(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105492388 B
(45)授权公告日 2018.12.21

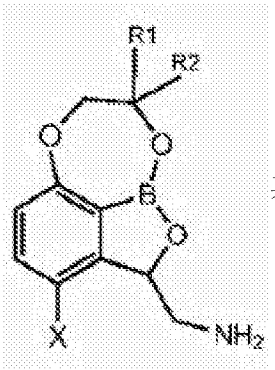
(21)申请号 201480049562.3
(22)申请日 2014.08.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105492388 A
(43)申请公布日 2016.04.13
(30)优先权数据
61/864,496 2013.08.09 US
61/918,976 2013.12.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.03.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/050370 2014.08.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/021396 EN 2015.02.12
(73)专利权人 葛兰素史克知识产权第二有限公司
地址 英国米德尔塞克斯郡
专利权人 阿纳科制药公司
(72)发明人 M.R.K.(D.) 阿利
V.S.埃尔南德斯 J.J.普拉特纳
李先锋 D.巴罗斯-阿圭尔
I.焦尔达诺
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 张宇腾 彭昶
(51)Int.Cl.
C07F 5/02(2006.01)
(56)对比文件
WO 2013093615 A1,2013.06.27,全文.
CN 101505603 A,2009.08.12,全文.
CN 101772302 A,2010.07.07,全文.
CN 102821609 A,2012.12.12,全文.
CN 103140228 A,2013.06.05,全文.
审查员 原悦
权利要求书6页 说明书77页 附图2页

(54)发明名称

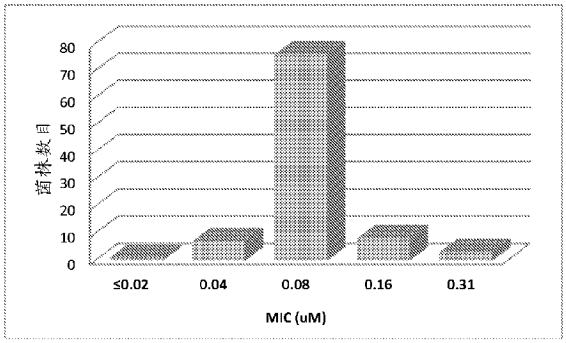
三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物及其用途

(57)摘要

提供了式II的化合物，

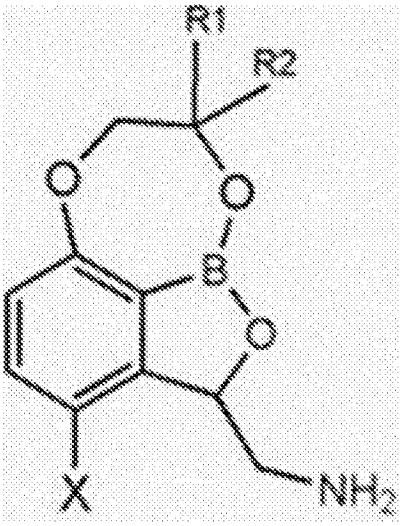


其中X选自氯、氟、溴和碘，R^1和R^2各自独立地选自H、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$；包含其的组合物，其在治疗中的用途，包括其作为抗分枝杆菌剂的用途，例如在治疗哺乳动物中的分枝杆菌感染中的用途，和用于制备此类化合物的方法。



CN 105492388 B

1.具有如式II中所示的结构的化合物：

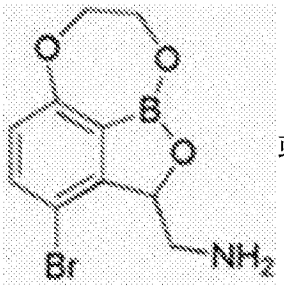


式II

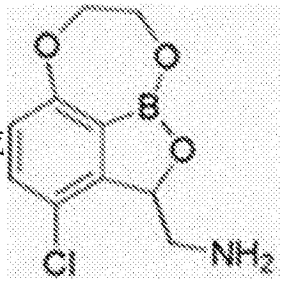
其中X选自氟、氯、溴或碘且R^1和R^2各自独立地选自H;或其盐。

2.根据权利要求1的化合物或其盐,其中X为氯或溴。

3.根据权利要求1的化合物,或其盐,其为

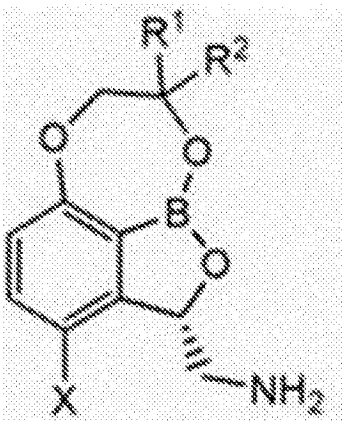


或



。

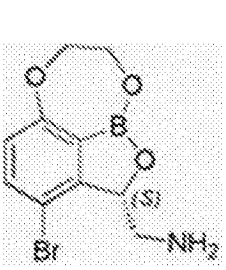
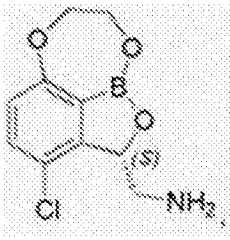
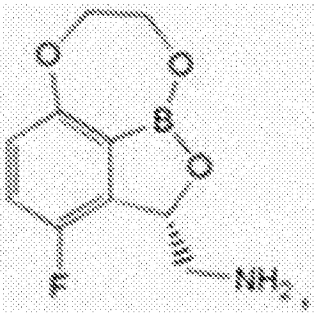
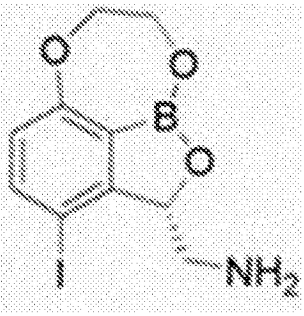
4.具有如式IIa中所示的结构的化合物：



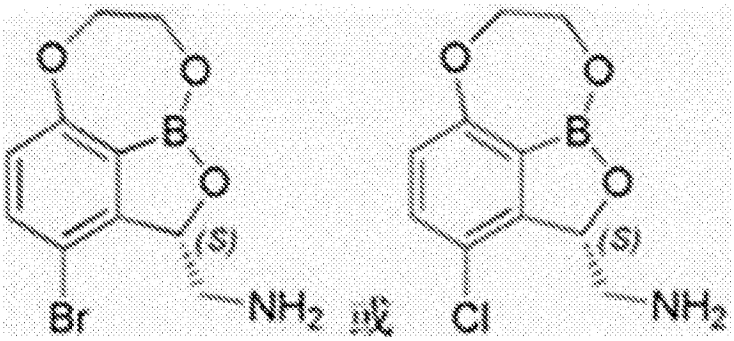
式IIa

其中X为氟、氯、溴或碘,且R^1和R^2各自独立地选自H,或其盐。

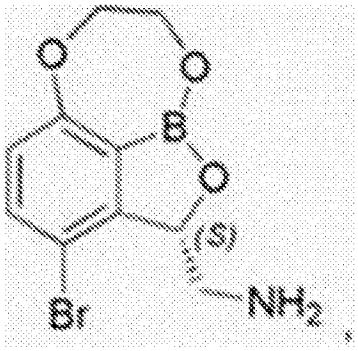
5.根据权利要求4的化合物,或其盐,其为

6.根据权利要求4的化合物,其为

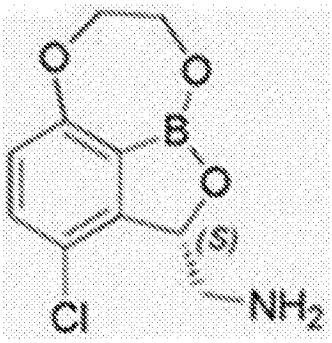


7.化合物(S)-(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萼-2-基)甲胺,其具有式:

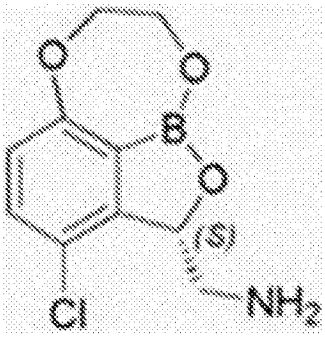


或其药学上可接受的盐。

8.化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萼-2-基)甲胺,其具有式:

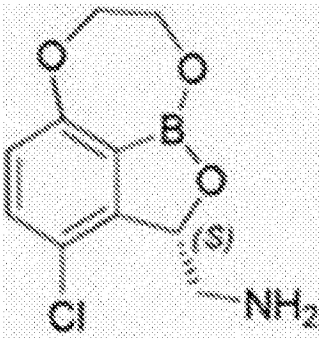


9.化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萼-2-基)甲胺,其具有式:



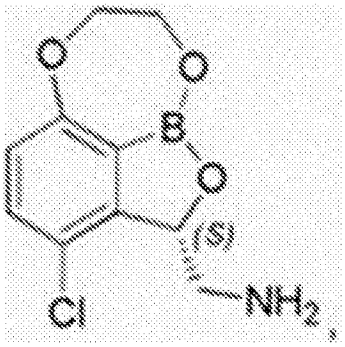
或其药学上可接受的盐。

10.化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲胺的药学上可接受的盐,所述化合物具有式:



。

11.包含化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲胺的药物组合物,其中所述化合物具有式:



和至少一种药学上可接受的赋形剂。

12.化合物,其具有具有选自以下的化学名的结构:

(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺;

(*S*)-(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺;

(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺;

(*S*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺;

(3-氟-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲胺;和

(S)-(3-碘-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲胺,

或其药学上可接受的盐。

13.根据权利要求1、4或12中任一项的化合物,其中所述盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸盐、一氢碳酸盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、硫酸盐、一氢硫酸盐、二氢硫酸盐、或膦酸盐。

14.根据权利要求1、4或12的化合物，其中所述盐为乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、富马酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、酞酸盐、苯磺酸盐、对甲苯基磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐或甲磺酸盐。

15.根据权利要求1、4或12中任一项的化合物，其中所述盐为氨基酸的盐。

16.根据权利要求13的化合物，其中所述盐为盐酸盐或二氢硫酸盐。

17.组合，其包含：

第一治疗剂，其为根据权利要求1至16中任一项的具有式II或式IIa的结构的化合物或其药学上可接受的盐；和

至少一种以下任选的治疗剂：

第二治疗剂；

第三治疗剂；

第四治疗剂；

第五治疗剂；和

第六治疗剂，

其中所述任选的第二、第三、第四、第五或第六治疗剂不是式II或式IIa的化合物。

18.根据权利要求17的组合，其中所述任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂独立地选自异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星、利福喷汀、氯法齐明、贝达喹啉(TMC207)、硝基咪唑并-噁嗪PA-824、地依麦迪(OPC-67683)、噁唑烷酮类、EMB类似物SQ109、苯并噻嗪酮类、二硝基苯甲酰胺类和抗病毒剂。

19.根据权利要求18的组合，其中所述噁唑烷酮类为利奈唑胺、泰地唑胺、雷德唑胺、sutezolid(PNU-100480)或泊西唑利德(AZD-5847)。

20.根据权利要求17的组合，其中所述任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂选自批准或推荐用于治疗结核病的治疗剂。

21.根据权利要求18的组合，其中所述抗病毒剂为抗逆转录病毒剂，其为齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛夫定、氨多索韦、艾夫他滨、奈韦拉平、地拉韦啶、依非韦伦、洛韦胺、怡妙康、奥替普拉、卡普韦林、来司韦林、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安泼那韦、福沙那韦、布瑞那韦、达芦那韦、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦、恩夫韦地、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068和BMS-626529、5-Helix、雷特格韦、埃替格韦、GSK1349572、GSK1265744、维立韦罗(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉维若、TAK449、替诺福韦或洛匹那韦。

22.药物制剂，其包含第一治疗剂，所述第一治疗剂为治疗有效量的根据权利要求1-16中任一项的具有式II或式IIa的结构的化合物或其药学上可接受的盐；或根据权利要求17-21中任一项的组合，和药学上可接受的赋形剂、佐剂或稀释剂。

23.根据权利要求22的药物制剂，其进一步包含第二治疗剂。

24.根据权利要求1-16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于杀灭分枝杆菌和/或抑制引起动物中的疾病的分枝杆菌的复制的药物中的用途，其中所述分枝杆菌选自结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)。

25.根据权利要求24的用途，其中所述分枝杆菌为结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。

26.根据权利要求24的用途，其中所述疾病为结核病。

27.根据权利要求24的用途，其中所述动物为人。

28.以下的任一种：(i)治疗有效量的根据权利要求1-16中任一项的具有式II或式IIa的结构的化合物或其药学上可接受的盐；(ii)治疗有效量的根据权利要求17-21中任一项的组合；或(iii)治疗有效量的根据权利要求22-23中任一项的药物制剂在制备用于治疗动物中的分枝杆菌感染的药物中的用途，其中所述分枝杆菌感染是选自结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)的分枝杆菌的感染。

29.根据权利要求28的用途，其中所述分枝杆菌为鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)。

30.根据权利要求28的用途，其中所述分枝杆菌为结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。

31.根据权利要求28的用途，其中所述分枝杆菌感染引起结核病。

32.根据权利要求1-16中任一项的具有式II或式IIa的结构的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物中的由分枝杆菌感染引起的疾病的药物中的用途，其中所述分枝杆菌感染是选自结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)的分枝杆菌的感染。

33.根据权利要求32的用途，其中所述分枝杆菌感染为结核分枝杆菌感染。

34.根据权利要求32的用途，其中所述疾病选自结核病，约内病，克罗恩氏病，肺部疾病或肺部感染，温德米尔女士综合征，鸟分枝杆菌复合体(MAC)肺疾病，散播的鸟分枝杆菌复合体(DMAC)感染，散播的鸟胞内分枝杆菌复合体(DMAIC)感染，浴盆肺，MAC乳腺炎，MAC脓性肌炎，鸟分枝杆菌副结核病或肉芽肿疾病。

35.根据权利要求34的用途，其中所述疾病为结核病。

36.根据权利要求32的用途，其中所述动物为人。

37.根据权利要求1-16中任一项的具有式II或式IIa的结构的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物中的分枝杆菌感染的药物中的用途，其中所述分枝杆菌感染是选自结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)的分枝杆菌的感染。

38.根据权利要求37的用途，其中所述分枝杆菌感染为结核分枝杆菌感染。

39.根据权利要求38的用途，其中所述动物为人。

40.根据权利要求1-16中任一项的具有式II或式IIa的结构的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中由分枝杆菌感染引起的疾病的药物中的用途，其中所述分枝杆菌感染是选自结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)的分枝杆菌的感染。

41.根据权利要求40的用途，其中所述哺乳动物为人。

42.根据权利要求40的用途，其中所述分枝杆菌感染为结核分枝杆菌感染。

43.根据权利要求40的用途，其中所述疾病选自结核病，约内病，克罗恩氏病，肺部疾病

或肺部感染，温德米尔女士综合征，鸟分枝杆菌复合体(MAC)肺疾病，散播的鸟分枝杆菌复合体(DMAC)感染，散播的鸟胞内分枝杆菌复合体(DMAIC)感染，浴盆肺，MAC乳腺炎，MAC脓性肌炎，鸟分枝杆菌副结核病或肉芽肿疾病。

44.根据权利要求40的用途，其中所述疾病为结核病。

45.根据权利要求40的用途，其中所述哺乳动物为人。

46.根据权利要求29的用途，其中所述鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)选自鸟分枝杆菌鸟亚种(*Mycobacterium avium subsp. avium*)、鸟分枝杆菌*hominissuis*亚种(*Mycobacterium avium subsp. hominissuis*)、鸟分枝杆菌森林土壤亚种(*Mycobacterium avium subsp. silvaticum*)和鸟分枝杆菌副结核亚种(*Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*)。

47.(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺二氢硫酸盐·H_2O。

48.组合，其包含：

第一治疗剂，其为(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺二氢硫酸盐·H_2O；和

至少一种以下任选的治疗剂：

第二治疗剂；

第三治疗剂；

第四治疗剂；

第五治疗剂；和

第六治疗剂，

其中所述任选的第二、第三、第四、第五或第六治疗剂不是根据权利要求1的式II或根据权利要求4的式IIa的化合物。

49.根据权利要求48的组合，其中所述任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂独立地选自异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星、利福喷汀、氯法齐明、贝达喹啉(TMC207)、硝基咪唑并-噁嗪PA-824、地依麦迪(OPC-67683)、噁唑烷酮类、EMB类似物SQ109、苯并噻嗪酮类、二硝基苯甲酰胺类和抗病毒剂。

50.根据权利要求49的组合，其中所述噁唑烷酮类为利奈唑胺、泰地唑胺、雷德唑胺、sutezolid(PNU-100480)或泊西唑利德(AZD-5847)。

51.根据权利要求48的组合，其中所述任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂选自批准或推荐用于治疗结核病的治疗剂。

52.根据权利要求49的组合，其中所述抗病毒剂为抗逆转录病毒剂，其为齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛夫定、氨多索韦、艾夫他滨、奈韦拉平、地拉韦啶、依非韦伦、洛韦胺、怡妙康、奥替普拉、卡普韦林、来司韦林、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安泼那韦、福沙那韦、布瑞那韦、达芦那韦、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦、恩夫韦地、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068和BMS-626529、5-Helix、雷特格韦、埃替格韦、GSK1349572、GSK1265744、维立韦罗(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉维若、TAK449、替诺福韦或洛匹那韦。

三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物及其用途

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求享有于2013年8月9日提交的美国临时申请号61/864,496和于2013年12月20日提交的美国临时申请61/918,976的优先权，其两者的完整内容特此以其整体通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及化合物、含有其的组合物、其在治疗中的用途，包括其作为抗分枝杆菌剂的用途，例如在治疗结核病中的用途，以及用于制备此类化合物的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 分枝杆菌属是称为放线菌门(*Actinobacteria*)的细菌的纲(具有已知为分枝杆菌科的其自身独特的科)中的一个属。分枝杆菌属包含多种动物的专性致病菌和条件致病菌，其还可以传播至人并引起人中的疾病，因此展示出相当大的人兽互传潜力。在过去的几十年中，鸟胞内分枝杆菌(*Mycobacterium avium-intracellulare*)复合体(MAIC)的成员作为人疾病的病原体出现，包括儿童中的淋巴结炎，肺结核样疾病和散播的感染(主要在免疫受损的人中出现，尤其是AIDS患者中)。类似地，重要的动物疾病由该组的成员在动物中的感染引起，例如，禽结核病和反刍动物中的副结核病。MAIC包括胞内分枝杆菌(*M. intracellulare*)和鸟分枝杆菌的四个亚种，即，鸟分枝杆菌鸟亚种、鸟分枝杆菌hominissuis亚种、鸟分枝杆菌森林土壤亚种和鸟分枝杆菌副结核亚种。鉴于结核分枝杆菌复合体的成员通过直接宿主接触而传播，MAIC种类主要从环境来源获得，包括土壤、水、尘土和饲料。

[0006] 结核分枝杆菌(MTB)是小的好氧非运动性高GC杆菌，具有异常厚的、“蜡样的”、疏水的、富含分枝菌酸并极其不可渗透的“外膜”，使得分枝杆菌感染难于治疗。认为世界人口的三分之一被感染过(包括潜伏的MTB)，但该数字在许多亚洲和非洲国家增加至人口的80％以上。如果不治疗，活性MTB感染的死亡率超过50％。此外，HIV和MTB的组合是致命的且渐增的MTB菌的数目正在变得对标准护理药物具有抗性；每年报道了大约300,000例新的多药耐药(MDR)结核分枝杆菌病例。多药耐药(MDR)结核分枝杆菌对于异烟肼和利福平是抗性的，且 广谱耐药性(XDR)结核分枝杆菌也对于至少一种喹诺酮和一种氨基葡糖苷是有抗性的。如图1中可见，XDR结核分枝杆菌已在全球许多地方报道。

[0007] 将这些问题加上易于传播，如图2中所示，旅行的全球化和世界人口的许多部分正在发生的重新分布和迁移，明显的是MTB正在变为全球性危机。

[0008] 用于治疗结核病(TB)的合成药物已获得了超过半个世纪，但疾病的发病率持续在世界范围内增加。超过20亿人目前被结核分枝杆菌感染，大多数是潜伏病例，并且估计世界上有超过9百万新病例每年发生，导致每年170万至近200万例死亡。仅在2004年，就记录有每天大约24,500例新感染和接近5,500例死亡。参见Zignol, M等, M. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010。Bull.World Health Organ 2012, 90 (2), 111-119D) 与HIV的共感染使发病率在

增加(Williams, B. G.; Dye, C. *Science*, 2003, *301*, 1535)并且非洲AIDS患者的31%的死亡原因可归因于TB。参见Corbett, E. L等,.*Arch.Intl. Med.*, 2003, *163*, 1009, Septkowitz, A等, *Clin.Microbiol.Rev.* 1995, *8*, 180)。

[0009] 结核病治疗和预防的限制性是众所周知的。目前可用的疫苗BCG在1921年引进并且无法保护大部分晚于儿童期的人。根据2006年报道 -“International Standards for Tuberculosis Care”——由Tuberculosis Coalition for Technical Assistance(TBCTA)做出的文件(其参与者包括Centers for Disease Control、American Thoracic Society、Tuberculosis Foundation、KNCV、World Health Organization和International Union Against Tuberculosis and Lung Disease),的确感染有活动性疾病的患者目前持续两个月的组合治疗(其使用50-60年前引进的药物—异烟肼 (1952)、利福平(1963)、吡嗪酰胺(1954)和乙胺丁醇(1961))—随后为异烟肼和利福平(也称为力复平(rifampicin))的另外4个月治疗。可选地,当无法评估坚持性(adherence)时,持续期可以包括异烟肼和乙胺丁醇达六个月,但根据该报道,更长的持续期与更高的失败和复发几率相关,尤其是在患有HIV感染的患者中。此外,如该报道中详述的,所用的抗结核病药物的剂量应遵循国际推荐,并且两种(异烟肼和利福平)、三种(异烟肼、利福平和吡嗪酰胺)和四种(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇)药物的固定剂量组合是高度推荐的,尤其是当不可能监控患者以确保摄入治疗时。

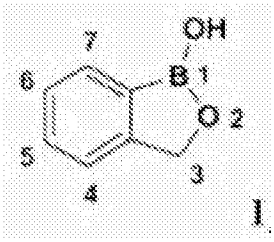
[0010] 在这些治疗期中需要每日给药并且差的依从性使多药耐药菌株出现和传播,这对于治疗产生挑战。活性更高的药剂的更短疗程(其可以以更低频率摄取并对于抗性出现呈现高屏障,即,针对TB的多药耐药菌株(MDR-TB)有效的药剂)是迫切需要的。2013年3月的报道(http://www.aidsmap.com/Once-weekly-continuation-phase-TB-treatment-equals-standard-of-care/page/2589498/) 建议利福喷汀(利福平的长效衍生物)与莫西沙星(TB治疗中之前未采用过的氟喹诺酮抗生素)的两种药物组合可以允许结核病(TB)治疗在四个月的持续期中每周一次地采用,并且取得与每日用异烟肼和利福平治疗的传统持续治疗相同的护理标准。此类治疗期将使得治疗监督在整个持续期扩展,增加坚持性。然而,莫西沙星仍未批准用于治疗TB,并且每周一次的治疗方案尚未被认可或批准作为护理治疗的另一种标准——国际和国家层次的指导组将需要审查发表的证据以确定是否该另一种持续治疗方案应被推荐并采用。此外,利福喷汀价格昂贵,并且利福喷汀和非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)和蛋白酶抑制剂类别的抗逆转录病毒药物的相互作用可能阻止了其在还是HIV阳性且采用抗逆转录病毒药物的TB患者中的使用。因此,目前,采用每周的利福喷汀相比于每日利福平的持续治疗的花费/受益分析仍待彻底评估。

[0011] 结核病药物Sirturo™ (贝达喹啉)在2012年12月后期在美国获得批准并且另一药物地依麦迪尝试在EU获得监管批准。然而,两者均贮备用于耐药结核病,其占新病例的仅5%。2007年的Editorial and News Focus in Nature Medicine讨论了截至目前的TB的许多方面,诸如发病机制、流行病学、药物开发和疫苗开发(*Nature Medicine*, 2007, *Focus on Tuberculosis*, Vol 13(3), 第263-312页),其记录了在发现结核分枝杆菌周年后125年,世界上超过三分之一的人口感染有结核分枝杆菌,并且其中,10个人中超过一个人将在其生命中发生称为结核病的疾病(之前称为肺痨)。

[0012] 当伴随结核分枝杆菌的多药耐药菌株(MDR-TB)的出现时,问题的规模被放大。对

于一般的抗生素和抗微生物剂有抗性的细菌和其它微生物的全球性出现产生了主要威胁。过去60年间大量的抗微生物剂不断进入生态圈已经对抗微生物剂抗性病原体的出现和传播引入了强大的选择压力。因此，存在发现并开发新的治疗TB的化学实体的需求(近期进展综述于:Grosset JH, Singer TG, Bishai WR.New Drugs for the Treatment of Tuberculosis:Hope and Reality.*Int J Tuberc Lung Dis*.2012年8月;16(8):1005-14)。

[0013] 本发明涉及三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物，其显示了相比于其它苯并氧杂硼杂环戊烯化合物的对于抑制结核分枝杆菌的复制(相对于人细胞的抑制(毒性))的出人意料的选择性，并且展示针对分枝杆菌种，尤其是结核分枝杆菌和结核分枝杆菌复合体(MTC)、鸟分枝杆菌和鸟分枝杆菌复合体(MAC)和鸟胞内分枝杆菌复合体(MAIC)的亚微摩尔MIC值。一般说来，苯并氧杂硼杂环戊烯具有以下结构和取代基编号系统：

