциліну (G), Клометоциліну, Бензатину бензилпеніциліну, Прокаїну бензилпеніциліну, Азидоциліну, Пенамециліну, Феноксиметилпеніциліну (V), Пропіциліну, Бензатину феноксиметилпеніциліну, Фенетициліну, Клоксациліну (Диклоксациліну, Флуклоксациліну), Оксациліну, Метициліну, Нафциліну, Фаропенему, Томопенему, Разупенему, Цефазоліну, Цефацетрилу, Цефадроксилу, Цефалексину, Цефалогліцину, Цефалоніуму, Цефалоридину, Цефалотину, Цефапірину, Цефатризину, Цефаседону, Цефазафлури, Цефрадину, Цефроксадину, Цефтезолу, Цефаклори, Цефамандолу, Цефміноксу, Цефоніциду, Цефораніду, Цефотіаму, Цефпрозилу, Цефбуперазону, Цефуроксиму, Цефузонаму, Цефокситину, Цефотетану, Цефметазолу, Лоракарбефи, Цефіксиму, Цефтриаксону, Цефкапену, Цефдалоксиму, Цефдініри, Цефдиторену, Цефетамету, Цефменоксиму, Цефодизиму, Цефоперазону, Цефотаксиму, Цефпімізолу, Цефпіраміди, Цефподоксиму, Цефсулодину, Цефтераму, Цефтибутену, Цефтіолену, Цефтизоксиму, Фломоксефи, Латамоксефи, Цефепіму, Цефозопрану, Цефпірому, Цефхіному, Цефтобіпролу, Цефтароліну, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME 1036, Цефтіофури, Цефхіному, Цефовецину, RWJ-442831, RWJ-333441 і RWJ-333442.

35. Фармацевтична композиція за п. 33 або 34, в якій зазначений β-лактамний антибактеріальний агент являє собою Меропенем або його фармацевтично прийнятну сіль.

36. Фармацевтична композиція за п. 33 або 34, в якій зазначений β-лактамний антибактеріальний агент являє собою Цефтибутен або його фармацевтично прийнятну сіль.

37. Спосіб лікування бактеріальної інфекції в суб'єкта, що має потребу в цьому, який включає введення сполуки за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

38. Спосіб за п. 37, який додатково включає введення зазначеному суб'єкту додаткового лікарського засобу.

39. Спосіб за п. 38, у якому зазначений додатковий лікарський засіб являє собою β-лактамний антибактеріальний агент.

40. Спосіб за п. 39, у якому зазначений β-лактамний антибактеріальний агент вибраний з групи, що складається з Амоксициліну, Ампіциліну (Півампіциліну, Гетациліну, Бакампіциліну, Метампіциліну, Талампіциліну), Епіциліну, Карбеніциліну (Кариндациліну), Тикарциліну, Темоциліну, Азлоциліну, Піперациліну, Мезлоциліну, Мецилінаму (Півмецилінаму), Сулбеніциліну, Бензилпеніциліну (G), Клометоциліну, Бензатин бензилпеніциліну, Прокаїну бензилпеніциліну, Азидоциліну, Пенамециліну, Феноксиметилпеніциліну (V), Пропіциліну, Бензатину феноксиметилпеніциліну, Фенетициліну, Клоксациліну (Диклоксациліну, Флуклоксациліну), Оксациліну, Метициліну, Нафциліну, Фаропенему, Томопенему, Разупенему, Цефазоліну, Цефацетрилу, Цефадроксилу, Цефалексину, Цефалогліцину, Цефалоніуму, Цефалоридину, Цефалотину, Цефапірину, Цефатризину, Цефаседону, Цефазафлури, Цефрадину, Цефроксадину, Цефтезолу, Цефаклори, Цефамандолу, Цефміноксу, Цефоніциду, Цефораніду, Цефотіаму, Цефпрозилу, Цефбуперазону, Цефуроксиму, Цефузонаму, Цефокситину, Цефотетану, Цефметазолу, Лоракарбефи, Цефіксиму, Цефтриаксону, Цефкапену, Цефдалоксиму, Цефдиніри, Цефдиторену, Цефетамету, Цефменоксиму, Цефодизиму, Цефоперазону, Цефотаксиму, Цефпімізолу, Цефпіраміди, Цефподоксиму, Цефсулодину, Цефтераму, Цефтибутену, Цефтіолену, Цефтизоксиму, Фломоксефи, Латамоксефи, Цефепіму, Цефозопрану, Цефпірому, Цефхіному, Цефтобіпролу, Цефтароліну, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, Цефтіофури, Цефхіному, Цефовецину, RWJ-442831, RWJ-333441 і RWJ-333442.

41. Спосіб за п. 40, у якому зазначений β-лактамний антибактеріальний агент являє собою Меропенем або його фармацевтично прийнятну сіль.

42. Спосіб за п. 40, у якому зазначений β-лактамний антибактеріальний агент являє собою Цефтибутен або його фармацевтично прийнятну сіль.

43. Спосіб за будь-яким із пп. 37-42, у якому зазначений суб'єкт являє собою ссавця.

44. Спосіб за п. 43, у якому зазначений ссавець являє собою людину.

45. Спосіб за будь-яким із пп. 37-44, у якому зазначена інфекція включає бактерії, вибрані з групи, що складається з 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, групи гомологів Bacteroides 3452A, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, 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 і Staphylococcus saccharolyticus.

46. Спосіб за будь-яким із пп. 37-44, у якому зазначена інфекція включає бактерії, вибрані з групи, що складається з 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, 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 та Bacteroides splanchnicus.

47. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятної солі при приготуванні лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

48. Застосування за п. 47, в якому бактеріальна інфекція спричинена стійкими до β-лактамного антибактеріального агента *enterobacteriaceae*.

49. Застосування за п. 47 або 48, в якому сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у поєднанні з β-лактамним антибактеріальним агентом.

50. Застосування за будь-яким із пп. 47-49, в якому β-лактамний антибактеріальний агент являє собою Меропенем або Цефтибутен або їх фармацевтично прийнятні солі.

51. Застосування за будь-яким із пп. 49 або 50, в якому β-лактамний антибактеріальний агент призначений для введення окремо від сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

52. Застосування за будь-яким із пп. 49 або 50, в якому β-лактамний антибактеріальний агент і сполука або її фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в одній лікарській формі.

53. Застосування фармацевтичної композиції, яка включає сполуку за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятну сіль та β-лактамний антибактеріальний агент при приготуванні лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

54. Застосування за п. 53, в якому бактеріальна інфекція спричинена стійкими до β-лактамного антибактеріального агента *enterobacteriaceae*.

55. Застосування за п. 53 або 54, в якому β-лактамний антибактеріальний агент являє собою Меропенем або його фармацевтично прийнятну сіль.

56. Застосування за п. 53 або 54, в якому β-лактамний антибактеріальний агент являє собою Цефтибутен або його фармацевтично прийнятну сіль.

57. Застосування за будь-яким із пп. 53-56, в якому β-лактамний антибактеріальний агент призначений для введення окремо від сполуки або її фармацевтично прийнятної солі.

58. Застосування за будь-яким із пп. 53-56, в якому β-лактамний антибактеріальний агент і сполука або її фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в одній лікарській формі.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601