[0014] 

。

[0015] 某些在7位被取代的苯并氧杂硼杂环戊烯形成三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物。当所得的三环苯并氧杂硼杂环戊烯另外在4位被卤素取代基取代且在3位被氨基甲基取代基取代时，此类化合物令人惊奇地对于分枝杆菌，包括结核分枝杆菌是选择性的且有效的。与其它苯并氧杂硼杂环戊烯化合物相比，观察到的选择性通过比较此类化合物的MIC值(相对于这些化合物对人细胞的抑制(毒性))来评估。

[0016] 可用作抗微生物剂的含有硼的分子诸如苯并氧杂硼杂环戊烯之前已有所描述，参见例如“Benzoxaboroles - Old compounds with new applications” Adamczyk-Woźniak, A. 等, *Journal of Organometallic Chemistry* 第694卷, 第22期, 2009年10月15日, 第3533-3541页, 和美国专利公开US20060234981、US20070155699、US20090227541、WO2012033858和US2013165411。

[0017] US20090227541公开了许多化合物，包括两种针对一组革兰氏阴性细菌具有不同的抗细菌活性的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物(参见例如表1和2)，但没有公开在苯并氧杂硼杂环戊烯环上具有卤素取代基的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物。WO2012033858公开了针对结核分枝杆菌具有活性的苯并氧杂硼杂环戊烯化合物，包括某些苯并氧杂硼杂环戊烯化合物(参见例如实施例1.A至1.V)，但是也没有公开在苯并氧杂硼杂环戊烯环上具有卤素取代的苯并氧杂硼杂环戊烯化合物。US2013165411公开了显示对于鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的活性的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物(参见表1)，但是特别注意所研究的卤素取代的三环化合物(实施例17、18和19)缺乏针对鲍氏不动杆菌的活性，具有MIC值≥ 16 μg/μL抗细菌活性(参见图1B)。

[0018] 发明概述

[0019] 本发明人已令人惊奇地发现如本文描述的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物显示相比于其它苯并氧杂硼杂环戊烯化合物，对于抑制结核分枝杆菌的复制(相对于人细胞的抑制(毒性))的出人意料的选择性。这些三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物展示出针对结核分枝杆菌的亚微摩尔MIC值，其与可用于抑制结核分枝杆菌的目前疗法的MIC值相当或比其

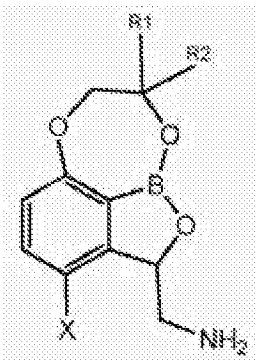
更好。此外，在其它实施方案中，将如本文描述的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物考虑用于与目前的抗结核病化合物组合并考虑在治疗感染有结核分枝杆菌的动物(包括人)中取得更高的效力。

[0020] 抗性始终是治疗结核病(TB)中的一个问题并且一种临床策略集中于与其它TB药物的早期组合和加速化合物在患者中的效力的早期评估。式II或式IIa的化合物提供了独特的机会以解决治疗TB过程中出现的严重问题，诸如多药耐药、广谱耐药、多药组合中治疗药剂之间的反应性和/或不利相互作用和治疗长度，由此解决潜在的患者需求。

[0021] 在本发明的某些实施方案中，存在抗结核病剂与某些三环苯并氧杂硼杂环戊烯的特征性组合，其用于治疗动物(包括人)中的结核分枝杆菌感染。在某些实施方案中，使用此类三环苯并氧杂硼杂环戊烯，并与其它已知的抗结核病剂组合，用于治疗患有结核分枝杆菌感染的动物对象，尤其是在另外感染有人逆转录病毒特别是人免疫缺陷病毒(HIV)的动物对象中。

[0022] 在示例性实施方案中，本发明是如本文描述的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0023] 在具体的实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯是一种化合物或其盐，包括其药学上可接受的盐，具有根据式II的结构：

[0024] 

[0025] 式II，

[0026] 其中X选自氯、氟、溴和碘；R^1和R^2各自独立地选自H、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$和-$CH(CH_3)_2$。

[0027] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为氯或溴；R^1和R^2各自独立地选自H、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$和-$CH(CH_3)_2$。

[0028] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为氟，R^1和R^2如本文所述。

[0029] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为氯，R^1和R^2如本文所述。

[0030] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为溴，R^1和R^2如本文所述。

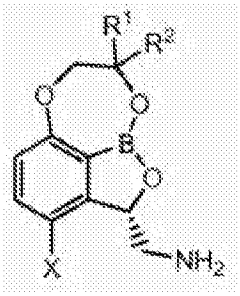
[0031] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为碘，R^1和R^2如本文所述。

[0032] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为氯或溴，R^1和R^2各自独立地选自H、-CH_3和-CH_2CH_3。

[0033] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为氯或溴，R^1和R^2各自独立地选自H和-CH_3。

[0034] 在具体的实施方案中，提供式II的化合物或其盐，其中X为氟或碘，R^1和R^2各自独立地选自H和-CH_3。

[0035] 在具体的实施方案中，提供式IIa的化合物

[0036] 

[0037] 式IIa

[0038] 其中X为氟、氯、溴或碘，且R^1和R^2各自独立地选自H、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$和-$CH(CH_3)_2$或其盐，包括其药学上可接受的盐。

[0039] 在具体实施方案中，提供式IIa的化合物，其中X为氟、氯、溴或碘，且R^1和R^2各自独立地选自H、-CH_3和-CH_2CH_3或其盐，包括其药学上可接受的盐。

[0040] 在某些实施方案中，提供式IIa的化合物，其中X为氟、氯、溴或碘，且R^1和R^2各自独立地选自H和-CH_3或其盐，包括其药学上可接受的盐。

[0041] 在具体的实施方案中，提供式IIa的化合物或其盐，其中X为氟，且R^1和R^2如本文所述。

[0042] 在具体的实施方案中，提供式IIa的化合物或其盐，其中X为氯，且R^1和R^2如本文所述。

[0043] 在具体的实施方案中，提供式IIa的化合物或其盐，其中X为溴，且R^1和R^2如本文所述。

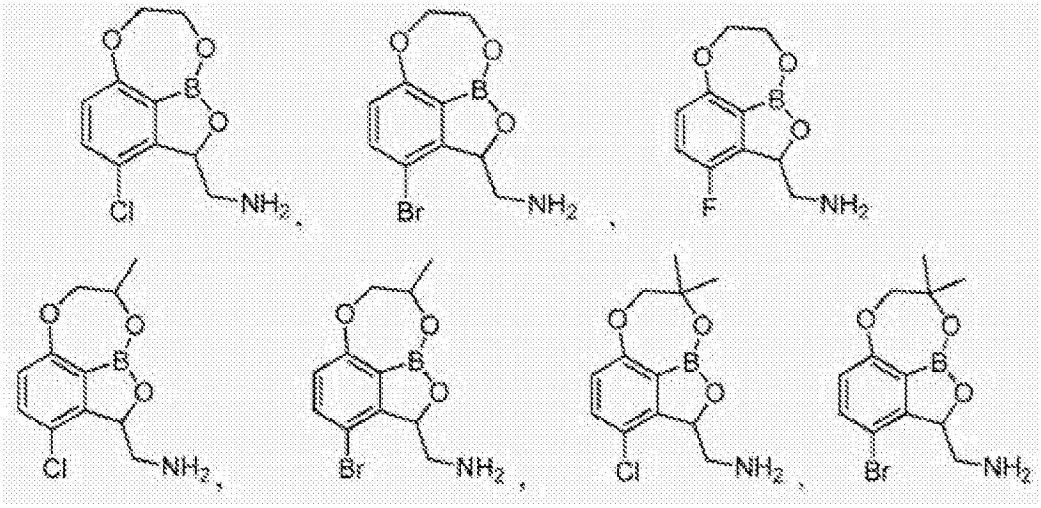
[0044] 在具体的实施方案中，提供式IIa的化合物或其盐，其中X为碘，且R^1和R^2如本文所述。

[0045] 在具体的实施方案中，提供式IIa的化合物，其中X为氯或溴且R^1和R^2各自独立地选自H、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$和-$CH(CH_3)_2$，或其盐，包括其药学上可接受的盐。

[0046] 在具体的实施方案中，提供式IIa的化合物，其中X为氯或溴，且R^1和R^2各自独立地选自 H、-CH_3和-CH_2CH_3，或其盐，包括其药学上可接受的盐。

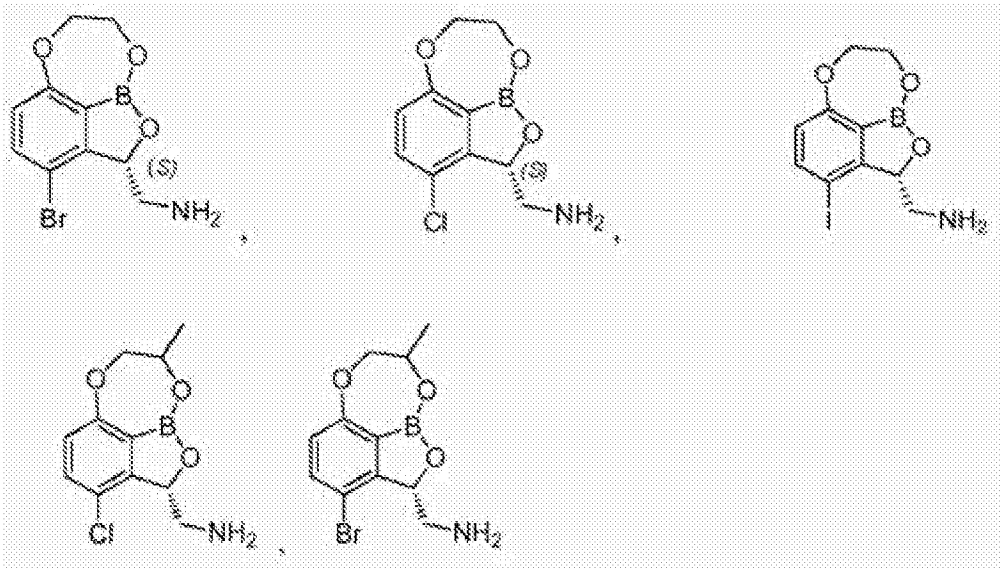
[0047] 在具体实施方案中，提供式IIa的化合物，其中X为氯或溴，且R^1和R^2各自独立地选自H和-CH_3，或其盐，包括其药学上可接受的盐。

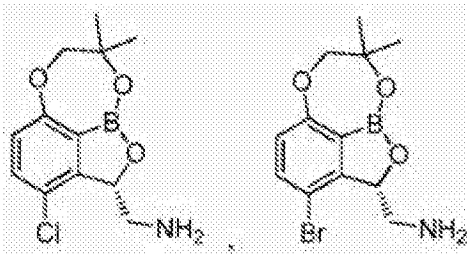
[0048] 在具体的实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯是如下所示的式II的化合物：

[0049] 

[0050] 或者其药学上可接受的盐。

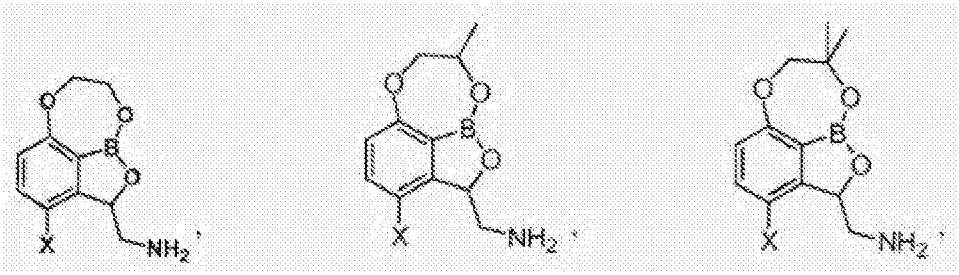
[0051] 在具体的实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯是如下所示的式IIa的化合物：

[0052] 

[0053] 

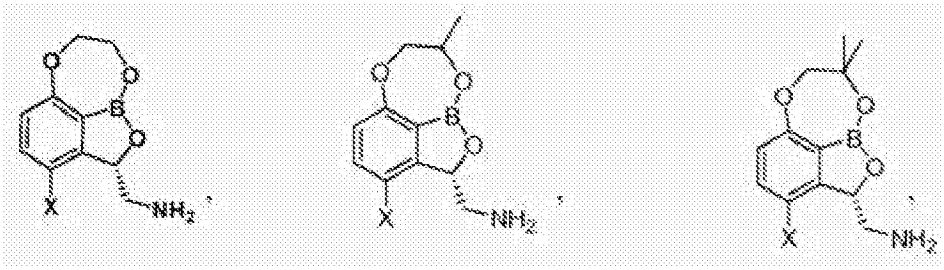
[0054] 或者其药学上可接受的盐。

[0055] 在其它实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯是如下所示的式II的化合物：

[0056] 

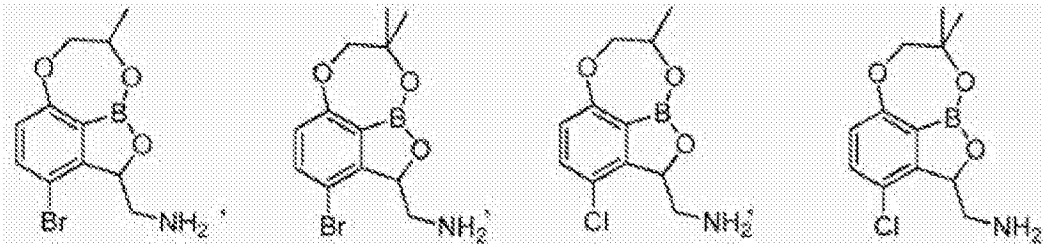
[0057] 其中X如本文定义，或者其药学上可接受的盐。

[0058] 在其它实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯是如下所示的式IIa的化合物：

[0059] 

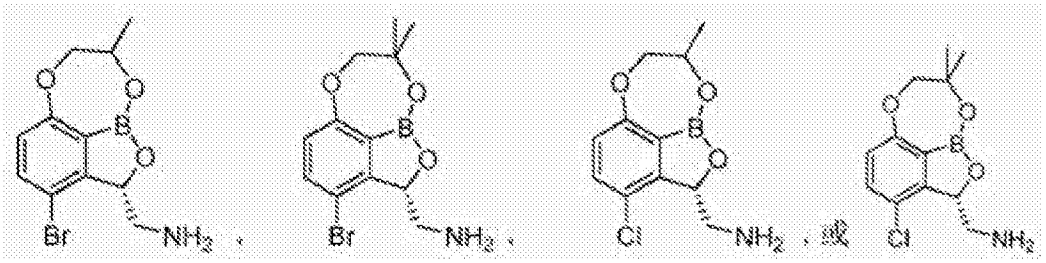
[0060] 其中X如本文定义，或者其药学上可接受的盐。

[0061] 在仍其它实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯是如下所示的式II的化合物：

[0062] 

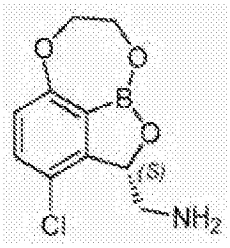
[0063] 及其药学上可接受的盐。

[0064] 在仍其它实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯是如下所示的式IIa的化合物：

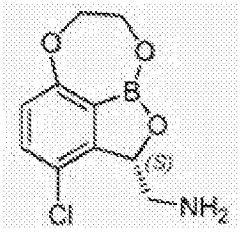
[0065] 

[0066] 或者其药学上可接受的盐。

[0067] 在另一实施方案中，提供化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺，其具有式：

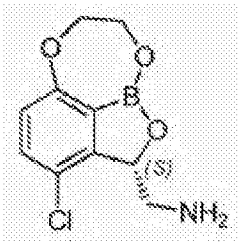
[0068] 。

[0069] 在另一实施方案中，提供化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺，其具有式：

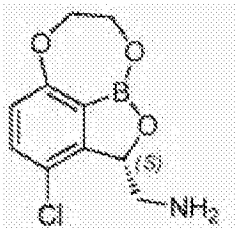
[0070] 

[0071] 或者其药学上可接受的盐。

[0072] 另一实施方案提供化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺的药学上可接受的盐，所述化合物具有式：

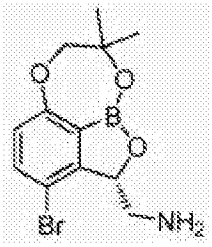
[0073] 。

[0074] 另一实施方案提供药物组合物，其包含化合物(S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺，所述化合物具有式：

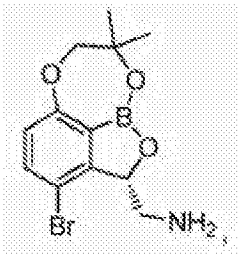
[0075] 

[0076] 连同至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0077] 在仍另一实施方案中，提供化合物(S)-(3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萉-2-基)甲胺，其具有式：

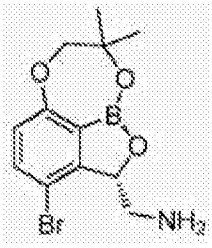
[0078] 。

[0079] 仍另一实施方案提供化合物(S)-(3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萉-2-基)甲胺，其具有式：

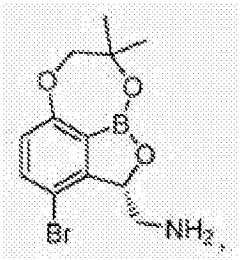
[0080] 

[0081] 或者其药学上可接受的盐。

[0082] 另一实施方案提供化合物(S)-(3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萉-2-基)甲胺的药学上可接受的盐，所述化合物具有式：

[0083] 。

[0084] 另一实施方案提供药物组合物，其包含化合物(S)-(3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萉-2-基)甲胺，所述化合物具有式：

[0085] 

[0086] 连同至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0087] 一个实施方案提供式II或式IIa的化合物或其盐，其为：

[0088] (3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0089] (*S*)-(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0090] (3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0091] (*S*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0092] (3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0093] (3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0094] (3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0095] (*S*)-(3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0096] (3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0097] (*S*)-(3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺;

[0098] (3-氟-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺; 或

[0099] (S)-(3-碘-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺。

[0100] 在相关的实施方案中,药学上可接受的盐选自盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸(monohydrogencarbonic)、磷酸、一氢磷酸(monohydrogenphosphoric)、二氢磷酸(dihydrogenphosphoric)、硫酸、一氢硫酸(monohydrogensulfuric)、氢碘酸或亚磷酸等。在其它相关的实施方案中,药学上可接受的盐衍生自有机酸,包括乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、葡糖醛酸、半乳糖醛酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。仍其它相关的实施方案,药学上可接受的盐包括氨基酸的盐诸如精氨酸盐、赖氨酸盐等。

[0101] 在本发明的具体方面,式II或式IIa的化合物为非对映体的混合物。在本发明的其它具体方面,式II或式IIa的化合物为非对映体。在本发明的其它具体方面,式II的化合物为对映体的外消旋混合物。在本发明的仍其它具体方面,式II的化合物为特定的对映体。在本发明的具体方面,其中R^1和R^2为H或CH_3,式II或式IIa的化合物在手性中心具有(S)立体化学。一个实施方案提供了组合,其包含:第一治疗剂,其中所述第一治疗剂为如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐;任选地,第二治疗剂;任选地,第三治疗剂;任选地,第四治疗剂;任选地,第五治疗剂;和任选地,第六治疗剂。

[0102] 相关的实施方案提供如所述的组合,其中任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂独立地选自异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星、利福喷汀、氯法齐明、贝达喹啉 (TMC207)、硝基咪唑并-噁嗪PA-824、地依麦迪(OPC-67683)、噁唑烷酮类诸如利奈唑胺、泰地唑胺、雷德唑胺、sutezolid (PNU-100480)、或泊西唑利德(AZD-5847)、EMB类似物SQ109、苯并噻嗪酮类、二硝基苯甲酰胺类或抗病毒剂,包括抗逆转录病毒剂。

[0103] 相关的实施方案提供如所述的组合,其中抗逆转录病毒剂为齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛夫定、氨多索韦、艾夫他滨、奈韦拉平、地拉韦啶、依非韦伦、洛韦胺、怡妙康、奥替普拉、卡普韦林、来司韦林、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、沙奎

那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安泼那韦、福沙那韦、布瑞那韦、达芦那韦、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦、恩夫韦地、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068和BMS-626529、5-Helix、雷特格韦、埃替格韦、GSK1349572、GSK1265744、维立韦罗(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉维若、TAK449、去羟肌苷、替诺福韦、洛匹那韦或达芦那韦。

[0104] 本发明的另一实施方案提供如所述的组合，其中第二、第三、第四、第五和第六治疗剂选自批准或推荐用于治疗结核病的治疗剂。

[0105] 本发明的一个实施方案提供药物制剂，其包含第一治疗剂，所述第一治疗剂为治疗有效量的根据本文所述的任一实施方案的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐。相关的实施方案提供如本文所述的组合和药学上可接受的赋形剂、佐剂或稀释剂。在另一实施方案中，药物制剂可以进一步包含第二治疗剂。

[0106] 另一实施方案提供杀灭分枝杆菌和/或抑制分枝杆菌(其引起动物中的疾病)的复制的方法，其包括使分枝杆菌与有效量的如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐接触，从而杀灭分枝杆菌和/或阻止分枝杆菌的复制。

[0107] 本发明的另一实施方案提供治疗动物中的分枝杆菌感染的方法，包括：向动物施用以下的任一种：(i)治疗有效量的如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐；(ii)治疗有效量的组合，其包含如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐；或(iii)治疗有效量的药物制剂，其包含如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐，从而治疗动物中的分枝杆菌感染。

[0108] 在进一步的方面中，本发明提供杀灭分枝杆菌和/或抑制分枝杆菌复制的方法或治疗动物，诸如家畜和宠物，包括牛、绵羊、山羊、犬和猫，或人(包括免疫抑制的人)中的分枝杆菌感染的方法，所述方法包括：使分枝杆菌与有效量的如本文所述的式II或式IIa的化合物接触，从而杀灭分枝杆菌和/或抑制分枝杆菌的复制，或者所述方法包括向具有分枝杆菌感染的动物施用治疗有效量的式II的化合物或式IIa的化合物或者其药学上可接受的盐。在示例性实施方案中，式II的化合物或式IIa的化合物是本文所述的药物制剂的一部分。在另一示例性实施方案中，所述接触在允许所述组合进入分枝杆菌的条件下发生。

[0109] 本发明的另一实施方案提供了如本文所述的方法，其中所述分枝杆菌选自结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)，包括亚种(subsp.)鸟分枝杆菌鸟亚种(*Mycobacterium avium subsp. avium*)、鸟分枝杆菌*hominissuis*亚种(*Mycobacterium avium subsp. hominissuis*)、鸟分枝杆菌森林土壤亚种(*Mycobacterium avium subsp. silvaticum*)和鸟分枝杆菌副结核亚种(*Mycobacterium avium subsp.paratuberculosis*)；堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)、玛尔摩分枝杆菌(*Mycobacterium malmoense*)、猿分枝杆菌(*Mycobacterium simiae*)、斯氏分枝杆菌(*Mycobacterium szulgai*)、蟾分枝杆菌(*Mycobacterium xenopi*)、瘰疬分枝杆菌(*Mycobacterium scrofulaceum*)、脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*)、龟分枝杆菌(*Mycobacterium chelonae*)、嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium haemophilum*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、海分枝杆菌(Mycobacterium marinum)、偶发分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)、副偶发分枝杆菌(*Mycobacterium parafortuitum*)、戈氏分枝杆菌(Mycobacterium gordonae)、牝牛分枝杆菌(Mycobacterium vaccae)、牛分枝杆菌

(Mycobacterium bovis)、牛分枝杆菌BCG、非洲分枝杆菌(Mycobacterium africanum)、卡氏分枝杆菌(Mycobacterium canetti)、山羊分枝杆菌(Mycobacterium caprae)、田鼠分枝杆菌(Mycobacterium microti)、海豹分枝杆菌(Mycobacterium pinnipedi)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*)、胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*)、结核分枝杆菌复合体(MTC)、鸟分枝杆菌复合体(MAC)、鸟胞内分枝杆菌复合体(MAIC)、戈氏分枝杆菌进化枝;堪萨斯分枝杆菌进化枝;龟分枝杆菌进化枝;偶发分枝杆菌进化枝;副偶发分枝杆菌进化枝;和牝牛分枝杆菌进化枝。

[0110] 另一实施方案提供治疗动物中的分枝杆菌感染的方法,包括:向动物施用以下的任一种:(i)治疗有效量的如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐;(ii)治疗有效量的组合,其包含如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐;或(iii)治疗有效量的药物制剂,其包含如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐,从而治疗动物中的分枝杆菌感染,其中所述分枝杆菌感染为结核分枝杆菌感染。

[0111] 另一实施方案提供如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗动物(包括人)中由分枝杆菌感染引起的疾病。另一实施方案提供了如本文所述的化合物,其中所述疾病选自结核病,麻风病,约内病,布路里溃疡或拜恩斯代尔溃疡,克罗恩氏病,肺部疾病或肺部感染,肺炎,位于黏液囊、滑膜(synovial)、腱鞘的脓肿,淋巴结炎,皮肤和软组织感染温德米尔女士综合征,MAC肺疾病,散播的鸟分枝杆菌复合体(DMAC),散播的鸟胞内分枝杆菌复合体(DMAIC),浴盆肺(hot-tub lung),MAC乳腺炎,MAC脓性肌炎,鸟分枝杆菌副结核病或肉芽肿疾病。

[0112] 一个实施方案提供如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物中分枝杆菌感染的药物中的用途。

[0113] 另一实施方案提供治疗动物(具体为哺乳动物,更具体为人)中由分枝杆菌感染引起的疾病的方法,所述方法包括向需要此类治疗的动物施用有效量的如本文所述的式II的化合物或其药学上可接受的盐。另一实施方案提供了如本文所述的方法,其中所述疾病选自结核病,麻风病,约内病,布路里溃疡或拜恩斯代尔溃疡,克罗恩氏病,肺部疾病或肺部感染,肺炎,位于黏液囊、滑膜(synovial)、腱鞘的脓肿,淋巴结炎,皮肤和软组织感染温德米尔女士综合征,MAC肺疾病,散播的鸟分枝杆菌复合体(DMAC),散播的鸟胞内分枝杆菌复合体(DMAIC),浴盆肺(hot-tub lung),MAC乳腺炎,MAC脓性肌炎,鸟分枝杆菌副结核病或肉芽肿疾病。

[0114] 另一实施方案提供治疗动物(具体为哺乳动物)中分枝杆菌感染的方法,所述方法包括向需要此类治疗的动物施用治疗有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。另一实施方案提供治疗动物(具体为哺乳动物)中分枝杆菌感染的方法,其中所述分枝杆菌感染为结核分枝杆菌。

[0115] 在一个实施方案中,提供药物制剂,其包含第一治疗剂,所述第一治疗剂为治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂、佐剂或稀释剂。

[0116] 更具体而言,提供药物制剂,其包含第一治疗剂,所述第一治疗剂为式II或式IIa的化合物,所述第一治疗剂为治疗有效量的如在本文所述的许多实施方案中的如本文所述

的化合物或其药学上可接受的盐;药学上可接受的赋形剂、佐剂或稀释剂;和第二治疗剂,所述第二治疗剂不是式II或式IIa的化合物。在相关方面,药物制剂包含作为如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐的第一治疗剂和任选地包含不是式II或式IIa的化合物的第二治疗剂,并且任选地包含第三治疗剂,且任选地包含第四治疗剂,且任选地包含第五治疗剂,且任选地包含第六治疗剂。在相关方面,第二、第三、第四、第五和第六治疗剂为除了式II或式IIA的化合物以外的抗分枝杆菌剂。在相关的方面中,第二、第三、第四、第五和第六治疗剂选自异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星、利福喷汀、氯法齐明、贝达喹啉 (TMC207)、硝基咪唑并-噁嗪PA-824、地依麦迪(OPC-67683)、噁唑烷酮类诸如利奈唑胺、泰地唑胺、雷德唑胺、sutezolid (PNU-100480)、和泊西唑利德(AZD-5847)、EMB类似物SQ109、苯并噻嗪酮类、二硝基苯甲酰胺类和抗病毒剂,包括抗逆转录病毒剂。在相关方面,第二、第三、第四、第五和第六治疗剂为批准和/或推荐用于治疗结核病的治疗剂。

[0117] 相关的实施方案提供药物制剂,其包含式II或式IIa的化合物或其盐,和任选包含第二、第三、第四、第五或第六治疗剂,其中任选的第一、第二、第三、第四、第五或第六治疗剂为选自以下的抗逆转录病毒剂:齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛夫定、氨多索韦、艾夫他滨、奈韦拉平、地拉韦啶、依非韦伦、洛韦胺、怡妙康、奥替普拉、卡普韦林、来司韦林、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安泼那韦、福沙那韦、布瑞那韦、达芦那韦、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦、恩夫韦地、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068和BMS-626529、5-Helix、雷特格韦、埃替格韦、GSK1349572、GSK1265744、维立韦罗(Sch-C)、Sch-D、TAK779、马拉维若、TAK449、去羟肌苷、替诺福韦、洛匹那韦或达芦那韦。

[0118] 如本文所述,本发明的实施方案包括向暴露于或感染有分枝杆菌种(包括结核分枝杆菌种)的对象共施用(无论同时、顺序或组合)第一治疗剂(所述第一治疗剂为如本文所述的取代的苯并氧杂硼杂环戊烯或其盐,优选如本文所述的式II或式IIa的取代的苯并氧杂硼杂环戊烯或其药学上可接受的盐),任选与第二治疗剂组合,任选与第三治疗剂组合,任选与第四治疗剂组合,任选与第五和/或第六治疗剂组合。在某些实施方案中,第一治疗剂为如本文所述的式II或式IIa的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物或其药学上可接受的盐,并且第二和/或第三和/或第四治疗剂为抗结核病剂。在某些实施方案中,分枝杆菌种是耐药变体;在某些实施方案中,分枝杆菌种是多药耐药变体。

[0119] 在其它具体的实施方案中,提供杀灭分枝杆菌的方法,其包括使分枝杆菌或暴露于或感染有分枝杆菌的动物(包括人)与作为如本文所述的式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐的第一治疗剂接触,任选使细胞或对象与第二治疗剂接触,任选使细胞或对象与第三治疗剂接触,任选使细胞或对象与第四治疗剂接触,任选使细胞或对象与第五和/或第六治疗剂接触,从而使得接触杀灭分枝杆菌细胞。在具体实施方案中,第一治疗剂为作为如本文所述的式II或式IIa的化合物的取代的苯并氧杂硼杂环戊烯或其药学上可接受的盐,并且任选的第二、第三、第四、第五和/或第六治疗剂为抗结核病剂或其盐。在其它具体的实施方案中,对象暴露于或感染有结核分枝杆菌。

[0120] 仍其它具体的实施方案提供抑制分枝杆菌细胞的复制的方法,所述方法包括使分

枝杆菌细胞或暴露于或感染有分枝杆菌细胞的动物(包括人)与作为如本文所述的化合物或其盐的第一治疗剂接触,任选使分枝杆菌细胞或动物与第二治疗剂接触,任选使分枝杆菌细胞或动物与第三治疗剂接触,任选使分枝杆菌细胞或动物与第四治疗剂接触,任选使分枝杆菌细胞或动物与第五和/或第六治疗剂接触,从而使得接触抑制分枝杆菌细胞的复制。在具体实施方案中,第一治疗剂为作为如本文所述的化合物的取代的苯并氧杂硼杂环戊烯或其盐,并且任选的第二、第三、第四、第五和/或第六治疗剂为抗结核病剂或其盐。在其它具体的实施方案中,对象暴露于或感染有结核分枝杆菌。

[0121] 附图简述

[0122] 图1为显示其中地理学上已记录XDR-TB的世界地图。

[0123] 图2显示结核病的传播。

[0124] 图3为实施例4 G4-C1针对结核分枝杆菌的临床分离株的MIC值(来自表1A和1B)的图。

[0125] 图4为实施例2和实施例4(分别为G2-Br和G4-C1)针对结核分枝杆菌的临床分离株的MIC值(来自表2A、2B、2C和2D)的图。

[0126] 表1A和1B提供针对97个结核分枝杆菌临床分离株测试的实施例4 G4-C1的MIC值。敏感的(A)和抗性的(B)。表1A为实施例4针对对于已知TB药剂敏感的结核分枝杆菌菌株的MIC结果,并且表1B为实施例4针对对于一种或多种已知的TB药剂抗性的结核分枝杆菌菌株的MIC结果。临床分离株的抗性模式由以下缩写表示:H:异烟肼,R:利福平,T:乙硫异烟胺,S:链霉素,E:乙胺丁醇,Z:吡嗪酰胺,K:卡那霉素,A:阿米卡星和CP:卷曲霉素。

[0127] 表2A和2B提供针对结核分枝杆菌临床分离株的40个菌株测试的实施例4 G4-C1的MIC值。敏感的(A)和抗性的(B)。表2A为实施例4针对对于(Standard of Care TB agents?)敏感的结核分枝杆菌菌株的MIC结果,并且表2B为实施例4针对对于一种或多种已知的TB药剂抗性的结核分枝杆菌菌株的MIC结果。

[0128] 表2C和2D提供针对结核分枝杆菌临床分离株的40个菌株测试的实施例2 G2-Br的MIC值。敏感的(A)和抗性的(B)。表2C为实施例2针对对于已知TB药剂敏感的结核分枝杆菌菌株的MIC结果,并且表2D为实施例2针对对于一种或多种已知的TB药剂抗性的结核分枝杆菌菌株的MIC结果。临床分离株的抗性模式由以下缩写表示:H:异烟肼,R:利福平,T:乙硫异烟胺,S:链霉素,E:乙胺丁醇,Z:吡嗪酰胺,K:卡那霉素,A:阿米卡星和CP:卷曲霉素。

[0129] 表3提供式II或式IIa的化合物针对非分枝杆菌菌株的MIC值。

[0130] 表4A提供LeuRS抑制IC50值,针对结核分枝杆菌标准菌株Mtb H37Rv的MIC值,针对人HepG2细胞的毒性值和对于某些比较物三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物的选择性值。

[0131] 表4B提供表4A中列出的式II或式IIa的化合物的数据分类。

[0132] 具体实施方案的详述

[0133] 如本文所用的“动物”意指有生命之物的界(动物界)中的任何动物,包括多细胞生物,包括家畜和宠物,包括牛、绵羊、山羊、犬和猫,或人,包括免疫抑制的人。

[0134] 如本文所用的“本发明的组合”指本文所讨论的化合物、这些化合物的盐(例如药学上可接受的盐)、前药、溶剂合物和水合物的组合。

[0135] 如本文所用的“非对映体”指一对立体异构体中的一者,其不是另一立体异构体的镜像。

[0136] 如本文所用的“对映体”指一对不可重叠的外消旋化合物(外消旋物)中的一者,其是另一对映体的镜像。对映体当作为纯的形式时具有在一个方向或另一方向上旋转偏振光平面的特性,但作为外消旋混合物时,该混合物不会旋转偏振光平面。

[0137] “有效”量的化合物、其组合或其制剂意指这样的作为活性剂的化合物(包括其制剂的组合)的量:其使得所述量足以提供期望的局部或全身性作用。“治疗有效的”或“药学上有效的”量指化合物(包括其组合或制剂)的量,其足以实现期望的治疗性或药学结果。

[0138] 术语“药学上可接受的盐”意指本文描述的化合物的盐,其用相对无毒的酸或碱制备(取决于本文描述的化合物上发现的具体取代基)。当如本文所述的化合物包含相对酸性的官能度时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的期望的碱接触(不加溶剂(neat)或在合适的惰性溶剂中)来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基(诸如胆碱或二乙胺或氨基酸诸如d-精氨酸、l-精氨酸、d-赖氨酸或l-赖氨酸)、或镁盐、或类似的盐。当如本文所述的化合物包含相对碱性的官能度时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的期望的酸接触(不加溶剂(neat)或在合适的惰性溶剂中)来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自如以下的无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸、或亚磷酸等,以及衍生自如以下的相对无毒的有机酸的盐:乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐诸如精氨酸盐等,和有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如Berge 等, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977))。如本文所述的某些具体化合物包含碱性和酸性官能度,这允许化合物转变为碱加成盐或酸加成盐。

[0139] 化合物的中性形式优选通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理特性(诸如极性溶剂中的溶解性)上与多种盐形式不同。

[0140] 除了盐形式外,本发明提供前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药在生理条件下容易经历化学改变以提供如本文所述的化合物。此外,前药可以通过化学或生化方法在离体环境中转变为本发明的化合物。

[0141] 某些式II和式IIa的化合物可以与一个或多个当量的酸形成酸加成盐。本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量的形式。

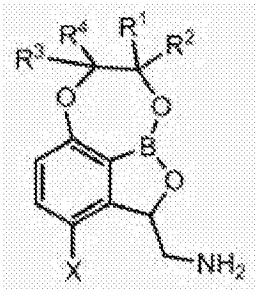
[0142] 式II和式IIa的化合物可以以结晶或非结晶形式制备,并且,如果结晶,则可以任选被溶剂化,例如作为水合物。本发明在其范围内包括化学计量溶剂合物(例如水合物)以及含有可变量的溶剂(例如水)的化合物。本发明还包括同位素标记的化合物,其与式II和式IIa中描述的那些化合物相同,例外在于以下事实:一个或多个原子被具有与自然界中最通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子所替代。可以并入如本文所述的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟、碘和氯的同位素诸如^{3}H、^{11}C、^{14}C、^{18}F、^{123}I或^{125}I。

[0143] 含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物和所述化合物的药学上可接受的盐均在本发明的范围内。本发明的同位素标记的化合物,例如放射性同位素如^{3}H或^{14}C已并入其中的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚化的即^{3}H和碳-14

即^{14}C同位素由于其易于制备和可检测性因而是特别优选的。^{11}C和^{18}F同位素尤其可用于PET(正电子发射断层成像)。

[0144] 由于如本文所述的式II和式IIa的化合物旨在用于药物组合物中,因此容易理解它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更合适地至少75%纯且优选至少85%,尤其至少98%纯(%基于重量/重量计)。化合物的不纯的制剂可以用于制备用于药物组合物中的更纯的形式。

[0145] 一个实施方案提供具有根据式II的结构的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物或其盐:

[0146] 

[0147] 式II

[0148] 其中X选自氯、氟、溴和碘;R^1和R^2各自独立地为H、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$和$-CH(CH_3)_2$。

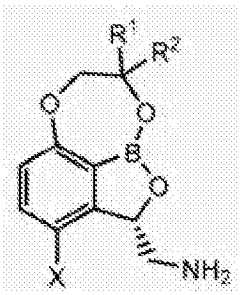
[0149] 一个实施方案提供式II的化合物,其中X为氯或溴,且R^1和R^2独立地选自H、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$和$-CH(CH_3)_2$。

[0150] 一个实施方案提供式II的化合物或其盐,其中X为氯或溴;R^1和R^2独立地为H、$-CH_3$或$-CH_2CH_3$。

[0151] 一个实施方案提供式II的化合物或其盐,其中X为氯或溴;R^1和R^2独立地选自H和$-CH_3$。

[0152] 一个实施方案提供式II的化合物或其盐,其中X为氟或碘;R^1和R^2独立地选自H和$-CH_3$。

[0153] 另一实施方案提供式IIa的化合物

[0154] 

[0155] 式IIa

[0156] 其中X为氟、氯、溴或碘,且R^1和 R^2独立地为H或$-CH_3$,或者其药学上可接受的盐。

[0157] 在一个方面,本发明提供药物组合物,其包含式II的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0158] 本发明的另一方面进一步提供治疗哺乳动物中(尤其是人中)分枝杆菌感染的方法,所述方法包括向需要此类治疗的哺乳动物施用有效量的第一治疗剂,所述第一治疗剂

为式II的化合物或式IIa的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂合物。相关的实施方案进一步包括向需要此类治疗的哺乳动物施用有效量的第一治疗剂，所述第一治疗剂为式II的化合物或式IIa的化合物、或其药学上可接受的盐，任选组合有效量的第二治疗剂来施用，任选组合有效量的第三治疗剂来施用，任选组合有效量的第四治疗剂来施用，任选组合有效量的第五治疗剂来施用，任选组合有效量的第六治疗剂来施用。

[0159] 在实施方案的相关方面，任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂为抗分枝杆菌剂。在相关方面，施用第一治疗剂和任选施用第二、第三、第四、第五和第六治疗剂同时发生，或者施用第一治疗剂和任选施用第二、第三、第四、第五和第六治疗剂顺序发生。在本发明的其它相关方面中，第二、第三、第四、第五或第六治疗剂中任一种选自抗微生物剂、抗病毒剂、抗感染剂、止痛剂、维生素、营养添加物、抗炎剂、止痛剂和类固醇。

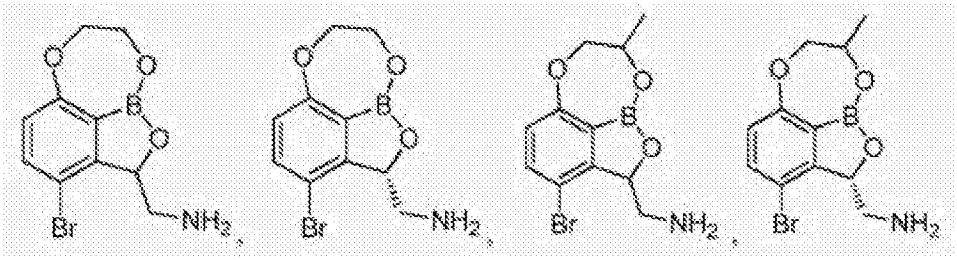
[0160] 本发明仍进一步提供式II的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其用于治疗哺乳动物尤其是人中的分枝杆菌感染。在相关的方面，哺乳动物为人，其中分枝杆菌感染为结核分枝杆菌感染。在其它方面，具有结核分枝杆菌感染的人还感染有逆转录病毒，包括人免疫缺陷病毒。

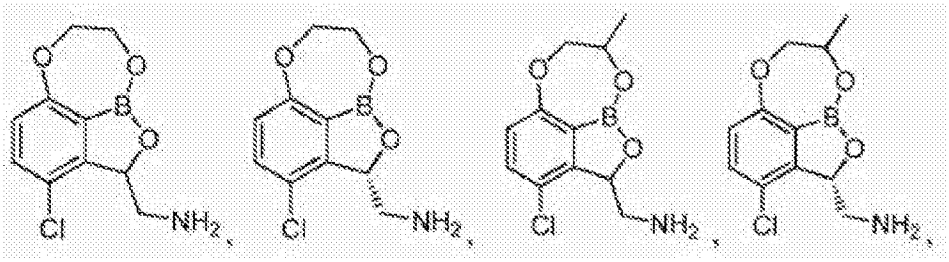
[0161] 本发明仍进一步提供式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗哺乳动物尤其是人中的分枝杆菌感染的药物中的用途。

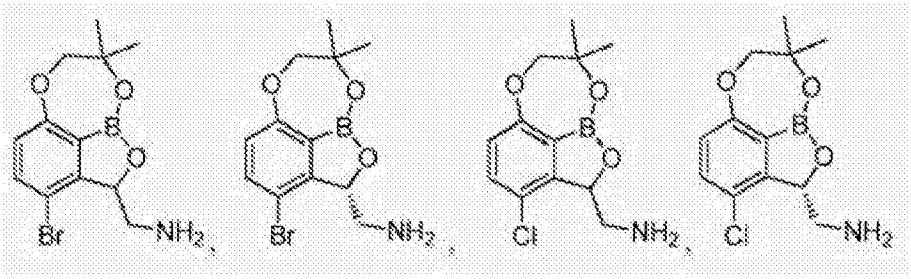
[0162] 本发明还提供药物组合物，其包含式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂，其用于治疗哺乳动物尤其是人中的分枝杆菌感染。

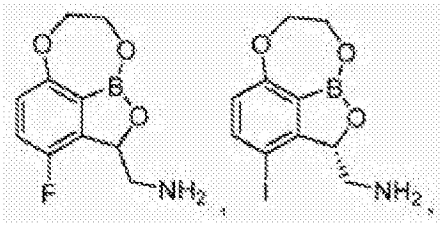
[0163] 本发明还提供药物组合物，其包含式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂，其用于治疗哺乳动物尤其是人中的分枝杆菌感染。

[0164] 在另一具体的实施方案中，组合中的取代的苯并氧杂硼杂环戊烯具有这样的结构，所述结构为

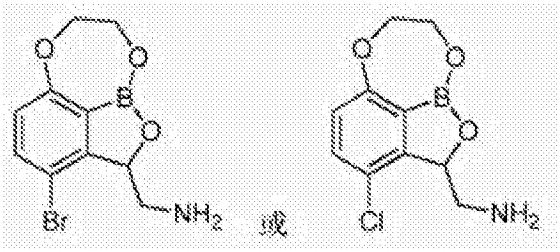
[0165] 

[0166] 

[0167] 

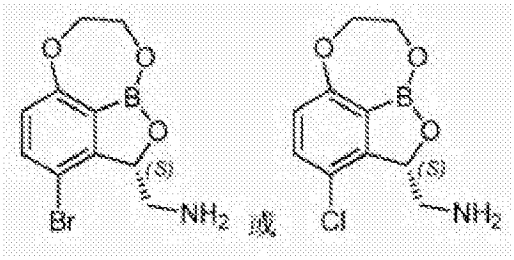
[0168]  或者其药学上可接受的盐。

[0169] 在一个具体实施方案中，所述化合物为

[0170] 

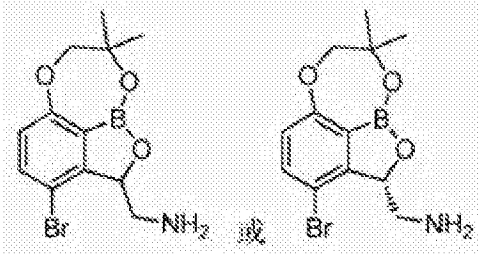
[0171] 或其药学上可接受的盐。

[0172] 在一个具体实施方案中，所述化合物为

[0173] 

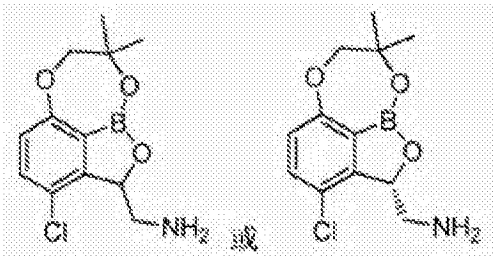
[0174] 或者其药学上可接受的盐。

[0175] 在一个具体实施方案中，所述化合物为

[0176] 

[0177] 或者其药学上可接受的盐。

[0178] 在一个具体实施方案中，所述化合物为

[0179] 

[0180] 或者其药学上可接受的盐。

[0181] 本发明的一个实施方案提供化合物，其为：

[0182] (3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0183] (*S*)-(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0184] (3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0185] (*S*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0186] (3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0187] (3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0188] (3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0189] (*S*)-(3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0190] (3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0191] (*S*)-(3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺；

[0192] (3-氟-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲胺；

[0193] (S)-(3-碘-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲胺；

[0194] 或者其药学上可接受的盐。

[0195] 在另一具体实施方案中，分枝杆菌感染或病况的治疗通过借助于结合到编辑活性位点而抑制氨酰 tRNA合成酶的编辑结构域来发生。在另一示例性实施方案中，分枝杆菌感染或病况的治疗通过阻断氨酰 tRNA合成酶的编辑结构域来发生。

[0196] 在一个具体的实施方案中，分枝杆菌感染和/或疾病通过口服施用本发明的组合来治疗。在一个示例性的实施方案中，分枝杆菌感染和/或疾病通过静脉内施用本发明的组合来治疗。

[0197] *药物制剂*

[0198] 在另一方面，本发明为药物制剂，其包含：(a)药学上可接受的赋形剂；(b)本发明的组合。在另一方面，药物制剂包含：(a)药学上可接受的赋形剂；和(b)本文所述的组合。在另一方面，药物制剂包含：(a)药学上可接受的赋形剂；和(b)本文所述的组合、或其盐、前药、水合物或溶剂合物。在另一方面，药物制剂包含：(a)药学上可接受的赋形剂；和(b)本文所述的组合、或其盐、水合物或溶剂合物。在另一方面，药物制剂包含：(a)药学上可接受的赋形剂；和(b)本文所述的组合、或其盐、水合物或溶剂合物。在另一方面，药物制剂包含：(a)药学上可接受的赋形剂；和(b)本文所述的组合的盐。在示例性的实施方案中，所述盐是

药学上可接受的盐。在另一方面，药物制剂包含：(a)药学上可接受的赋形剂；和(b)本文所述的组合的前药。在另一方面，药物制剂包含：(a)药学上可接受的赋形剂；和(b)本文所述的组合。在示例性的实施方案中，药物制剂是单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是单一单位剂型。

[0199] 在示例性的实施方案中，药物制剂是单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是单一单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是二单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是三单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是四单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是五单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是六单位剂型。在示例性的实施方案中，药物制剂是一、二、三、四、五、六或七单位剂型，其包含第一单位剂型和第二、第三、第四、第五和/或第六单位剂型，其中所述第一单位剂型包括a)治疗有效量的如本文所述的化合物和b)第一药学上可接受的赋形剂；且第二、第三、第四、第五和/或第六单位剂型包括c)治疗有效量的作为抗分枝杆菌剂的额外的治疗剂和d)第二药学上可接受的赋形剂。

[0200] 关于用于本发明的制剂的赋形剂的信息可见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Pharmaceutical Press (2011)，其通过引用并入本文。

[0201] *组合*

[0202] 在示例性的实施方案中，本发明提供a)第一治疗剂，其为如本文所述的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物或其盐；b)第二治疗活性。在某些实施方案中，第二治疗剂为抗细菌剂，更具体而言为抗结核病剂，更具体而言为抗结核分枝杆菌剂。

[0203] 在示例性的实施方案中，组合为本文所述的药物制剂的一部分。此类条件对于本领域技术人员而言是已知的且具体条件描述于本文所附的实施例中。

[0204] *组合的剂型*

[0205] 本发明的组合例如本文所述的组合的各个组分可以以单位剂型同时或顺序施用。单位剂型可以是单一或多个单位剂型。在示例性的实施方案中，本发明提供呈单一单位剂型的组合。单一单位剂型的实例为胶囊，其中三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物和额外的治疗剂包含于相同的胶囊内。在示例性的实施方案中，本发明提供呈二单位剂型的组合。二单位剂型的实例为第一胶囊(其含有三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物)和第二胶囊(其含有额外的治疗剂)。因此，术语“单一单位”或“二单位”或“多个单位”指患者摄入的物体而非物体的内部组分。三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物的合适剂量将会被本领域技术人员容易地理解。不是式II或式IIA的化合物的额外的治疗剂的合适剂量将会被本领域技术人员容易地理解。在一个具体的实施方案中，三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物以治疗有效量存在于组合中。在一个具体的实施方案中，不是式II或式IIA的化合物的额外的治疗剂以足以杀灭或降低暴露于取代的苯并氧杂硼杂环戊烯的分枝杆菌(包括结核分枝杆菌)的存在、量或生长速率的量存在于组合中。

[0206] *组合中的额外的治疗剂(一种或多种)*

[0207] 本发明的组合例如本文描述的组合还可以包括额外的一种或多种治疗剂。因此，在一个进一步的方面中，本发明提供包含本文所述的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物或其药学上可接受的盐和至少一种额外的治疗剂的组合。因此，在一个进一步的方面中，本发明

提供包含本文所述的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物或其药学上可接受的盐和至少一种额外的治疗剂的组合。在示例性的实施方案中，额外的治疗剂为抗分枝杆菌剂。在一个方面，本发明包括：a)本发明的组合；和b)至少一种额外的治疗剂。在另一个示例性的实施方案中，本发明包括：a)本发明的组合；b)第一额外的治疗剂；和c)第二额外的治疗剂。在另一个示例性的实施方案中，本发明包括：a)本发明的组合；b)第一额外的治疗剂；c)第二额外的治疗剂；和d)第三额外的治疗剂。第一额外的治疗剂或第二额外的治疗剂或第三额外的治疗剂可以选自本文所述的额外的治疗剂。

[0208] 组合可以以用于药物制剂的形式方便地呈现。在本发明的进一步的方面，提供药物组合，其包含式II的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，连同一种或多种额外的治疗剂，和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。此类组合的各个组分可以通过任何方便的途径在分开的或组合的药物制剂中顺序地或同时地施用。

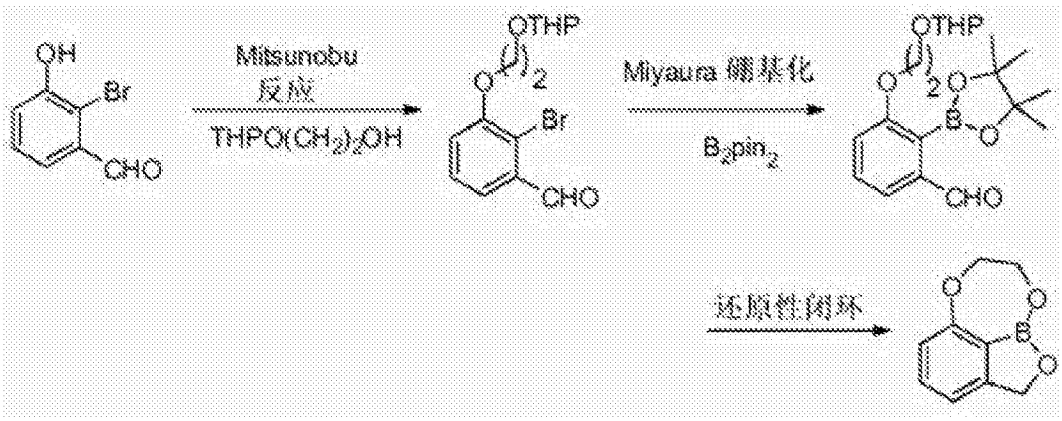
[0209] 当针对相同疾病状态使用额外的治疗剂与如本文所述的组合时，每一化合物的剂量可以与所述化合物单独使用时的剂量有所不同。合适剂量将会被本领域技术人员容易地理解。应理解用于治疗所需的如本文所述的化合物的量将根据治疗的病况的性质和患者的年龄和状况而不同，且将最终在巡诊医生或兽医的判定下。

[0210] *含硼化合物的制备*

[0211] 用于本发明的化合物可以使用可商购的起始材料、已知的中间体或通过使用本文所述的合成方法或公开于本文所述且通过引用并入的参考文献(诸如US 7,816,344和PCT专利公开WO2010080558和WO2011127143)中的合成方法来制备。用于合成式II和式IIa的化合物的一般程序描述于反应方案1-5中且例示于实施例中。

[0212] 某些三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物可以如下制备：通过Mitsunobu反应在三苯膦(PPh_3)、四氢呋喃(THF)和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)中用四氢吡喃基氧基乙醇将2-溴-3-羟基-苯甲醛的羟基取代基转化为四氢吡喃基氧基乙氧基醚，随后使用双(频哪醇合)二硼二硼(B_2pin_2)与钯催化剂($PdCl_2$)和乙酸钾(KOAc)对溴取代基进行Miyaura硼基化，并随后在无水甲醇(MeOH)中使用硼氢化钠($NaBH_4$)进行还原性闭环以形成三环化合物，如方案1中所示。

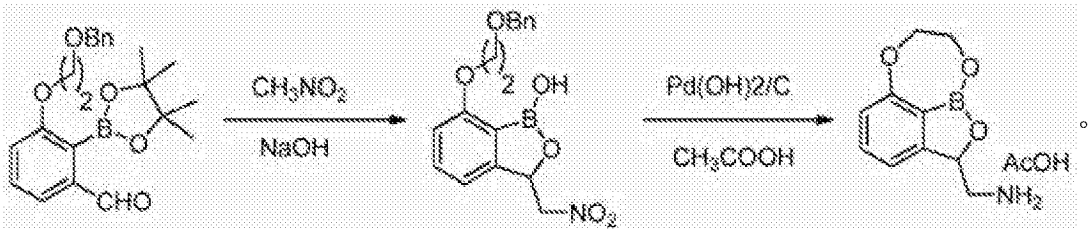
[0213] 方案I

[0214] 

[0215] THP保护的烷基溴也可以用于经SN2反应连接取代基至羟基苯甲醛以制备三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物。使用SN2反应制备三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物的实例可以见于下文所述的实施例中，诸如实施例1步骤(b)和实施例4方法B步骤(c)。

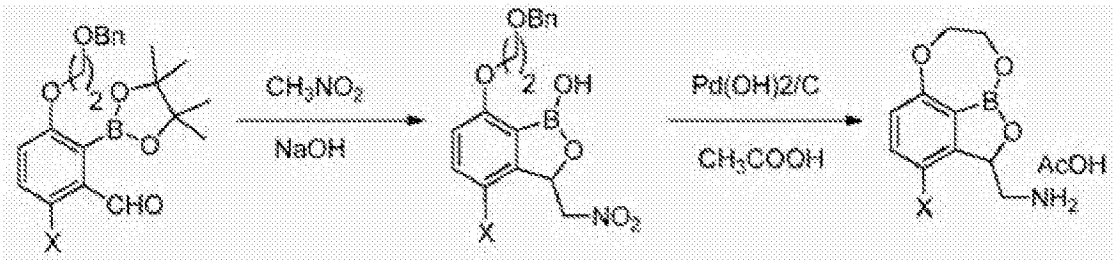
[0216] 如本文所述的其它三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物可以如方案2和3中所示来制备，其中硝基-羟醛反应使用硝基甲烷($MeNO_2$)与碱(NaOH)在例如3-(2-苄基氧基-乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲醛的醛取代基上进行以制备硝基取代的苄基保护的苯并氧杂硼杂环戊烯化合物，随后闭环并用$Pd(OH)_2/C$在冰醋酸中还原硝基取代基为胺以形成期望的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物。

[0217] 方案2

[0218] 

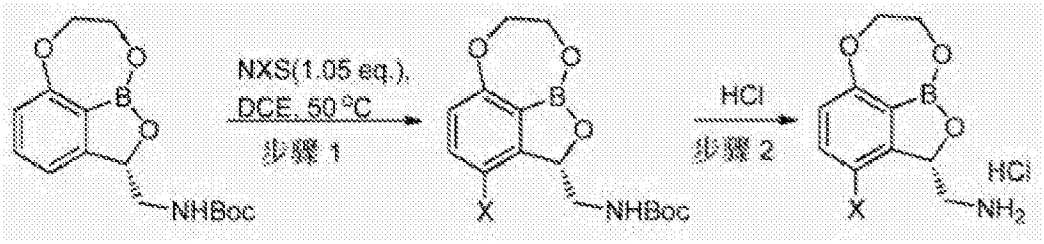
。

[0219] 方案3

[0220] 

[0221] 如本文所述的其它三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物可以如方案4中所示制备。

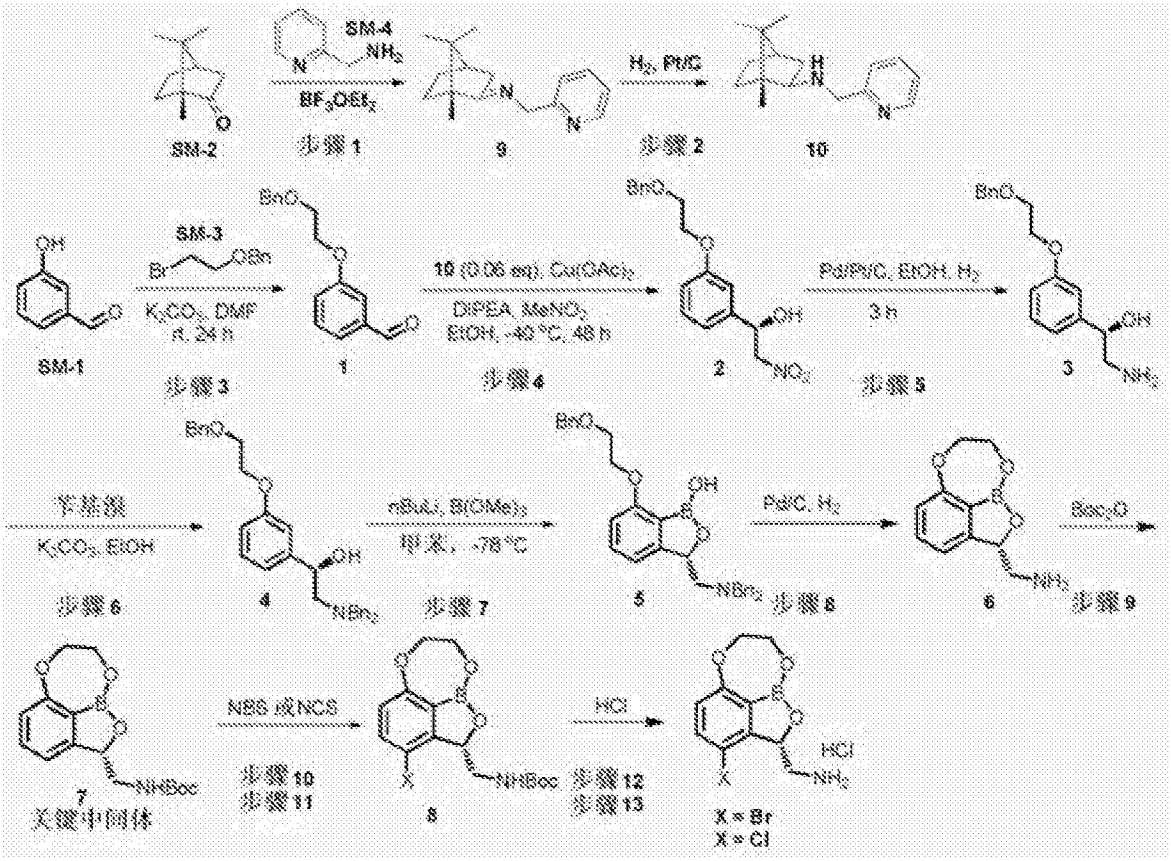
[0222] 方案4

[0223] 

[0224] 如本文所述的其它三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物可以如方案5中所示制备。

[0225] 方案5

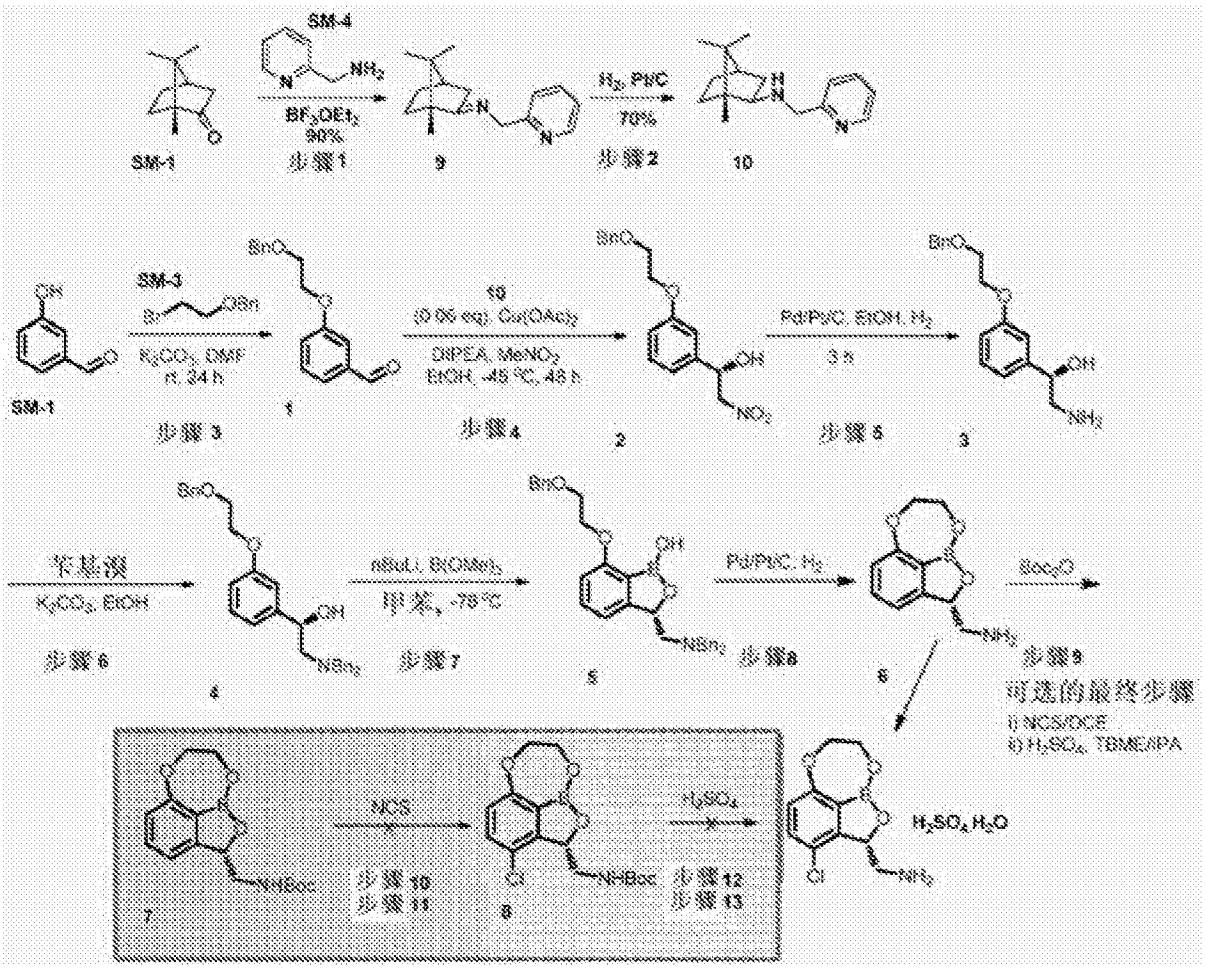
[0226]



[0227] 可选地，某些三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物可以如方案6中所示制备。(*S*)-((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(13.25 kg)和NCS (8.75 kg)于二氯乙烷(132.5 L)中的混合物在70℃下加热直至反应通过HPLC判定完成。在减压下浓缩混合物，冷却至 25 ℃并加入丙酮(106 L)。过滤浆体，用丙酮(26.5 L)洗涤。将湿滤饼在水(13.25 L)和1,4-二噁烷(66.25 L)中形成浆体，加热至50 ℃持续20-30分钟，冷却至15 ℃，过滤并用1,4-二噁烷(26.5 L)洗涤滤饼。将湿滤饼溶解于甲醇(68.9 L)，过滤并在减压下浓缩滤液。将甲基叔丁醚(66.25 L)加入残余物中并将混合物在减压下浓缩。加入甲基叔丁醚(78.7 L)、异丙醇(8.7 L)和硫酸(4.6 L)，并将混合物加热至50 ℃并搅拌直至硫酸盐含量为24.32-29.72%。将混合物冷却至25 ℃，搅拌1小时，过滤，并将滤饼用甲基叔丁醚(17.5 L)洗涤并干燥以产生期望的产物(42%)。

[0228] 方案6

[0229]



[0230] 如在方案6中可见，在该途径中，最终步骤10/11和12/13被可选的最终步骤替换，去除了保护/脱保护步骤。

[0231] *组合物和制剂*

[0232] 如本文所述的化合物可以配制用于以用于人或兽医药物的任何方便的方式施用，类似于抗分枝杆菌剂的制剂或其它抗结核病剂的制剂。

[0233] 在施用于患者前，通常将本文所述的化合物(但不是必需地)配制到药物组合物中。在一方面，本发明涉及包含式II的化合物或式IIa的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物。在另一个方面，本发明涉及药物组合物，其包含式II的化合物或式IIa的化合物或药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。载体、赋形剂或稀释剂必须在与制剂的其它成分相容且对于其受体是无害的意义上是“可接受的”。

[0234] 如本文所述的药物组合物包括以适合于口服或肠胃外使用的形式的那些，并且可以用于治疗哺乳动物(包括人)中的分枝杆菌感染。

[0235] 如本文所述的药物组合物包括以适合于口服、局部或肠胃外使用的形式的那些，并且可以用于治疗哺乳动物(包括人)中的分枝杆菌感染。

[0236] 组合物可以配制用于通过任何方便的途径施用。对于结核病的治疗，组合物可以为片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、气雾剂或液体制剂诸如口服或无菌肠胃外溶液或混悬剂的形式。

[0237] 用于口服施用的片剂和胶囊剂可以为单位剂量呈现的形式，并可以包含常规赋形

剂诸如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸；压片润滑剂，例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇或硅石；崩解剂，例如马铃薯淀粉；或可接受的湿润剂诸如十二烷基硫酸钠。片剂可以根据常规药物实践中熟知的方法来包衣。口服液体制剂可以呈例如含水或油性混悬液、溶液、乳液、糖浆或酏剂的形式，或者可以呈现为使用前用水或其它合适的媒介物重构的干产品。此类液体制剂可以含有常规添加剂，诸如助悬剂，例如山梨醇、甲基纤维素、葡萄糖糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用油脂，乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶；非水性媒介物(其可以包含食用油)，例如杏仁油、油性酯类诸如甘油、丙二醇、或乙醇；防腐剂例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸，并且如需要，常规的调味剂或着色剂。

[0238] 栓剂将包含常规栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯。

[0239] 对于肠胃外施用，利用化合物和无菌媒介物(优选水)来制备流体单位剂型。化合物根据所用的媒介物和浓度可以混悬或溶解于媒介物中。在制备溶液中，化合物可以溶解于注射用水并用滤器灭菌，随后填充至合适的小瓶或安瓿并密封。

[0240] 在本发明的一个方面，试剂诸如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂可以溶解于媒介物中。为了增强稳定性，组合物可以在填充至小瓶并在真空下除去水后冷冻。随后将干燥的冻干粉末密封在小瓶中并且可以提供一个随附的注射用水的小瓶以在使用前重构液体。肠胃外混悬液以基本上相同的方式制备，例外在于将化合物混悬于媒介物中而不是溶解，并且灭菌不能通过过滤完成。化合物可以通过暴露于环氧乙烷来灭菌，随后混悬于无菌媒介物中。有利地，将表面活性剂或湿润剂包含在组合物中以利于化合物的均匀分布。

[0241] 取决于施用方法，组合物可以包含从0.1重量%、优选从10-60重量%的活性物质。当组合物包含剂量单位时，每一单位将优选包含从20-1000 mg的活性成分。取决于施用途径和频率，用于成年人治疗的剂量将通常范围在50-300 mg/天，例如150-200 mg/天。此类剂量对应于0.5-5 mg/kg/天。优选地，剂量为0.5-2 mg/kg/天且更优选剂量小于1 mg/kg/天。

[0242] 式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的药学上可接受的盐或溶剂合物可以是本文所述的组合物中唯一的治疗剂，或者其可以存在于组合有一种或多种额外的治疗剂的制剂中。本发明因此在一个进一步的方面提供包含式II的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物连同一种或多种额外的治疗剂的组合。

[0243] 一种或多种额外的治疗剂例如是可用于治疗哺乳动物中结核病的药剂。此类治疗剂的实例包括：利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星、利福喷丁、氯法齐明、贝达喹啉(TMC207)、硝基咪唑并-噁嗪PA-824、地依麦迪(OPC-67683)、噁唑烷酮类如利奈唑胺、泰地唑胺、雷德唑胺、sutezolid(PNU-100480)、和泊西唑利德(AZD-5847)、EMB类似物SQ109、苯并噻嗪酮类、二硝基苯甲酰胺类和抗病毒剂，包括抗逆转录病毒剂、或任何开发用于治疗TB的在IIa期EBA试验中具有阳性应答的TB药剂，或任何由Global Alliance正在开发的用于结核病的TB药剂。

[0244] 当式II或式IIa的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于具有一种或多种额外的治疗剂的组合中时，化合物或药剂的剂量可以与当所述化合物或药剂单独使用时的剂量不同。合适剂量将会被本领域技术人员容易地理解。应理解用于治疗所需的如本文所

述的化合物和一种或多种额外的治疗剂的量将根据治疗的病况的性质和患者的年龄和状况而不同，且将最终在巡诊医生或兽医的判定下。

[0245] 组合可以以用于药物制剂的形式方便地呈现。在本发明的进一步的方面，提供药物组合，其包含式II的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，连同一种或多种额外的治疗剂，和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。此类组合的各个组分可以通过任何方便的途径在分开的或组合的药物制剂中顺序地或同时地施用。

[0246] 当顺序施用时，本发明的化合物或一种或多种额外的治疗剂可以首先施用。当同时施用时，组合可以在相同或不同的药物组合物中施用。当在相同的制剂中组合时，应理解化合物和药剂必须是稳定的并且彼此之间和与制剂的其它组分是相容的。当分开配制时，它们可以以任何方便的制剂提供，方便地以本领域中对于此类化合物已知的方式。

[0247] *抑制细菌生长或杀灭细菌的方法*

[0248] 本发明的组合预期展示针对分枝杆菌的效力并因此具有杀灭分枝杆菌和/或抑制分枝杆菌复制的潜力。本发明的组合预期展示针对对护理标准的抗分枝杆菌剂具有抗性的分枝杆菌的效力并因此具有杀灭分枝杆菌和/或抑制此类“抗性”分枝杆菌复制的潜力。在本发明的方面中，如本文所述的化合物具有针对所选的药物敏感性分枝杆菌分离株(包括MDR-TB (多药耐药TB)和XDR-TB (广谱耐药TB)临床分离株)的显著活性，展示出<0.32 μM的MIC值且大多数在96个研究的分离株中具有0.04 - 0.08 μM的MIC值。

[0249] 在进一步的方面中，本发明提供杀灭分枝杆菌和/或抑制分枝杆菌复制的方法或治疗动物诸如家畜和宠物包括牛、绵羊、山羊、犬和猫，或人(包括免疫抑制的人)中的分枝杆菌感染的方法，所述方法包括：使分枝杆菌与有效量的如本文所述的组合接触，从而杀灭分枝杆菌和/或抑制分枝杆菌的复制，或者所述方法包括向具有分枝杆菌感染的动物施用治疗有效量的本发明的组合，其中所述组合包含式II的化合物或式IIa的化合物或者其药学上可接受的盐。在示例性的实施方案中，组合为本文所述的药物制剂的一部分。在另一示例性实施方案中，所述接触在允许所述组合物进入分枝杆菌的条件下发生。

[0250] 在示例性的实施方案中，经口服施用如本文所述的组合，杀灭分枝杆菌或者抑制其复制，或者治疗分枝杆菌感染。在示例性的实施方案中，经静脉内施用如本文所述的组合，杀灭分枝杆菌或者抑制其复制，或者治疗分枝杆菌感染。在示例性的实施方案中，经皮下施用如本文所述的组合，杀灭分枝杆菌或者抑制其复制，或者治疗分枝杆菌感染，其中所述组合包含式II的化合物或式IIa的化合物或者其药学上可接受的盐。

[0251] 在示例性的实施方案中，在分枝杆菌群体中，使分枝杆菌与如本文所述的组合接触或者用如本文所述的组合治疗分枝杆菌感染，所述组合包含作为式II的化合物或式IIa的化合物或其盐的第一治疗剂，且任选包含第二、第三、第四、第五和第六治疗剂，所述分枝杆菌群体包含具有赋予对任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂的任一种或多种的抗性的突变的抗性分枝杆菌。在相关的实施方案中，任选的第二、第三、第四、第五和第六治疗剂或其盐为抗分枝杆菌剂，具体为已知的抗分枝杆菌剂，更优选护理标准的抗分枝杆菌剂。

[0252] 在另一示例性实施方案中，提供杀灭引起动物中疾病或与该疾病相关的分枝杆菌和/或抑制其复制的方法，或治疗动物中分枝杆菌感染的方法，所述方法包括使分枝杆菌与有效量的式II或式IIa的化合物或其盐接触，从而杀灭分枝杆菌和/或阻止其复制，或者向动物施用治疗有效量的式II或式IIa的化合物或其盐，其中所述分枝杆菌选自结核分枝杆

菌(Mycobacterium tuberculosis)、鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium),包括亚种(subsp.)鸟分枝杆菌鸟亚种(Mycobacterium avium subsp. avium)、鸟分枝杆菌hominissuis亚种(Mycobacterium avium subsp. hominissuis)、鸟分枝杆菌森林土壤亚种(Mycobacterium avium subsp. silvaticum)和鸟分枝杆菌副结核亚种(Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis);巴氏分枝杆菌(*Mycobacterium balnei*)、Mycobacterium sherrisii、非洲分枝杆菌(Mycobacterium africanum)、田鼠分枝杆菌(Mycobacterium microti)、Mycobacterium silvaticum、Mycobacterium colombiense、Mycobacterium indicus pranii、胃分枝杆菌(Mycobacterium gastri)、戈氏分枝杆菌(Mycobacterium gordonae)、爱尔兰分枝杆菌(Mycobacterium hiberniae)、无色分枝杆菌(Mycobacterium nonchromagenicum)、地分枝杆菌(Mycobacterium terrae)、次要分枝杆菌(Mycobacterium trivial)、堪萨斯分枝杆菌(Mycobacterium kansasii)、玛尔摩分枝杆菌(Mycobacterium malmoense)、猿分枝杆菌(Mycobacterium simiae)、*Mycobacterium triplex*、日内瓦分枝杆菌(Mycobacterium genavense)、Mycobacterium florentinum、Mycobacterium lentiflavum、Mycobacterium palustre、Mycobacterium kubicae、Mycobacterium parascrofulaceum、Mycobacterium heidelbergense、Mycobacterium interjectum、斯氏分枝杆菌(Mycobacterium szulgai);*Mycobacterium branderi*、库氏分枝杆菌(Mycobacterium cookie)、隐藏分枝杆菌(Mycobacterium celatum)、Mycobacterium bohemicum、嗜血分枝杆菌(Mycobacterium haemophilum)、鼠麻疯分枝杆菌(Mycobacterium lepraemurium)、Mycobacterium lepromatosis、Mycobacterium botniense、Mycobacterium chimaera、Mycobacterium conspicuum、Mycobacterium doricum、Mycobacterium forcinogenes、Mycobacterium heckeshornense、Mycobacterium lacus、Mycobacterium monacense、Mycobacterium montefiorense、Mycobacterium murale、Mycobacterium nebraskense、Mycobacterium saskatchewanenese、瘰疬分枝杆菌(Mycobacterium scrofulaceum)、Mycobacterium shimoidel、Mycobacterium tusciae、蟾分枝杆菌(Mycobacterium xenopi)、中间分枝杆菌(Mycobacterium intermedium)、Mycobacterium bolletii、偶发分枝杆菌(Mycobacterium fortuitum)、偶发分枝杆菌解乙酰氨亚种(Mycobacterium foruitum subsp. acetamidolyticum)、Mycobacterium boenickei、Mycobacterium perigrinum、Mycobacterium porcinum、塞内加尔分枝杆菌(Mycobacterium senegalense)、Mycobacterium septicum、Mycobacterium neworleansense、Mycobacterium houstonense、Mycobacterium mucogenicum、Mycobacterium mageritense、Mycobacterium brisbanense、Mycobacterium cosmeticum、副偶发分枝杆菌(Mycobacterium parafortuitum)、南非分枝杆菌(Mycobacterium austroafricanum)、迪尔诺弗分枝杆菌(Mycobacterium diernhoferi)、Mycobacterium hodieri、新金分枝杆菌(Mycobacterium neoaurum)、Mycobacterium prederkisbergense、Mycobacterium aurum、牝牛分枝杆菌(Mycobacterium vaccae)、千田分枝杆菌(Mycobacterium chitae)、假分枝杆菌(Mycobacterium fallax)、汇合分枝杆菌(Mycobacterium confluentis)、淡黄分枝杆菌(Mycobacterium flavenscens)、马达加斯加分枝杆菌(Mycobacterium madagascariense)、草分枝杆菌(Mycobacterium phlei)、耻垢分枝杆菌(Mycobacterium smegmatis)、古地分枝杆菌(Mycobacterium goodie)、

Mycobacterium colinskui、Mycobacterium thermoresistbile、嘎地分枝杆菌(Mycobacterium gadium)、Mycobacterium kormossense、奥布分枝杆菌(Mycobacterium obuense)、泥炭藓分枝杆菌(Mycobacterium sphagni)、田野分枝杆菌(Mycobacterium agri)、爱知分枝杆菌(Mycobacterium aichiense)、蜂房分枝杆菌(Mycobacterium alvei)、Mycobacterium arupense、冬天分枝杆菌(Mycobacterium brumae)、Mycobacterium canariasense、楚布分枝杆菌(Mycobacterium chubuense)、Mycobacterium conceptionense、杜氏分枝杆菌(Mycobacterium duvalii)、Mycobacterium elephantis、微黄分枝杆菌(Mycobacterium gilvum)、Mycobacterium hassiacum、Mycobacterium holsaticum、Mycobacterium immunogenum、Mycobacterium massiliense、莫里奥卡分枝杆菌(Mycobacterium moriokaense)、Mycobacterium psychrotoleranse、Mycobacterium pyrenivorans、Mycobacterium vanbaalenii、灰尘分枝杆菌(Mycobacterium pulveris)、Mycobacterium arosiense、Mycobacterium aubagnense、山羊分枝杆菌(Mycobacterium caprae)、氯酚红分枝杆菌(Mycobacterium chlorophenolicum)、Mycobacterium fluoroanthenivorans、Mycobacterium kumamotonense、Mycobacterium novocastrense、Mycobacterium parmense、Mycobacterium phocaicum、多孔分支杆菌(Mycobacterium poriferae)、罗得西亚分枝杆菌(Mycobacterium rhodesiae)、Mycobacterium seolense、Mycobacterium tokalense、蟾分枝杆菌(*Mycobacterium xenopi*)；瘰疬分枝杆菌(*Mycobacterium scrofulaceum*)；脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*)；龟分枝杆菌(*Mycobacterium chelonae*)；嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium haemophilum*)；麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)；海分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)；偶发分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)；牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)；溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*)；Mycobacterium pseudoshottsii、Mycobacterium shottsii、胞内分枝杆菌(Mycobacterium intracellulare)；结核分枝杆菌复合体(MTC)；鸟胞内分枝杆菌复合体(MAIC)成员和鸟分枝杆菌复合体(MAC)成员。

[0253] 在相关方面，分枝杆菌是结核分枝杆菌。在其它方面，分枝杆菌是鸟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌、猿分枝杆菌、斯氏分枝杆菌、蟾分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、嗜血分枝杆菌、麻风分枝杆菌、海分枝杆菌、偶发分枝杆菌、牛分枝杆菌、牛分枝杆菌BCG、非洲分枝杆菌、卡氏分枝杆菌、山羊分枝杆菌、田鼠分枝杆菌、海豹分枝杆菌、麻风分枝杆菌或溃疡分枝杆菌。在相关的实施方案中，分枝杆菌是鸟分枝杆菌的亚种(subsp.)，包括鸟分枝杆菌鸟亚种(Mycobacterium avium subsp. avium)、鸟分枝杆菌hominissuis亚种(Mycobacterium avium subsp. hominissuis)、鸟分枝杆菌森林土壤亚种(Mycobacterium avium subsp. silvaticum)和鸟分枝杆菌副结核亚种(Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis)。在另一相关的实施方案中，分枝杆菌是胞内分枝杆菌。在进一步相关的实施方案中，分枝杆菌是结核分枝杆菌复合体(MTC)鸟分枝杆菌复合体(MAC)或鸟胞内分枝杆菌复合体(MAIC)的成员。在相关的实施方案中，分枝杆菌是非结核病复合体或进化枝，包括：鸟分枝杆菌复合体；戈氏分枝杆菌进化枝；堪萨斯分枝杆菌进化枝；龟分枝杆菌进化枝；偶发分枝杆菌进化枝；副偶发分枝杆菌进化枝；和牝牛分枝杆菌进化枝。

[0254] 在示例性的实施方案中，本文所述方法中的分枝杆菌包括抗性分枝杆菌。在示例性的实施方案中，抗性分枝杆菌是本文所述的分枝杆菌的突变。

[0255] *治疗和/或预防疾病的方法*

[0256] 本发明的组合展示针对分枝杆菌的效力，并因此具有实现动物(包括人)中的治疗效力的潜力。

[0257] 在另一方面，本发明提供治疗和/或预防疾病的方法。该方法包括向动物施用治疗有效量的本发明的组合，其足以治疗和/或预防疾病。在示例性的实施方案中，本发明的组合可用于人或兽医医学治疗中，尤其是治疗或预防分枝杆菌相关的疾病。在示例性的实施方案中，组合描述于本文。

[0258] 在另一示例性的实施方案中，动物如本文所定义。在另一示例性的实施方案中，疾病为全身性疾病或皮肤疾病。在另一示例性的实施方案中，疾病为呼吸系统疾病。

[0259] *缩写*

[0260] 在描述本发明中，化学元素根据元素周期表鉴别。本文所用的缩写和符号与化学领域技术人员对此类缩写和符号的通常用法一致。以下缩写用于本文：

[0261] AcOH 乙酸

[0262] Ac_2O 乙酸酐

[0263] AIBN 2-2'-偶氮二异丁腈

[0264] BOC N-叔丁氧基羰基

[0265] BOC 酸酐 二碳酸二叔丁酯

[0266] B_2pin_2 双(频哪醇合)二硼二硼，也称为4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

[0267] Celite® 由经酸洗涤的硅藻土构成的助滤剂

[0268] (Manville Corp., Denver, Colorado的商标)

[0269] CTAB 十六烷基三甲基溴化铵

[0270] DCM 二氯甲烷

[0271] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯

[0272] DIBAL-H 二异丁基氢化铝

[0273] DME 二甲氧基乙烷

[0274] DCE 二氯乙烷

[0275] DMF 二甲基甲酰胺

[0276] DMSO-d6 氘化的二甲基亚砜

[0277] DMSO 二甲基亚砜

[0278] ESI 电喷射离子化

[0279] ES MS 电喷射质谱法

[0280] Et_2O 乙醚

[0281] EtOH 乙醇

[0282] EtOAc, EA 乙酸乙酯

[0283] h 小时

[0284] HPLC 高效液相色谱

[0285]	KOAc	乙酸钾
[0286]	LCMS	液相色谱质谱法
[0287]	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
[0288]	$MeNO_2$	硝基甲烷
[0289]	MeOH	甲醇
[0290]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0291]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
[0292]	NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
[0293]	NXS	N-卤代琥珀酰亚胺
[0294]	$NaBH(OAc)_3$	三乙酰氧基硼氢化钠
[0295]	NMR	核磁共振光谱法
[0296]	PE	石油醚
[0297]	PPh_3	三苯膦
[0298]	rt 或 r.t.	室温
[0299]	RT	保留时间
[0300]	SFC	超临界流体色谱
[0301]	t-BuOMe	甲基叔丁基醚
[0302]	TFA	三氟乙酸
[0303]	THF	四氢呋喃
[0304]	uv	紫外。

实施例

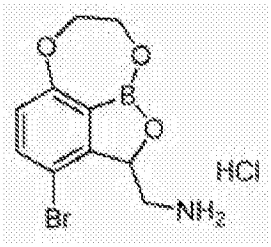
[0305] 以下实施例说明本发明。这些实施例不旨在限制本发明的范围，而是为技术人员提供制备并使用本发明的化合物、组合物和方法的指导。尽管描述了本发明的具体实施方案，但技术人员将理解可以进行各种改变和修饰。对以与其它制备相似的方式或通过其它制备的通常方法进行的制备的提及可以涵盖常规参数诸如时间、温度、后处理条件的变化、试剂量的微小改变等。

[0306] 记录质子核磁共振(^1H NMR)谱，并且以来自内标四甲基硅烷(TMS)的百万分率(δ)低磁场(downfield)报道化学位移。NMR数据的缩写如下：s = 单峰、d = 双峰、t = 三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、dd = 双峰的双峰、dt = 三重峰的双峰、app = 表观的、br = 宽峰。使用电喷射(ES)离子化技术获得质谱。所有温度均以摄氏度报道。

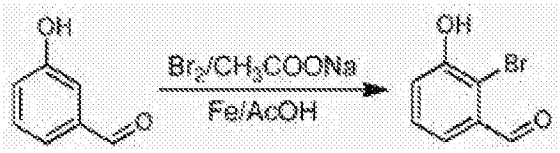
[0307] 涉及金属氢化物，包括氢化锂、氢化铝锂、氢化二异丁基铝、氢化钠、硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠的反应在氩气下进行，除非另有说明。

[0308] 合成

[0309] 实施例 1 3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺盐酸盐(G1-Br)

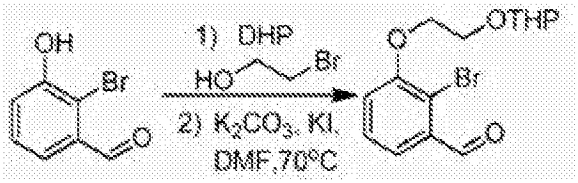
[0310] 

[0311] (a) 2-溴-3-羟基苯甲醛

[0312] 

[0313] 将3-羟基苯甲醛 (5 g, 40 mmol)、铁粉(172 mg, 3 mmol)和乙酸钠(6.72 g, 80 mmol)在乙酸(40 mL)中的混悬液加温直至获得澄清溶液,并随后冷却至室温。向该混合物逐滴加入溴(7.2 g, 45 mmol)在冰醋酸(10 mL)中的溶液,历时15分钟。添加后,将反应混合物搅拌2小时并随后倒入冰水。所得的混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物从二氯甲烷再结晶以得到产物(2.3 g, 28%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H)。

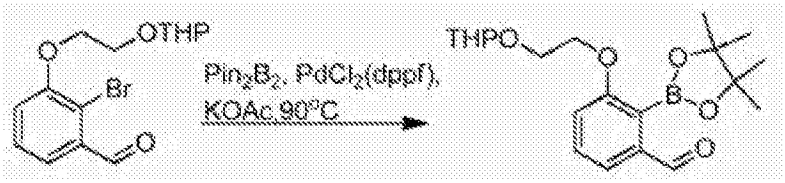
[0314] (b) 2-溴-3-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)苯甲醛

[0315] 

[0316] 在0℃将二氢吡喃(1.26 g, 15 mmol)逐滴加入2-溴乙醇(1.875 g, 15 mmol)。将混合物在0℃搅拌30 min并随后在室温搅拌2小时。将2-溴-3-羟基苯甲醛(2 g, 10 mmol)添加至该混合物中,随后添加碳酸钾(1.518 g, 11 mmol)、碘化钾(332 mg, 2 mmol)和干DMF(dry DMF) (20 mL)。将反应物在70℃下搅拌过夜。将溶液冷却至室温并用乙醚(100 mL)稀释。通过过滤除去无机盐并将滤液用己烷(100 mL)稀释。将有机层用水(50 mL×3)洗涤,并随后在减压下浓缩至干燥。残余物通过柱色谱在硅胶上使用乙酸乙酯和石油醚作为洗脱液纯化,以得到作为黄色油状物的目标化合物(3 g, 92%)。

[0317] MS (ESI) *m/z* =351 [M+23]$^+$, Rf=0.7 (PE:EA=3). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 6H).

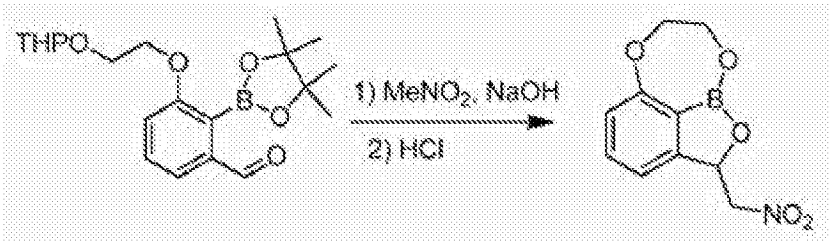
[0318] (c) 3-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛

[0319] 

[0320] 将2-溴-3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲醛 (160 g, 0.49 mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (249 g, 0.98 mol)、Pd(dppf)Cl_2 (20 g, 24.5 mmol)和 KOAc (144 g, 1.47 mol)在DMF (2.0 L)中的溶液在90℃下搅拌过夜。随后将反应混合物用水(4L)处理并随后用EtOAc (3x1.5 L)萃取。用盐水(250 mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥并且真空下浓缩至干燥。残余物通过柱色谱在硅胶上(石油醚:乙酸乙酯=10:1-2:1)纯化以得到作为黄色油状物的目标化合物(88 g,产率48%)。

[0321] MS (ESI) *m/z* =317 $[M+H]^+$, Rf=0.4 (PE:EA=3), ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.88 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.31-7.28 (d, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 6H), 1.29 (m, 12H).

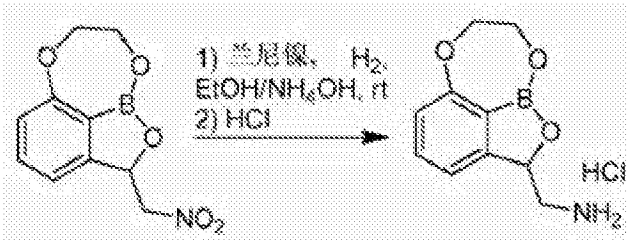
[0322] (d) 2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁

[0323] 

[0324] 在5-10 ℃向NaOH (4.8 g, 0.12 mol)在水(100 mL)中的溶液中添加硝基甲烷(18.3 g, 0.3 mol)。在5-10 ℃下搅拌15 min后,将十六烷基三甲基溴化铵(CTAB) (2.2 g, 6 mmol)添加至反应混合物中并随后在5-10 ℃下添加3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)- 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛 (45 g, 0.12 mol)。将反应化合物在室温下搅拌5小时。使用稀盐酸将反应混合物酸化至pH=1并在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤以得到作为白色固体的目标化合物(14.5 g, 51%)。

[0325] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.50-7.45 (t, 1H), 7.16-7.13 (d, 1H), 6.91-6.88 (d, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.41-4.14 (m, 3H).

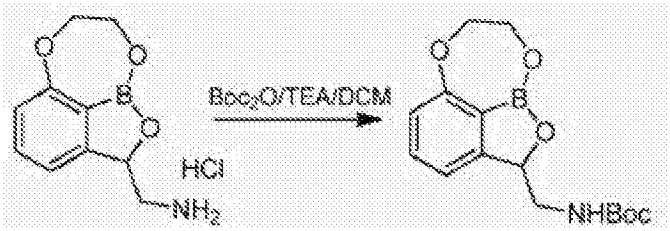
[0326] (e) (7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺盐酸盐

[0327] 

[0328] 将2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁 (1.5 g, 6.4 mmol)、兰尼镍(200 mg)和2 M NH_3(在EtOH (5 mL)中)在乙醇(40 mL)中的溶液在H_2气氛下在室温摇动2小时。将混合物经Celite床过滤并将滤液真空下浓缩。将粗胺溶解于EtOH (20 mL)并将HCl (气体)在Et_2O (30 mL)中的饱和溶液立即加入。1小时后,将混悬液过滤并将

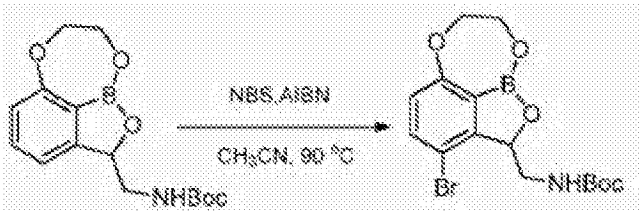
所得的固体用乙腈/己烷(2:1，2×20 mL)洗涤以得到作为白色固体的化合物(700 mg，45%)。MS (ESI) *m/z* = 206/224 $[M+H]^+$。

[0329] (f) ((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0330] 

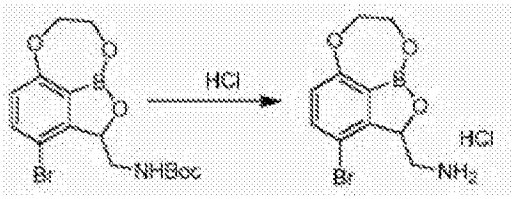
[0331] 在0℃下向(7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺盐酸盐(700 mg，2.9 mmol)和三乙胺(878.7 mg，8.7 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的混合物加入二碳酸二叔丁酯(948 mg，4.35 mmol)并将混合物在室温下搅拌2小时。反应用饱和$NaHCO_3$(15 mL)淬灭，并将所得的混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过快速柱色谱使用乙酸乙酯和石油醚作为洗脱液来纯化以得到期望产物(500 mg，56%)。MS (ESI) *m/z* = 250 $[M-56]^+$。

[0332] (g) ((3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0333] 

[0334] 向((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.5 mg，1.64 mmol)和NBS (354 mg，2.0 mmol)在乙腈(15 mL)中的溶液中添加AIBN(27 mg)并将混合物在90℃下搅拌1小时。随后将反应混合物真空下浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到期望产物(300 mg，50%)。MS (ESI) *m/z* = 328/330 $[M-56]^+$。

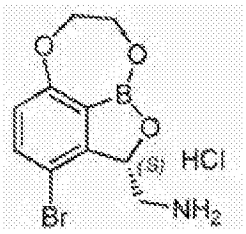
[0335] (h) 标题化合物

[0336] 

[0337] 将((3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.2 g，0.522 mmol)在饱和HCl (气体)(在Et_2O (10 mL)中)中的混合物在室温下搅拌1小时并浓缩至干燥(水浴温度< 30℃)。将残余物用乙腈(2×5 mL)研磨并将白色固体在高真空下干燥以得到作为白色固体的产物(140 mg，83%)。

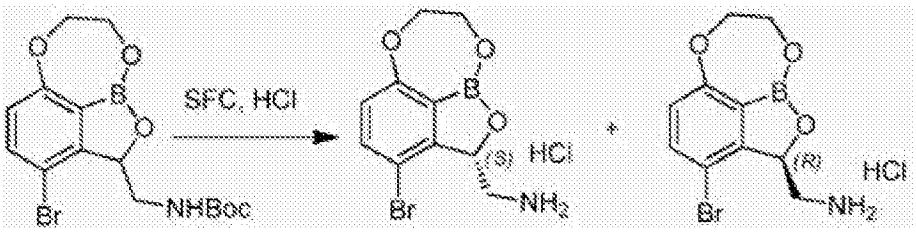
[0338] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (s, 3H), 7.64-7.61 (d, 1H), 6.93-6.90 (d, 1H), 5.51-5.49 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* = 284/286 $[M+H]^+$.

[0339] 实施例 2 (*S*)-(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺盐酸盐(G2-Br)

[0340] 

[0341] 方法A

[0342] (a) 标题化合物

[0343] 

[0344] 将外消旋化合物((3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(实施例 1, (g))经超临界流体色谱(SFC)分离 (手性柱 CHIRALCEL OJ-H,用MeOH (15%)和CO_2 (85%)洗脱并且获得两种手性化合物(S)-((3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(第二洗脱异构体, RT=3.8 min)和(R)-异构体((3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (第一洗脱异构体, RT=3.3 min)。将在饱和HCl (气体)在Et_2O (20 mL)中的溶液中的每一种手性化合物(1.2 g, 3.13 mmol)在室温下搅拌1小时并浓缩至干燥(水浴 < 30℃)。将残余物用乙腈(2×5 mL)洗涤并将白色固体在高真空下干燥以得到作为白色固体的产物(900 mg, 90%)。MS (ESI) *m/z* = 284/286 $[M + H]^+$。

[0345] (*S*)-(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺盐酸盐:

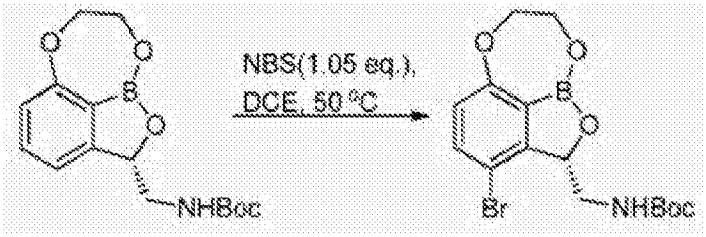
[0346] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 3H), 7.63-7.61 (d, 1H), 6.92-6.89 (d, 1H), 5.50-5.48 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H)。

[0347] (*R*)-(3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺盐酸盐:

[0348] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (s, 3H), 7.64-7.61 (d, 1H), 6.93-6.90 (d, 1H), 5.51-5.49 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H)。

[0349] 方法B

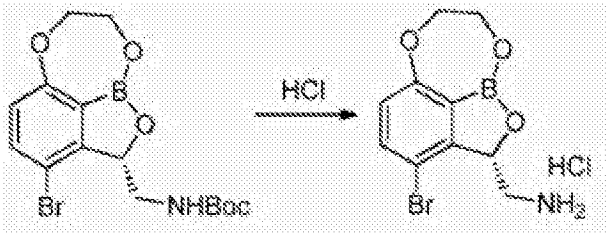
[0350] (a) (*S*)-((3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0351] 

[0352] 将(*S*)-((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (110.0 g, 360.50 mmol) (实施例 4, 方法B, (h))和NBS (67.4 g, 378.53 mmol)在DCE (1.1 L)中的混合物在50℃加热6小时。将溶液用热水(1L)洗涤三次并将有机溶液在真空下浓缩以获得作为黄色胶状物(gum)的期望的产物(132.0 g, 粗制的)(未经纯化地用于下一步骤)。

[0353] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.57-7.55 (d, J=8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85-6.83 (d, J=8 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.34-4.07 (m, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.17-3.16(m, 1H), 1.33 (s, 9H). LC-MS: [M-55] =327.8.

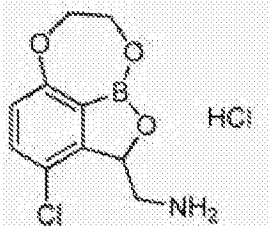
[0354] (b) 标题化合物

[0355] 

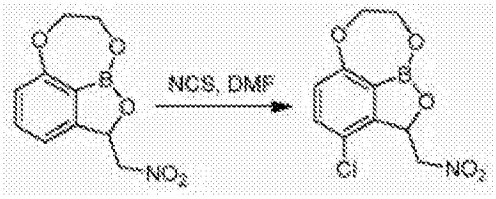
[0356] 将(*S*)-((3-溴-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (130.0 g, 粗制的)和浓HCl (100 mL)在1,4-二噁烷(500 mL)中的溶液在室温下搅拌8小时,在这时间过程中沉淀无色固体,将其过滤并用2-丙醇(200 mL)洗涤。将固体在真空50℃下干燥6小时以获得作为无色固体的期望产物的盐酸盐(60.0 g, 两个步骤51.9% 的总产率)。

[0357] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.45 (s, 3H), 7.64-7.62 (d, J=8, 1H), 6.92-6.90 (d, J=8, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.37-4.15 (m, 3H), 3.74-3.50 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 161.80, 151.28, 137.57, 118.64, 107.18, 80.04, 73.86, 69.18, 41.88. LC-MS: $[M+1]^+$ =283.9.

[0358] 实施例 3 3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐(G3-Cl)

[0359] 

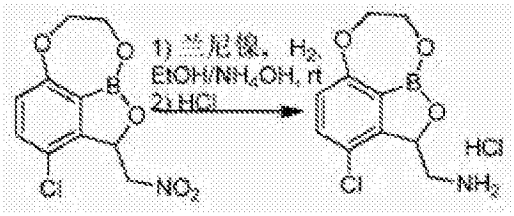
[0360] (a) 3-氯-2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽

[0361] 

[0362] 在80℃向2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘 (29 g, 123.4 mmol) (实施例 1, (d))在DMF (250 mL)中的溶液添加NCS (16.5 g, 123.4 mmol)在DMF (100 mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌30分钟。将反应混合物倒入冰水并用EtOAc (200 mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过再结晶从石油醚/乙酸乙酯(10:1)纯化以得到24 g的粗产物。

[0363] MS (ESI) *m/z* = 270 [M +H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52-7.49 (d, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.80-4.61 (m, 2H), 4.43-4.17 (m, 3H).

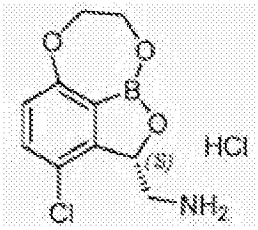
[0364] (b) 标题化合物

[0365] 

[0366] 将3-氯-2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘 (24 g, 89.22 mmol)、兰尼镍(4.0 g)和7 M NH_3在MeOH (20 mL)中的溶液在甲醇(300 mL)中的溶液在H_2气氛下在室温摇动2小时。将混合物经Celite床过滤并将滤液真空下浓缩。将粗胺溶解于MeOH(20 mL)并加入浓HCl(5 mL)。将所得的混合物在室温下搅拌1小时并随后在减压下浓缩。将所得的固体用乙腈/己烷(2:1, 2×200 mL)洗涤以得到作为白色固体的期望产物(12 g, 50%)。

[0367] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.19 (s, 3H), 7.51-7.48 (d, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 5.56-5.54 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* = 240 [M +H]$^+$.

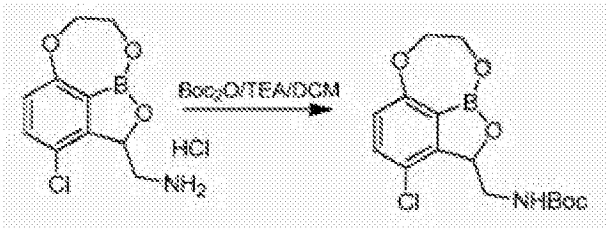
[0368] 实施例 4-I (*S*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲胺盐酸盐(G4-Cl)

[0369] 

[0370] 方法A

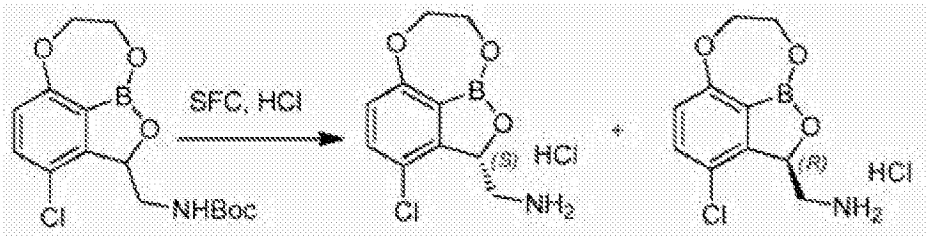
[0371] (a) ((3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基

甲酸叔丁酯

[0372] 

[0373] 在0℃下向(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐 (8.0 g, 33.7 mmol) (实施例 3,(b))和三乙胺(10.2 g, 101.2 mmol)在二氯甲烷(250 mL)中的混合物添加二碳酸二叔丁酯(11 g, 50.6 mmol)并将混合物在室温下搅拌2小时。反应用饱和$NaHCO_3$ (150 mL)淬灭,并将所得的混合物用EtOAc (2×200 mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC使用Daisogel 10μ C18柱(250 x 50 mm)纯化并用梯度水/乙腈(0.05% TFA)洗脱以得到期望产物(4.6 g, 47%)。MS (ESI) *m/z* = 284 [M-56] $^+$。

[0374] (b) 标题化合物

[0375] 

[0376] 外消旋化合物((3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯经SFC (手性柱CHIRALCEL OJ-H)分离,用EtOH (15%)和CO_2 (85%)洗脱并且获得两种手性化合物(S)-((3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (第二洗脱异构体, RT = 2.9 min)和

[0377] (R)-((3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (第一洗脱异构体, RT = 2.6 min)。将每一手性化合物(4.6 g, 13.6 mmol)在室温下在80 mL饱和HCl (气体)在Et_2O中的溶液中搅拌1小时并且浓缩至干燥(水浴温度 < 30℃)。将残余物用乙腈(2×5 mL)研磨并且将白色固体在高真空下干燥以得到分别作为白色固体的两种产物(*S*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐 (1.2 g)和(*R*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐 (2.3 g)。MS (ESI) *m/z* = 240 [M +H]$^+$。

[0378] (*S*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐:

[0379] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (s, 3H), 7.51-7.48 (d, 1H), 6.99-6.96

[0380]

(d, 1H), 5.59-5.57 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H)。

[0381] G4-Cl-(R) (*R*)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐:

[0382] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 3H), 7.51-7.48

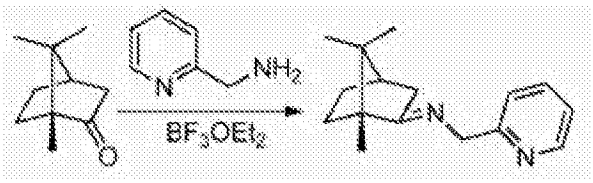
[0383]

(d, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 5.58-5.56 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 3.59 (m, 1H),

[0384] 3.05-3.01 (m, 1H)。

[0385] 方法B

[0386] (a) (Z)-1-(吡啶-2-基)-N-((1R)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚烷-2-亚基)甲胺

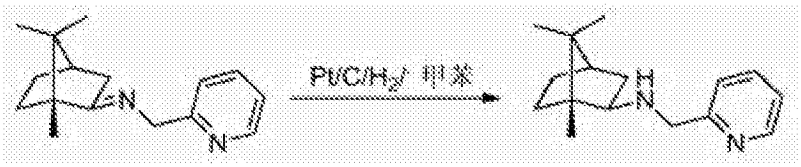
[0387] 

[0388] 将(+)-樟脑(371 g, 2.44 mol)、吡啶-2-基甲胺 (277 g, 2.56 mol)和$BF_3.Et_2O$ (17 g, 0.12 mol)在甲苯(3.7 L)中的混合物装入配备有迪安-斯脱克分水器、回流冷凝器、温度计和氮气进口的5 L圆底烧瓶。将混合物加热至回流,同时共沸去除水达20小时。将混合物冷却至15 ℃且用5%碳酸氢钠水溶液(2.5 L)淬灭,将有机相分离并用水(1.25 L × 2)洗涤,随后将混合物真空下浓缩至2 L。将残余物用于下一步中而不经纯化。

[0389]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.47-8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.77-8.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.22 (dd, J = 4.8 Hz, 1H), 4.49-4.38 (dd, J = 16.4 Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 243.

[0390] (b) (1*R*)-1,7,7-三甲基-N-(吡啶-2-基甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-胺

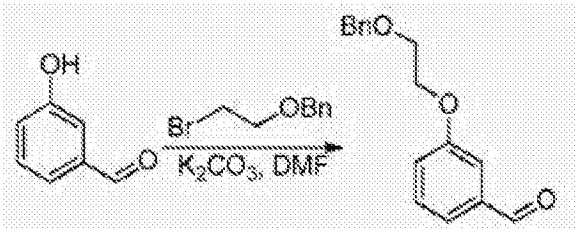
[0391] 

[0392] 将5% Pt/C (40 g)装入5 L压力容器,随后为(Z)-1-(吡啶-2-基)-N-((1R)-1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚烷-2-亚基)甲胺 (2.44 mol)在甲苯(2 L)中的溶液。将容器用100 psi氢气加压持续12小时的时期。将固体经Celite®过滤并将滤饼用甲苯(1 L)洗涤。将滤液在真空下浓缩以获得作为浅黄色油状物的期望的产物(经两个步骤获得435 g,总产率:73%)。

[0393]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.49-8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75-7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.21 (dd, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79-3.64 (dd, J = 14.4 Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.68-1.42 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 245.

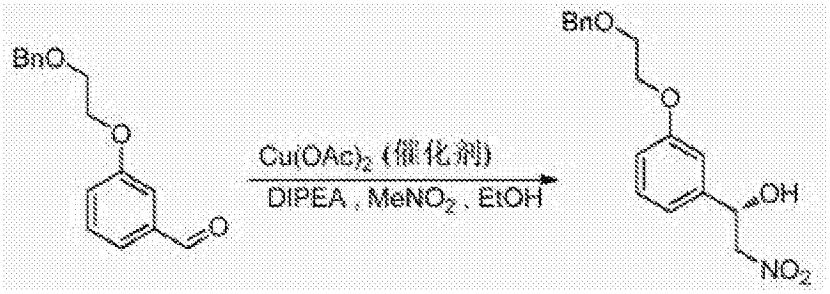
[0394] (c) 3-(2-(苄基氧基)乙氧基)苯甲醛

[0395] 

[0396] 向3-羟基苯甲醛 (2.90 kg, 23.75 mol)和((2-溴乙氧基)甲基)苯(4.26 kg, 19.79 mol)在DMF (9.3 L)中的溶液添加K_2CO_3 (3.83 kg, 27.70 mol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。向反应混合物加入水(15 L)和叔丁基甲基醚(23 L)。将有机相分离并用1N NaOH (2X15 L)和水(15 L)顺序洗涤,并随后浓缩至最少。加入乙醇(23 L)并将溶液在真空下浓缩以产生作为无色油状物的期望的产物(4.7 kg, 93%)。

[0397] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.98 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25-4.22 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.80-3.78 (t, J = 4.4 Hz, 2H). LCMS: $[M+Na]^+$ = 279.

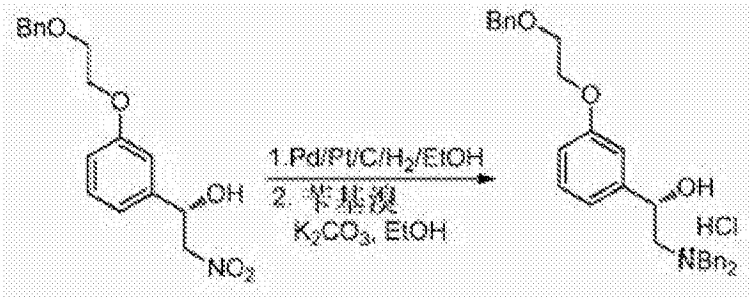
[0398] (d) (*S*)-1-(3-(2-(苄基氧基)乙氧基)苯基)-2-硝基乙醇

[0399] 

[0400] 将乙酸铜(II) (167 g, 0.92 mol)、(1*R*)-1,7,7-三甲基-N-(吡啶-2-基甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-胺 (269 g, 1.10 mol)在乙醇(19 L)中的混合物在室温下搅拌1小时,随后加入3-(2-(苄基氧基)乙氧基)苯甲醛 (4.70 kg, 18.34 mol)在乙醇(5 L)中的溶液。将反应混合物冷却至-30 ℃至-40 ℃的温度范围并随后逐滴加入硝基甲烷(9.9 L, 183.40 mol),保持温度低于-30 ℃,随后加入二异丙基乙胺(285 g , 2.20 mol)。将反应物在-30 ℃下搅拌24小时,并随后用三氟乙酸(314 g, 2.75 mol)淬灭。向所得的溶液中加入1 N HCl (24 L)和TBME (47 L)。将分离的有机相用水(24 L)洗涤并随后真空下浓缩。将残余物添加至石油醚/乙酸乙酯=5:1 (10 L)的混合物中。随后将黄色固体沉淀,通过用布氏漏斗过滤收集并在40℃下真空干燥6小时以产生作为白色固体的期望产物(5.00 kg, 86%)。

[0401] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.38-7.25 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 7.01-6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.87 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09-6.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.86-4.82 (dd, J = 12.4 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.78-3.76 (t, J = 4.8 Hz, 2H). LC-MS: $[M+Na]^+$ = 340.

[0402] (e) (*S*)-1-(3-(2-(苄基氧基)乙氧基)苯基)-2-(二苄基氨基)乙醇盐酸盐

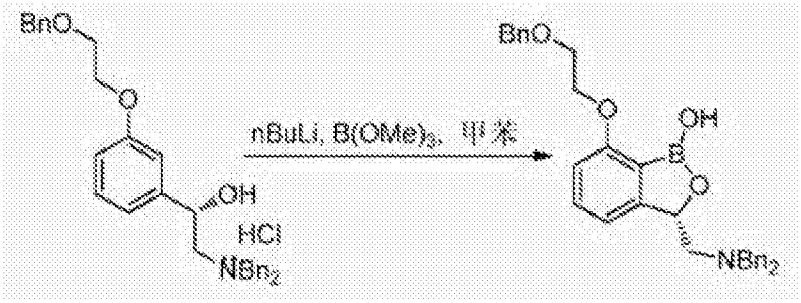
[0403] 

[0404] 将10% Pd/C (800 g)和10% Pt/C (200 g)装入压力容器,随后装入(*S*)-1-(3-(2-(苄基氧基)乙氧基)苯基)-2-硝基乙醇 (5.00 kg, 15.76 mol)在乙醇(50 L)中的溶液。将容器用100 psi的氢气室温下加压12小时。将固体经Celite®过滤并将滤饼用乙醇(5 L)洗涤。向滤液中顺序加入K_2CO_3 (4.80 kg, 34.67 mol)和苄基溴(5.93 kg, 34.67 mol)。将反应混合物在室温搅拌24小时。将固体过滤并用乙醇(1L)洗涤。将滤液用水(20L)稀释并随后加热至50℃。将溶液在50℃下搅拌30分钟并随后经1小时逐滴加入浓HCl(1.5L)。将混合物冷却至0℃并在0℃保持额外30分钟。将产物过滤并用20%乙醇水溶液(1L)洗涤以产生作为无色固体的期望产物的盐酸盐(经两个步骤,5.00 kg,63%)。

[0405]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.67 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 4H), 7.47-7.45 (m, 6H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.25-7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86-6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.77-6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.04-5.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.51-4.38 (m, 4H), 4.09-4.07 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.77-3.75 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 3.13-2.96 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 468.

[0406] (f) (*S*)-7-(2-(苄基氧基)乙氧基)-3-((二苄基氨基)甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇

[0407] 

[0408] 在N_2气氛下经6小时向(*S*)-1-(3-(2-(苄基氧基)乙氧基)苯基)-2-(二苄基氨基)乙醇盐酸盐 (3.85 kg, 7.64 mol)在干燥甲苯(39 L)中的-30 ℃溶液逐滴加入n-BuLi (15.3 L, 38.20 mol)。添加后,将混合物在-30 ℃再搅拌1小时,并随后冷却至-70℃;逐滴加入硼酸三甲酯(3.97 kg, 38.20 mol)并保持温度低于 -60 ℃。添加后,允许反应混合物加温至室温并搅拌过夜。将反应物用5%$NaHCO_3$水溶液(20 L)淬灭并剧烈搅拌15分钟,将所得的混悬液过滤并将滤液分离。将有机层用水(20 L × 3)洗涤并在真空下浓缩,将残余物通过凝胶色谱用石油醚/乙酸乙酯=5:1洗脱来纯化以产生作为黄色固体的期望产物(1.80 kg, 48 %)。

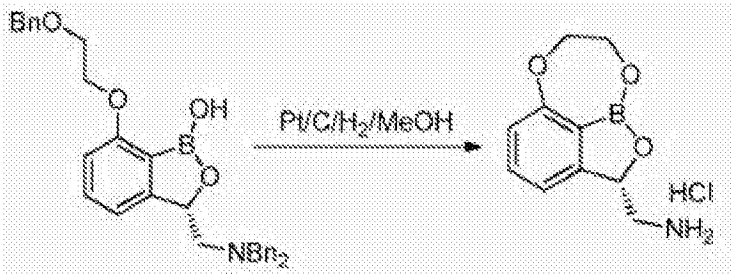
[0409]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 16H), 6.82-6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72-6.70 (d, J = 7.6 Hz , 1H), 5.34-5.31 (dd, J = 7.6 Hz,

[0410]

1H), 4.60 (s, 2H), 4.22-4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.80-3.72 (m, 6H), 2.88-2.84 (dd, J = 13.6 Hz , 1H), 2.47-2.45 (dd, J = 10 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 494.

[0411] (g) (*S*)-(7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐

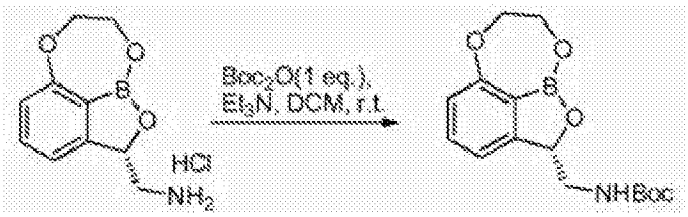
[0412] 

[0413] 将10 % Pd/C (180 g)装入压力容器,随后装入(*S*)-7-(2-(苄基氧基)乙氧基)-3-((二苄基氨基)甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇 (1.80 kg, 3.65 mol)在甲醇(18 L)、甲苯(3.6 L)和1 N HCl (4 L)中的溶液。将容器在50℃下用100 psi氢气加压持续12小时的时期。将固体经Celite过滤并将滤饼用甲醇(1 L)洗涤。将滤液在真空下浓缩并将残余物用2-丙醇(3.6 L)处理,室温下搅拌30分钟。将所得的固体通过过滤收集并用2-丙醇(500 mL)洗涤,50℃下真空下干燥6小时以产生作为浅黄色粉末的期望产物(680 g, 77%)。

[0414]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.38 (s, 3H), 7.52-7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 206.

[0415] (h) (*S*)-((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

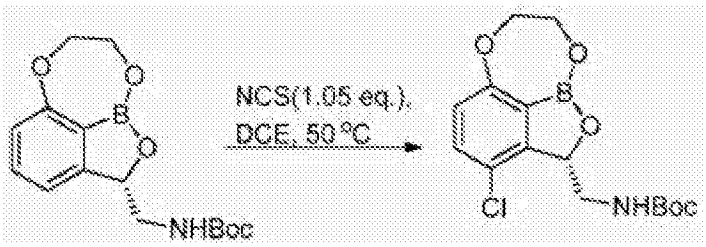
[0416] 

[0417] 向(*S*)-(7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐(390 g, 1.62 mol)和Et_3N (163.4 g, 4.85 mol)在DCM (4.6 L)中的溶液室温下经2小时逐滴加入$(Boc)_2O$ (353.0 g 1.62 mol)。加入后,将反应混合物室温下再搅拌3小时。将反应物用1N HCl (4 L)淬灭并将有机相分离并用水(4 L)洗涤,真空下浓缩以获得作为淡白色固体的期望产物(460 g, 93%)。

[0418]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.46-7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87-6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 3H), 3.41(s, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). LC-MS: [M-55] = 250.

[0419] (i) (*S*)-((3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

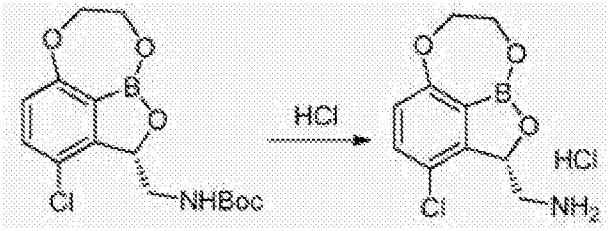
[0420] 

[0421] 将(*S*)-((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (315.0 g, 1.03 mol) 和NBS (144.5 g, 1.08 mol)在二氯乙烷(3.5 L)中的混合物在50℃加热24小时。将溶液用热水(50℃, 4 L × 3)洗涤并将有机相在真空下浓缩以获得作为黄色固体的期望产物(400.0 g, 粗制的),其未经进一步纯化用于下一步骤。

[0422]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.44-7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 3H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.17-3.15(m, 1H), 1.33 (s, 9H). LC-MS: [M-55] = 284.

[0423] (j) 标题化合物

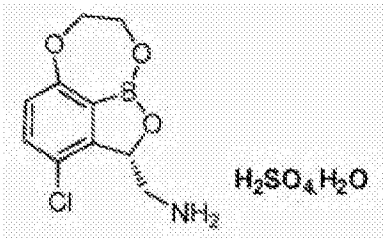
[0424] 

[0425] 将(*S*)-((3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (400.0 g, 粗制的)和浓HCl (500 mL)在1,4-二噁烷 (2 L)中的溶液室温下搅拌8小时,在该时间过程中沉淀无色固体,将其收集并用2-丙醇(200 mL)洗涤。固体从H_2O和二噁烷(400 mL/2000 mL)中再结晶以获得期望产物的盐酸盐(经两个步骤,110.0 g, 39%)。

[0426]

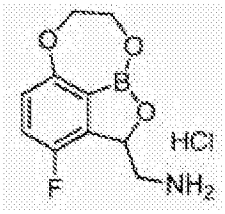
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.48-8.35 (br, 3H), 7.52-7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00-6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d6): 161.22, 149.15, 134.61, 119.35, 118.31, 79.14, 73.92, 69.22, 41.88. LC-MS: [M+H]+ = 240.

[0427] 实施例 4-II (S)-(3-氯-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲胺二氢硫酸盐·H_2O (G4-Cl)

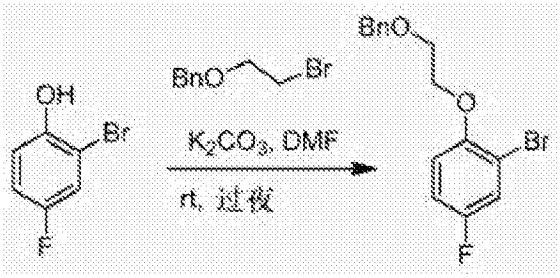
[0428] 

[0429] 将(S)-((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(13.25 kg)和NCS (8.75 kg)于二氯乙烷(132.5 L)中的混合物在70℃下加热直至反应通过HPLC判定完成。在减压下浓缩混合物,冷却至 25 ℃并加入丙酮(106 L)。过滤浆体,用丙酮(26.5 L)洗涤。将湿滤饼在水(13.25 L)和1,4-二噁烷(66.25 L)中形成浆体,加热至50 ℃持续20-30分钟,冷却至15 ℃,过滤并用1,4-二噁烷(26.5 L)洗涤滤饼。将湿滤饼溶解于甲醇(68.9 L),过滤并在减压下浓缩滤液。将甲基叔丁醚(66.25 L)加入残余物中并将混合物在减压下浓缩。加入甲基叔丁醚(78.7 L)、异丙醇(8.7 L)和硫酸(4.6 L),并将混合物加热至50 ℃并搅拌直至硫酸盐含量为24.32-29.72%。将混合物冷却至25 ℃,搅拌1小时,过滤,并将滤饼用甲基叔丁醚(17.5 L)洗涤并干燥以产生期望的产物(42%)。

[0430] 实施例 5 (3-氟-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺盐酸盐) (G5-F)

[0431] 

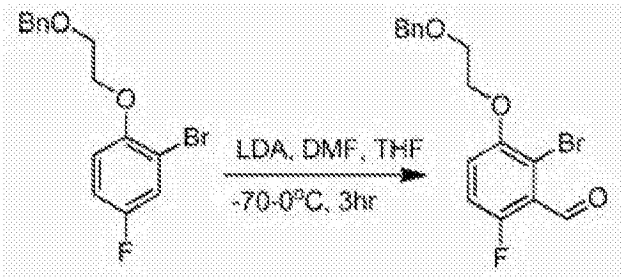
[0432] (a) 1-(2-(苄基氧基)乙氧基)-2-溴-4-氟苯

[0433] 

[0434] 将2-溴-4-氟苯酚(1.91 g, 10 mmol)、((2-溴乙氧基)甲基)苯(2.6 g, 12 mmol)和K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol)在40 mL的DMF的溶液在25℃下搅拌16小时。随后将混合物倒入300 mL水中,用乙酸乙酯(200 mL)萃取,用水(200 mL)和盐水(100 mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:5)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的产物(3.1 g, 95%)。

[0435] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (dd, 1H), 7.36-7.15 (m, 7H), 4.60 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H).

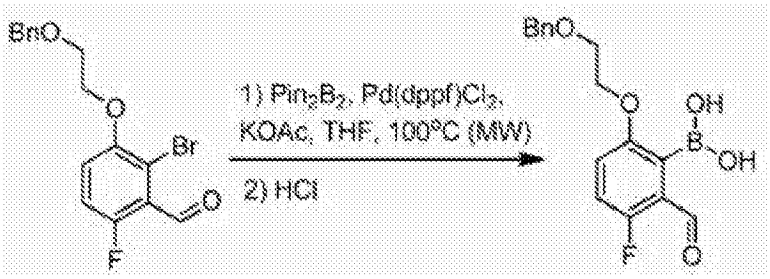
[0436] (b) 3-(2-(苄基氧基)乙氧基)-2-溴-6-氟苯甲醛

[0437] 

[0438] 将1-(2-(苄基氧基)乙氧基)-2-溴-4-氟苯 (1.6 g, 4.9 mmol)在30 mL的THF中的溶液冷却至-70℃,并逐滴加入LDA (2.0 M于THF中的溶液, 3.5 mL, 7 mmol)。将所得的混合物在低温下保持搅拌2小时,随后加入DMF (1.1g, 15 mmol)在THF (3 mL)中的溶液。将混合物搅拌1小时并随后允许加温至0℃。其通过饱和NH_4Cl水溶液淬灭并将混合物用乙酸乙酯(100 mL)萃取。将有机层用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,并用无水硫酸钠进行干燥。将溶剂在减压下去除并将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:3)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的产物(1.2 g, 69%)。

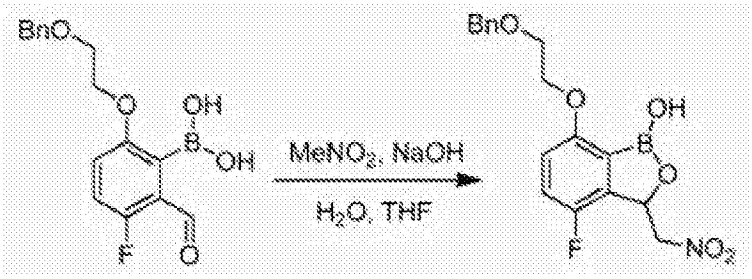
[0439] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 7.48-7.27 (m, 7H), 4.60 (s, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H).

[0440] (c) 6-(2-(苄基氧基)乙氧基)-3-氟-2-甲酰基苯基硼酸

[0441] 

[0442] 将3-(2-(苄基氧基)乙氧基)-2-溴-6-氟苯甲醛 (1 g, 2.8 mmol)、Pin_2B_2 (1 g, 4 mmol)、KOAc (0.56 g, 6 mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 g)在30 mL THF中的溶液用N_2脱气六次。随后将混合物在100℃ (微波辐射)下加热4小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:5)洗脱来纯化。将级分合并并在减压下浓缩。将残余物溶解于THF(20 mL)和6N HCl(4 mL)中并将所得的混合物室温下搅拌1小时。将其用乙酸乙酯(20ml x 3)萃取后,将合并的有机层在减压下浓缩以产生粗产物(0.5 g, 56%)。将其直接用于下一步中,而不进行进一步纯化。LC-MS:336.0 $[M+H_2O]^+$。

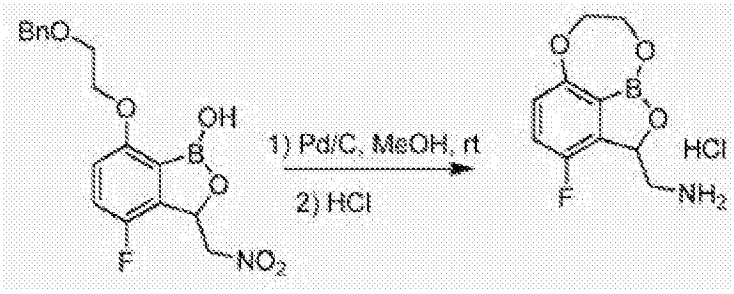
[0443] (d) 7-(2-(苄基氧基)乙氧基)-4-氟-3-(硝基甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇

[0444] 

[0445] 室温下向6-(2-(苄基氧基)乙氧基)-3-氟-2-甲酰基苯基硼酸(0.5 g, 1.6 mmol)

和CH_3NO_2 (0.2 g, 3.5 mmol)在10 mL THF中的搅拌的溶液中加入NaOH (0.028 g, 0.7 mmol)在3 mL水中的溶液。随后将混合物在室温下搅拌16小时并在0℃用浓HCl酸化至pH=1。将混合物用乙酸乙酯(20 mL)萃取,并将有机层用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤,然后用无水硫酸钠进行干燥。在将溶剂在减压下去除后,将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:10)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的粗产物(0.5 g, 88%)。LC-MS:379.0 $[M+H_2O]^+$。

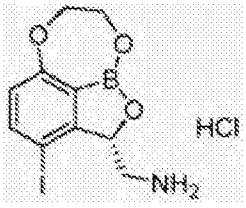
[0446] (e) 标题化合物

[0447] 

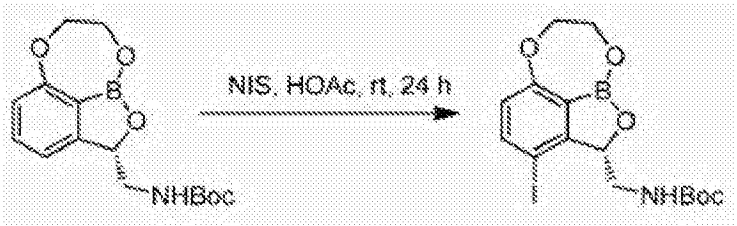
[0448] 将7-(2-(苄基氧基)乙氧基)-4-氟-3-(硝基甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇 (0.5 g, 1.4 mmol)和Pd/C (10%, 0.1 g)在20 mL甲醇中的溶液在1 atm的H_2室温下氢化48小时。随后将其经Celite床过滤并将滤液在减压下浓缩以产生油状物。将粗产物通过制备型HPLC使用Daisogel 10μ C18柱(250 x 50 mm)来纯化并用水/乙腈(0.05% TFA)的梯度洗脱。在减压下浓缩收集的级分。将残余物溶解于醚(5 mL)并加入2N HCl (0.2 mL)。将所得的混合物室温下搅拌1小时。将固体通过过滤收集并用乙醚(10 mL)洗涤以产生作为白色固体的标题化合物(0.035 g, 10%)。

[0449] LC-MS: 223.9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (brs, 3H), 7.33 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 5.68 (d, 1H), 4.69 (brs, 1H), 4.37-4.23 (m, 3H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.03 (t, 1H).

[0450] 实施例 6 (*S*)-(3-碘-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲胺盐酸盐 (G6-I)

[0451] 

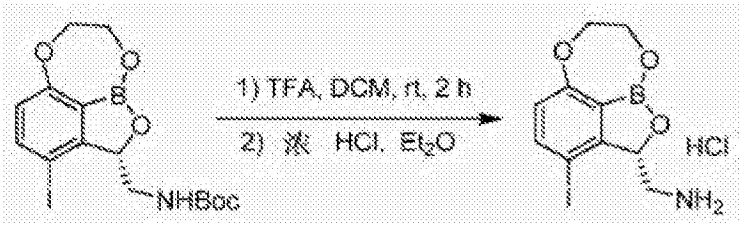
[0452] (a) (*S*)-((3-碘-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0453] 

[0454] 将(*S*)-((7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸

叔丁酯(300 mg, 0.98 mmol) (实施例 4, 方法B, (h))和NIS (265 mg, 1.18 mmol)在6 mL AcOH中的溶液在室温下搅拌24小时。将溶剂在40 ℃下减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC使用Daisogel 10μ C18柱(250 x 50 mm)纯化并用水/乙腈(0.05% TFA)的梯度洗脱以得到作为淡黄色油状物的产物(200 mg, 47%)。LC-MS:432 $[M+H]^+$。

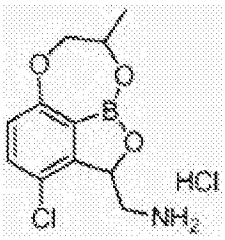
[0455] (b) 标题化合物

[0456] 

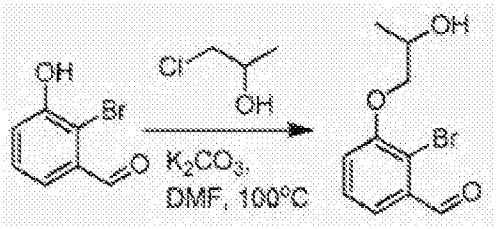
[0457] 将(*S*)-((3-碘-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萸-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(140 mg, 0.32 mmol)和TFA (0.5 ml)在5 mL DCM中的溶液室温下搅拌2小时。将溶剂在40 ℃下减压下蒸发。将残余物溶解于醚(5 mL)并加入2N HCl在水 (0.2 mL)中的溶液。将所得的混合物室温下搅拌15分钟。将固体通过过滤收集并用乙醚(10 mL)洗涤以产生作为白色固体的标题化合物(90 mg, 75%)。

[0458] LC-MS: 332.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (brs, 3H), 7.80 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.72-4.53 (m, 1H), 4.4-4.08 (m, 3H), 3.78-3.5 (m, 1H), 3.06-2.78 (m, 1H).

[0459] 实施例 7 (3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萸-2-基)甲胺盐酸盐(G7-Cl)

[0460] 

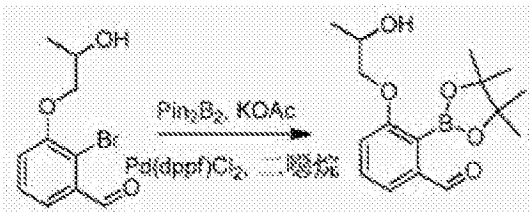
[0461] (a) 2-溴-3-(2-羟基丙氧基)苯甲醛

[0462] 

[0463] 将2-溴-3-羟基苯甲醛 (6.0 g, 29.85 mmol)、1-氯丙烷-2-醇 (8.46 g, 89.55 mmol)和K_2CO_3 (8.24, 59.7 mmol)在DMF (100 mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。随后将反应混合物通过加入水(4L)淬灭并随后用EtOAc (3x1.5 L)萃取。用盐水(250 mL)洗涤组合的有机层,经无水Na_2SO_4干燥并且真空下浓缩至干燥。残余物通过柱色谱在硅胶上(石油醚:乙酸乙酯=5:1-2:1)纯化以得到目标粗制化合物(8.77 g)。MS (ESI) *m/z* =259/261 $[M+H]^+$。

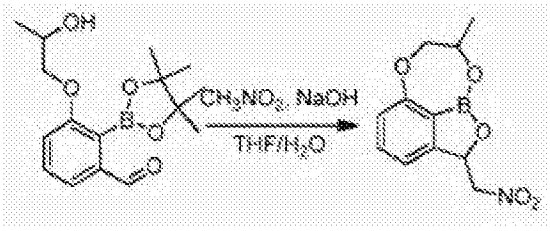
[0464] (b) 3-(2-羟基丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯

甲醛

[0465] 

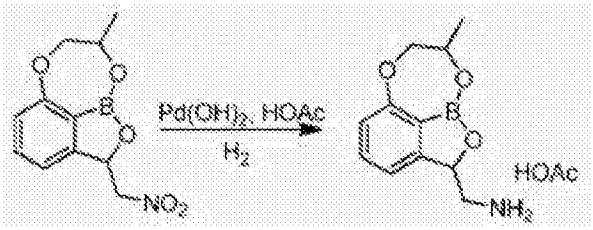
[0466] 将2-溴-3-(2-羟基丙氧基)苯甲醛 (8.77 g, 34 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(17.27 g, 68 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (2.49 g, 3.4 mmol)和 KOAc (9.99 g, 102 mmol)在二噁烷 (200 mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。随后将反应混合物通过加入水(200 mL)淬灭并随后用EtOAc (3x200 mL)萃取。用盐水(250 mL)洗涤组合的有机层,经无水Na_2SO_4干燥并且真空下浓缩至干燥。残余物通过柱色谱在硅胶上(石油醚:乙酸乙酯=5:1-1:1)纯化以得到目标粗制化合物(6 g)。MS (ESI) *m/z* = 307 $[M+H]^+$。

[0467] (c) 8-甲基-2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘

[0468] 

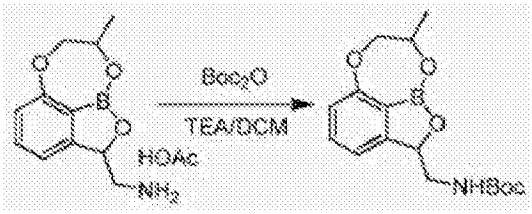
[0469] 在5-10 ℃向NaOH (261.4 mg, 6.54 mmol)在水(8 mL)中的溶液中添加硝基甲烷(1.2 g, 19.6 mmol)。在5-10℃下搅拌15 min后,将CTAB (0.19 g, 0.52 mmol)添加至反应混合物中并随后在5-10℃下添加3-(2-羟基丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛 (2.0 g, 6.54 mmol)。将反应化合物在室温下搅拌5小时。使用稀盐酸将反应混合物酸化至pH=1并在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤以得到目标化合物(541 mg, 33%)。

[0470] (d) (8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲胺乙酸盐

[0471] 

[0472] 将8-甲基-2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘 (541 mg, 2.173 mmol)和氢氧化钯(300 mg)在乙酸(10 mL)中的溶液在H_2气氛下室温下摇动过夜。将混合物经Celite床过滤并将滤液真空下浓缩以产生粗化合物(350 mg)。MS (ESI) *m/z* = 220 $[M+H]^+$。

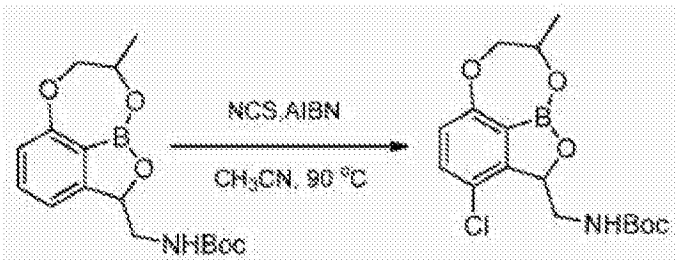
[0473] (e) ((8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0474] 

[0475] 在0℃下向粗制化合物(8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲胺乙酸盐(3.0 g, 10.75 mmol)和三乙胺(6.5 g, 64.5 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中的混合物加入二碳酸二叔丁酯(3.5 g, 16.13 mmol)并将混合物室温下搅拌2小时。将反应物用饱和$NaHCO_3$ (15 mL)淬灭并将所得的混合物用EtOAc (3x80 mL)萃取,将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC使用Daisogel 10μ C18柱(250 x 50 mm)纯化,用梯度水/乙腈(0.05% TFA)洗脱以得到产物(700 mg)。

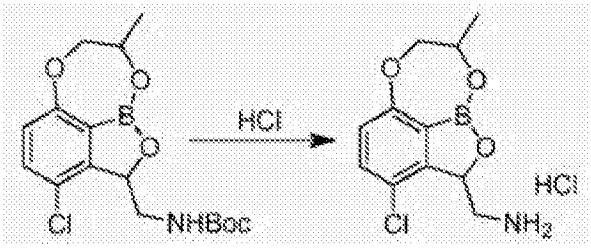
[0476] MS (ESI) *m/z* = 264 [M-56]$^+$, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44-7.39 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 1.42-1.09 (m, 15H).

[0477] (f) ((3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0478] 

[0479] 向((8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (300 mg, 0.94 mmol)和1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (151.4 mg, 1.13 mmol)在CH_3CN (20 mL)中的溶液加入2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈 (15.4 mg, 0.094 mmol)并将混合物在90℃下搅拌2小时。随后将反应混合物在高真空下浓缩并将残余物通过制备型HPLC使用Gemini® 5μ C18柱(150 x 21.2 mm)纯化并用梯度水/乙腈(0.05% TFA)洗脱以产生期望产物(150 mg, 45%)。MS (ESI) *m/z* = 298 [M -56]$^+$。

[0480] (g) 标题化合物

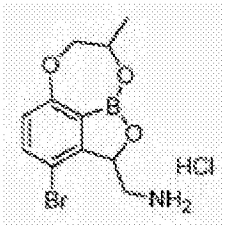
[0481] 

[0482] 在室温将((3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (150 mg, 0.425mmol)于Et_2O/HCl和Et_2O (10 mL)中搅拌2小时并浓缩至干燥(水浴< 30 ℃)。将残余物用乙腈(2×5 mL)洗涤并将白色固体在高真空下干燥以得到作为白色固体的产物(120 mg, 97%)。

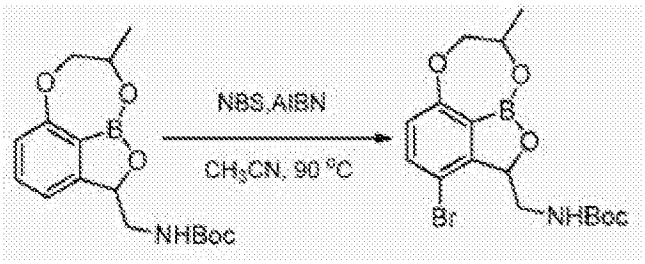
[0483]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 3H), 7.51-7.48 (d, 1H), 7.02-6.99 (d, 1H), 5.58-5.56 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.33-4.17 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* = 254 [M + H]$^+$.

[0484] 实施例 8 (3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲胺盐酸盐(G8-Br)

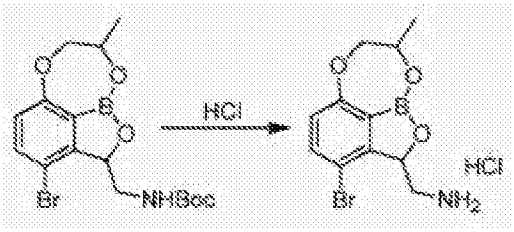
[0485] 

[0486] (a) ((3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0487] 

[0488] 向((8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (180 mg, 0.564 mmol)(实施例5, (e))和1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (120 mg, 0.677 mmol)在CH_3CN (20 mL)中的溶液加入2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈 (9.2 mg, 0.056 mmol)并将混合物在90℃下搅拌2小时。随后将反应混合物在高真空下浓缩并将残余物通过制备型HPLC使用Gemini® 5μ C18柱(150 x 21.2 mm)纯化,用梯度水/乙腈(0.05% TFA)洗脱以产生产物(60 mg)。MS (ESI) *m/z* = 342/344 [M -56]$^+$。

[0489] (b) 标题化合物

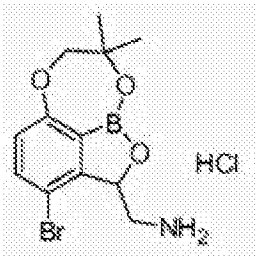
[0490] 

[0491] 将((3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (60 mg, 0.15 mmol)于饱和HCl (气体)在Et_2O (10 mL)中的溶液中在室温下搅拌2小时并浓缩至干燥(水浴温度< 30 ℃)。将残余物通过制备型HPLC使用Gemini® 5u C18柱(150 x 21.2 mm)纯化,用梯度水/乙腈(0.05% TFA)洗脱以得到作为白色固体的产物(20 mg)。

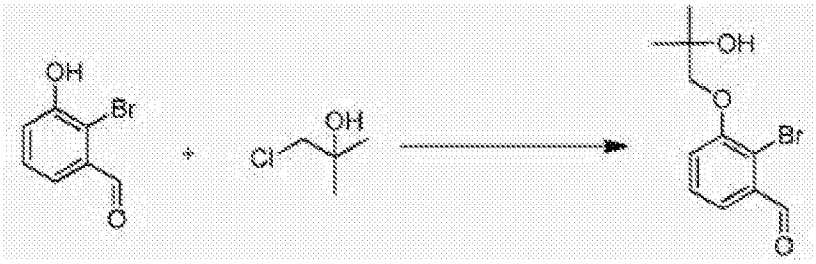
[0492]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (br, 3H), 7.65 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.29-1.21 (d, 3H). MS (ESI) m/z = 298/300 [M + H]+.

[0493] 实施例 9 (3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲胺盐酸盐(G9-Br)

[0494] 

[0495] (a) 2-溴-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯甲醛

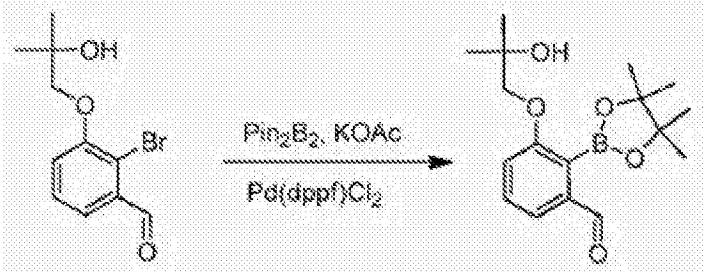
[0496] 

[0497] 将2-溴-3-羟基苯甲醛 (7.5 g, 37.3 mmol)、1-氯-2-甲基丙烷-2-醇 (9.4 g, 85.6 mmol)和Na_2CO_3 (6.7 g, 63.2 mmol)在70 mL DMSO中的溶液在140 ℃下搅拌3小时。随后将混合物冷却至室温,倒入300 mL水中,用乙酸乙酯(600 mL)萃取,用水(300 mL)、盐水(50 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯和石油醚(1:3)的混合物洗脱以产生作为无色油状物的标题化合物(9.2 g, 90.3%)。

[0498]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.43 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, J1=3.0, J2=7.5), 7.40~7.34 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H, J1=3, J2=7.5), 3.90 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

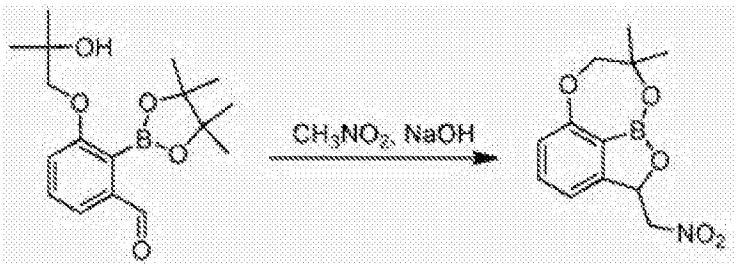
[0499] (b) 3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛

[0500] 

[0501] 将2-溴-3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯甲醛 (9.2 g, 33.7 mmol)、Pin_2B_2 (17.1 g, 67.4 mmol)、KOAc (9.9 g, 101.1 mmol)和Pd(dppf)Cl_2 (2.5 g)在240 mL 1,4-二噁烷中的溶液用N_2脱气六次。随后将反应物在99℃下氮气下搅拌16小时。将反应物冷却、过

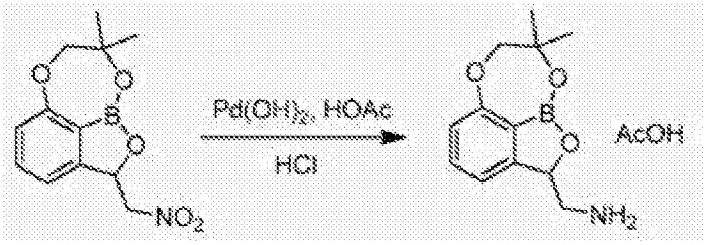
滤、随后在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯和石油醚(1:5)的混合物洗脱以产生包括脱溴(de-Br)副产物的标题化合物(10 g，粗制的)(直接用于下一步而未经进一步纯化)。

[0502] (c) 8,8-二甲基-2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁

[0503] 

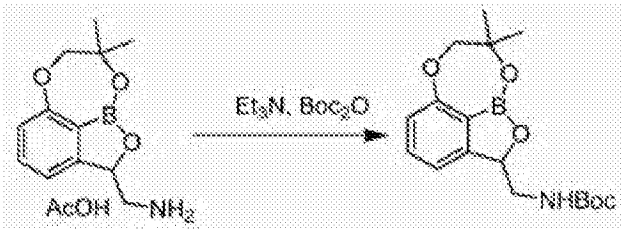
[0504] 室温下向3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛 (10 g，31.3 mmol)和CH_3NO_2 (5.7 g，93.8 mmol)在100 mL THF中的搅拌的溶液中加入NaOH (1.25 g，31.3 mmol)在60 mL水中的溶液。然后将反应物在室温下搅拌16小时。随后将反应物在0 ℃下通过浓HCl酸化至pH=1并在室温下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(100 mL)萃取，用水(30 mL)和盐水(30 mL)洗涤，并经无水硫酸钠进行干燥。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯和石油醚(1:10)的混合物洗脱以产生作为无色油状物的标题化合物(3 g，36.5%)。

[0505] (d) (8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲胺乙酸盐

[0506] 

[0507] 将8,8-二甲基-2-(硝基甲基)-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁(1 g，3.8 mmol)和$Pd(OH)_2$ (10%，0.2 g)在20 mL乙酸中的溶液在1 atm的H_2下在室温下氢化16小时。随后将混合物过滤并将溶剂在40℃下减压下蒸发以产生作为油状物(乙酸盐)的标题化合物 (0.9 g，粗制的)。LC-MS:234.1 $[M+H]^+$。

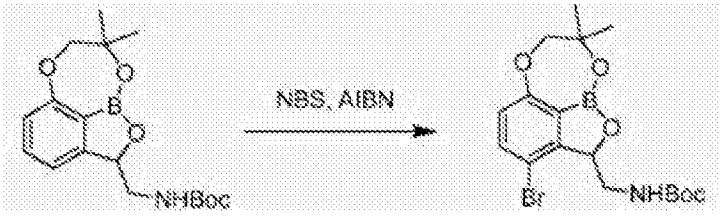
[0508] (e) ((8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0509] 

[0510] 向冷却至0℃的(8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲胺乙酸盐(0.7 g，2.39 mmol)在70 mL CH_2Cl_2中的搅拌的溶液中加入Et_3N (0.61 g，6.0 mmol)。随后将Boc_2O (0.98 g，4.5 mmol)以一份加入，并将反应物在室温下搅拌

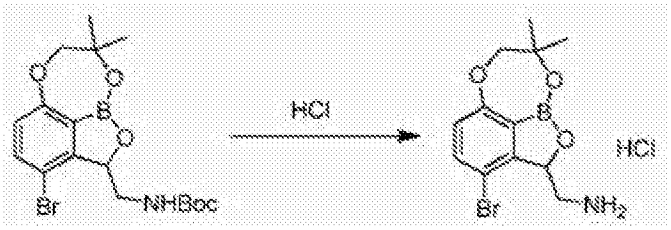
16小时。将混合物用0.3 N HCl (30 mL)、水(30 mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯和石油醚(1:4)的混合物洗脱以产生作为油状物的标题化合物(0.63 g, 79%)。LC-MS:234.1 $[M+H-100]^+$。

[0511] (f) ((3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0512] 

[0513] 将((8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (232 g, 0.70 mmol)、NBS (143 mg, 0.80 mmol)和AIBN (20 mg)在30 mL乙腈中的溶液在回流下搅拌1小时。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯和石油醚(1:4)的混合物洗脱以产生作为固体的标题化合物(260 mg, 88.6%)。LC-MS:312.0/314.0 $[M+H-100]^+$。

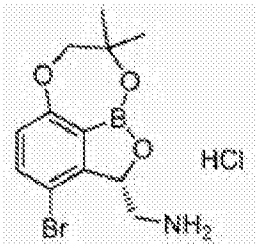
[0514] (g) 标题化合物

[0515] 

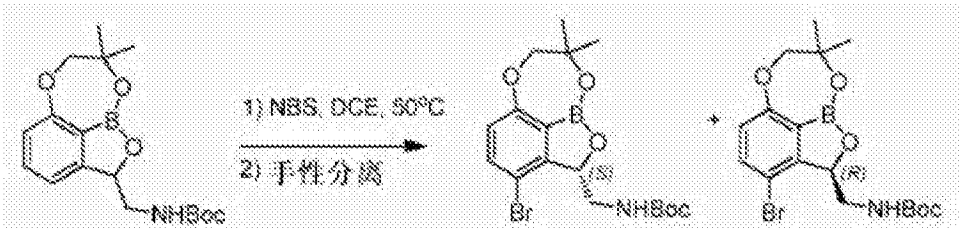
[0516] 将((3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (260 mg, 0.63 mmol)在饱和HCl溶液(在1,4-二噁烷(20 mL)中)中的溶液室温下搅拌3小时。将溶剂在40℃下减压下蒸发并将残余物通过制备型HPLC使用Gemini® 5u C18 柱(150 × 21.2 mm)纯化，用梯度水/乙腈(0.05% TFA)洗脱、用0.1 mL浓HCl处理以产生作为白色固体的期望产物(20 mg, 9.1%)。

[0517] LC-MS: 311.9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.63 (d, 1H, J=8), 6.95 (d, 1H, J=8), 5.52~5.45 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, J=12), 4.17 (d, 1H, J=16), 4.09~3.85 (m, 1H), 3.13~2.98 (m, 1H), 1.37~1.30 (m, 6H).

[0518] 实施例 10 (*S*)-(3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲胺盐酸盐(G10-Br)；

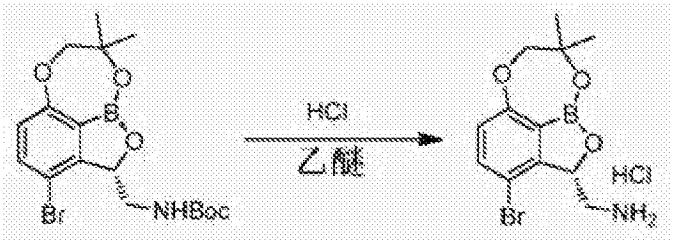
[0519] 

[0520] (a) (*S*)-((3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0521] 

[0522] 将((8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (5.5g, 16.5 mmol) (实施例 9, (e))和NBS (3.2 g, 18.2 mmol)在100 mL二氯乙烷中的溶液在50℃下搅拌18小时。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯和石油醚(1:10)的混合物洗脱以产生作为油状物的标题化合物(5.9 g, 86.5%)。外消旋化合物经SFC (手性柱CHIRALPAK AD-H,用EtOH (20%)和CO_2 (80%)洗脱)分离以产生2.2g (S)-异构体(第一洗脱异构体, RT = 3.0 min)和2.2 g (R)-异构体 (第二洗脱异构体, RT = 4.1 min)。LC-MS:312.0/314.0 $[M+H-100]^+$。

[0523] (b) 标题化合物

[0524] 

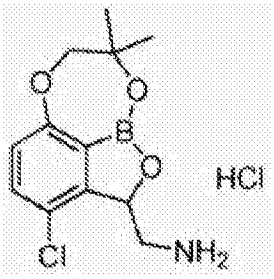
[0525] 室温下将干燥的HCl通过(*S*)-((3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (2.2 g, 5.34 mmol)在乙醚(150 mL)中的溶液鼓泡3小时并随后搅拌18小时。将溶剂过滤并将滤饼真空干燥以产生作为白色固体的(S)-异构体(1.4 g, 76%)。

[0526] LC-MS: 311.9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (brs, 3H), 7.64 (d, 1H, J=8), 6.96 (d, 1H, J=8), 5.48~5.46 (m, 1H), 4.43~4.40 (m, 1H), 4.21~4.10 (m, 1H), 3.75~3.55 (m, 1H), 3.05~2.95 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H).

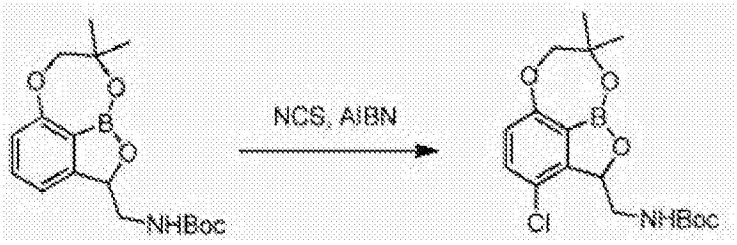
[0527] 类似地,酸处理(R)-((3-溴-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯产生作为白色固体的相应(R)-异构体(1.4 g, 76%)。

[0528] LC-MS: 312.0 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.29 (brs, 3H), 7.65 (d, 1H, J=8), 6.96 (d, 1H, J=8), 5.48~5.46 (m, 1H), 4.42~4.39 (m, 1H), 4.22~4.10 (m, 1H), 3.75~3.50 (m, 1H), 3.03~2.93 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H).

[0529] 实施例 11 (3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲胺盐酸盐(G11-Cl)

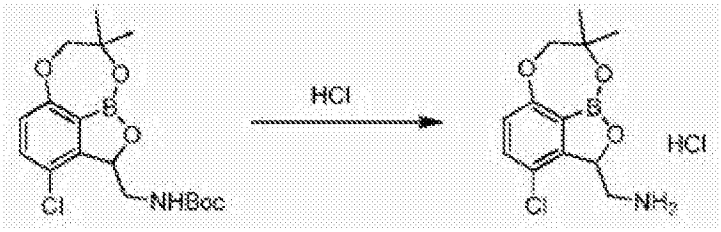
[0530] 

[0531] (a) ((3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0532] 

[0533] 将((8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (519 mg, 1.56 mmol)(实施例9, (e))、NCS (250 mg, 1.87 mmol)和AIBN (30 mg)在50 mL乙腈中的溶液在回流下搅拌1小时。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯和石油醚(1:5)的混合物洗脱以产生作为固体的期望的化合物(300 mg, 52.4%,含6-Cl异构体)。LC-MS:268.1 $[M+H-100]^+$。

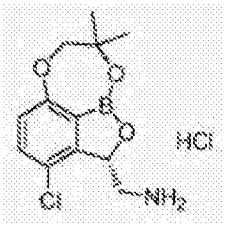
[0534] (b) 标题化合物

[0535] 

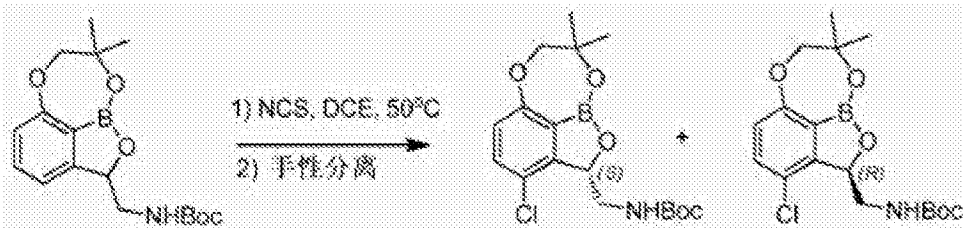
[0536] 将((3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 0.82 mmol)在饱和HCl溶液(在1,4-二噁烷(30 mL)中)中的溶液室温下搅拌3小时。将溶剂在40 ℃下减压下蒸发并将残余物通过制备型HPLC使用Gemini® 5u C18 柱(150 × 21.2 mm)纯化,用梯度水/乙腈(0.05% TFA)洗脱,随后用0.1 mL浓HCl处理以产生作为白色固体的期望产物(94 mg, 37.9%)。

[0537] LC-MS: 268.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (brs, 3H), 7.52 (d, 1H, J=8), 7.02 (d, 1H, J=8), 5.60~5.58 (m, 1H), 4.42~4.38 (m, 1H), 4.23~4.07 (m, 1H), 3.67~3.57 (m, 1H), 3.02~2.92 (m, 1H), 1.36~1.27 (m, 6H).

[0538] 实施例 12 (*S*)-(3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萉-2-基)甲胺盐酸盐(G12-Cl)

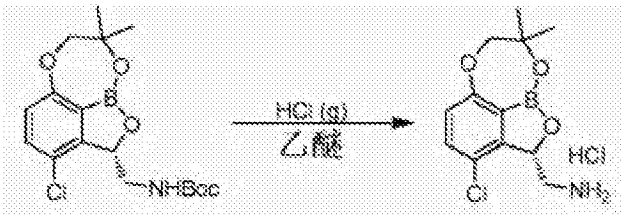
[0539] 

[0540] (a) (*S*)-((3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0541] 

[0542] 将((8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (4.1g, 12.3 mmol) (实施例 9, (e))和NCS (1.73 g, 13 mmol)在100 mL二氯乙烷中的溶液在50℃下搅拌5小时。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯和石油醚(1:10)的混合物洗脱以产生作为油状物的标题化合物(2.6 g, 58%)。外消旋化合物经SFC (手性柱CHIRALPAK AD-H,用EtOH (20%)和CO_2 (80%)洗脱)分离以产生1.2 g (S)-异构体(第一洗脱异构体, RT = 2.6 min)和1.2 g (R)-异构体(第二洗脱异构体, RT = 3.5 min)。LC-MS:268.0 $[M+H-100]^+$。

[0543] (b) 标题化合物

[0544] 

[0545] 室温下将干燥的HCl通过(*S*)-((3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.2 g, 3.27 mmol)在乙醚(150 mL)中的溶液鼓泡3小时并随后搅拌18小时。将溶剂过滤并将滤饼真空干燥以产生作为白色固体的(S)-异构体(0.8 g, 80%)。

[0546]

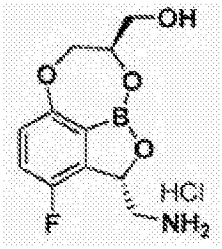
LC-MS: 268 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (brs, 3H), 7.52 (d, 1H, J=8), 7.02 (d, 1H, J=8), 5.58~5.56 (m, 1H), 4.42~4.39 (m, 1H), 4.22~4.07 (m, 1H), 3.67~3.53 (m, 1H), 3.03~2.95 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H).

[0547] 类似地,酸处理(R)-((3-氯-8,8-二甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯产生作为白色固体的相应(R)-异构体(G25-C1(R))(1.2 g, 80%)。

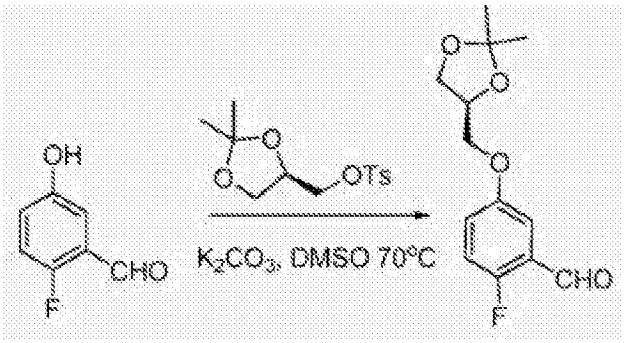
[0548]

LC-MS: 268 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (bs, 3H), 7.52 (d, 1H, J=8), 7.02 (d, 1H, J=8), 5.58 (m, 1H), 4.42~4.39 (m, 1H), 4.21~4.07 (m, 1H), 3.67~3.54 (m, 1H), 3.03~2.95 (m, 1H), 1.36~1.27 (ds, 6H).

[0549] 实施例 13 ((*2S,8R*)-2-(氨基甲基)-3-氟-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[*cd*]蒽-8-基)甲醇盐酸盐 (C15-F)

[0550] 

[0551] (a) (*S*)-5-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲醛

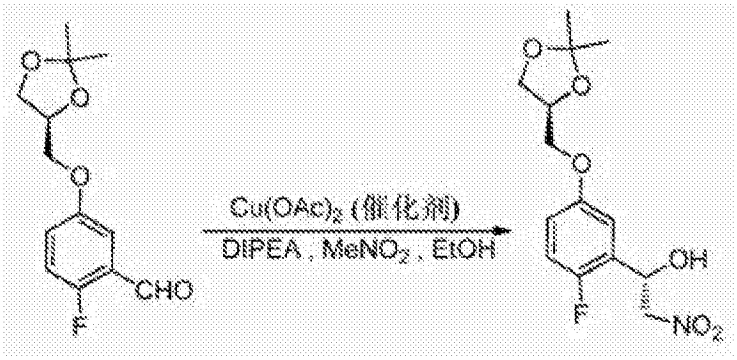
[0552] 

[0553] 将2-氟-5-羟基苯甲醛 (1.9 g, 13.6 mmol)、(*R*)-4-甲基苯磺酸[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]酯 (4.3 g, 15 mmol)和K_2CO_3 (2.37 g, 17.2 mmol)在40 mL的DMSO中的溶液在70℃下搅拌16小时。随后将混合物倒入300 mL水中,用乙酸乙酯(200 mL)萃取,用水(200 mL)和盐水(100 mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶剂在40℃下在减压下蒸发并将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:5)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的产物(2.9 g, 84%)。

[0554]

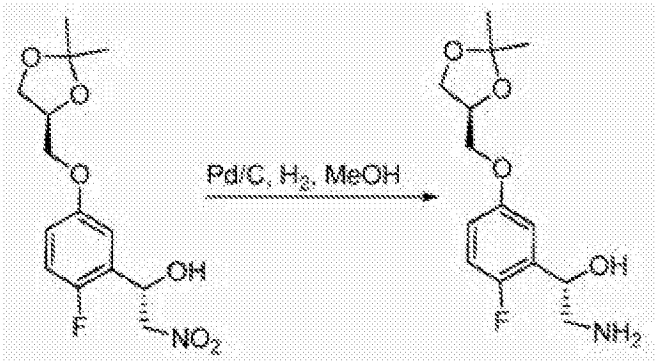
LC-MS: 255.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 10.30 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.18-3.85 (m, 4H), 1.45-1.40 (d, 6H).

[0555] (b) (*S*)-1-(5-(((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)-2-硝基乙醇

[0556] 

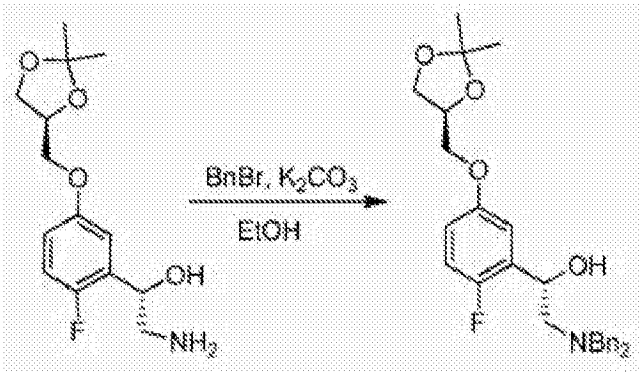
[0557] 将乙酸铜(II)(0.2 g，1.1 mmol)、(1*R*)-1,7,7-三甲基-N-(吡啶-2-基甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-胺 (0.3 g，1.23 mmol) (实施例 4，方法B，(b))在乙醇(30 mL)中的混合物室温下搅拌1小时，然后加入(*S*)-5-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲醛 (2.9 g，11.4 mmol)在乙醇(50 mL)中的溶液。将反应混合物冷却至-35 ℃至-40 ℃并随后逐滴加入硝基甲烷(7 g，115 mmol)，保持温度低于-35 ℃，随后加入二异丙基乙胺(0.32 g ，2.50 mmol)。在-35 ℃下将反应物搅拌24小时，并随后用三氟乙酸(0.29 g，2.5 mmol)淬灭。将EtOAc (200 mL)加入所得的溶液。将分离的有机相用水(200 mL)洗涤并随后真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯与石油醚 (1:10)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的产物(3.3 g，92%)。LC-MS:316.1 $[M+H]^+$。

[0558] (c) (*S*)-2-氨基-1-(5-(((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)乙醇

[0559] 

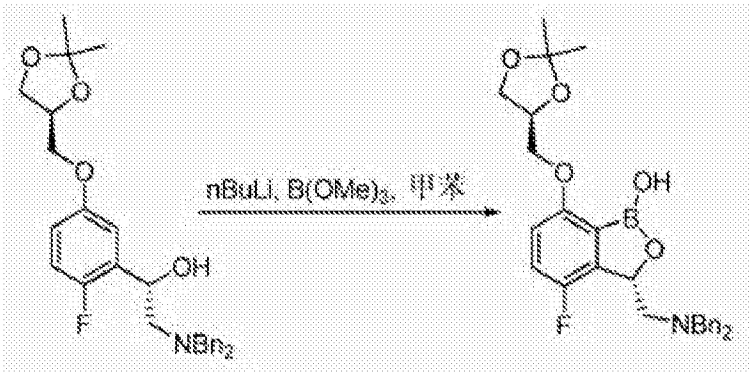
[0560] 将(*S*)-1-(5-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)-2-硝基乙醇 (3.2 g，10.2 mmol)和Pd/C (10%，0.5 g)在70 mL甲醇中的溶液在1 atm的H_2室温下氢化48小时。随后将其经Celite床过滤并将滤液在减压下浓缩以产生作为无色油状物的粗产物(2.9 g，100%)。将其直接用于下一步中，而不进行进一步纯化。LC-MS:286.2 $[M+H]^+$。

[0561] (d) (*S*)-2-(二苄基氨基)-1-(5-(((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)乙醇

[0562] 

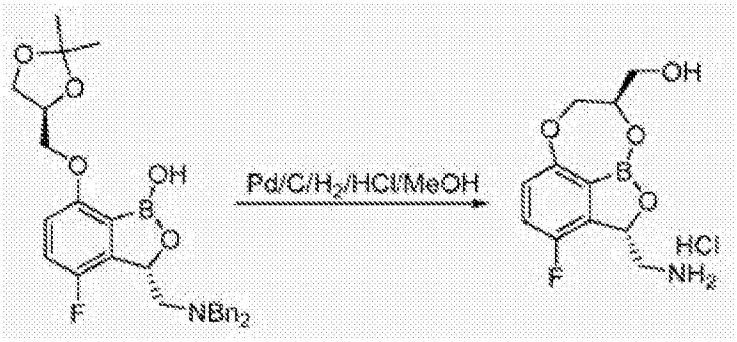
[0563] 向(*S*)-2-氨基-1-(5-(((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)乙醇(2.9 g, 10.2 mmol)在50 mL EtOH中的搅拌的溶液中添加K_2CO_3 (2.8 g, 20.3 mmol)和BnBr (3.6 g, 21 mmol)。将反应混合物室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下去除并将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:10)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的产物(3.8 g, 80%)。LC-MS:466.2 $[M+H]^+$。

[0564] (e) (*S*)-3-((二苄基氨基)甲基)-7-(((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-4-氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇

[0565] 

[0566] 在-30 ℃ N_2气氛下经30分钟向(*S*)-2-(二苄基氨基)-1-(5-(((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)乙醇(3.3 g, 7.1 mmol)在干燥的甲苯(40 mL)中的溶液逐滴加入n-BuLi (2.5 M于己烷中, 20 mL, 50 mmol)。加入后,将混合物于0 ℃再搅拌2小时,并随后冷却至-70 ℃;逐滴加入硼酸三甲酯(5.2 g, 50 mol)并保持温度低于-50 ℃。加入后,允许反应混合物加温至-40 ℃持续3小时并随后加温至室温并搅拌过夜。将反应物用5%$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬灭并剧烈搅拌15分钟,将所得的混悬液过滤并将滤液分离。将有机层用水(20 mL x 3)洗涤并真空下浓缩以产生作为黄色油状物的粗产物(3 g, 86%)。LC-MS:492.2 $[M+1]^+$。

[0567] (f) 标题化合物

[0568] 

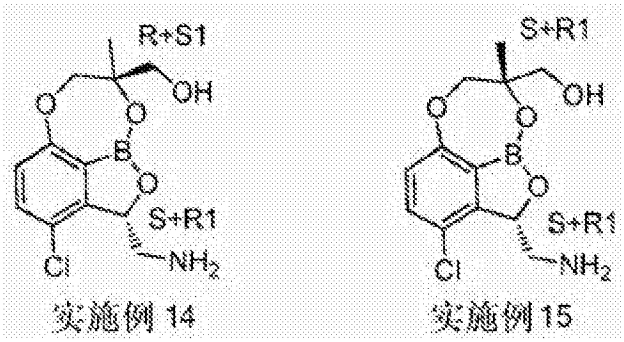
[0569] 将(*S*)-3-((二苄基氨基)甲基)-7-(((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-4-氟苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇 (3 g, 6.1 mmol)和Pd/C (10%, 0.7 g)在50 mL甲醇与2 mL浓HCl中的溶液在1 atm的H_2室温下氢化48小时。随后将其经Celite床过滤并将滤液在减压下浓缩以产生油状物。将粗产物通过制备型HPLC使用Daisogel 10μ C18柱(250 x 50 mm)来纯化并用水/乙腈(0.05% TFA)的梯度洗脱。在减压下浓缩收集的级分。将残余物溶解于乙醚(30 mL)和饱和HCl(g)在乙醚(30 mL)中的溶液中并将混合物室温下搅拌1小时。将固体通过过滤收集并用乙醚洗涤以产生作为白色固体的标题化合物(0.4 g, 23%)。

[0570]

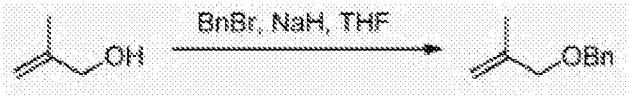
LC-MS: 254.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, D2O): δ 7.20-7.16 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.19-3.14 (m, 1H).

[0571] 实施例 14 ((2S, 8R或2R, 8S)-2-(氨基甲基)-3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘-8-基)甲醇(C16-Cl)

[0572] 实施例 15 ((2S, 8S, 或2R, 8R)-2-(氨基甲基)-3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘-8-基)甲醇 (G17-Cl)

[0573] 

[0574] (a) ((2-甲基烯丙基氧基)甲基)苯

[0575] 

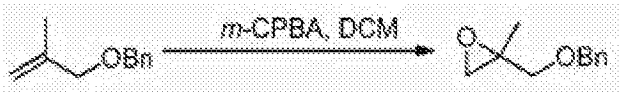
[0576] 25 ℃氩气下将甲代烯丙醇(80 g, 1.1 mol)在THF (100 mL)中的溶液逐滴加入NaH (66 g, 1.65 mol)在THF (800 mL)中的混悬液中。1小时后,缓慢加入苄基溴(207 g, 1.2 mol)在THF (100 mL)中的溶液并将反应混合物室温下搅拌12小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(200 mL)淬灭并用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。将合并的有机层用水(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。在减压下去除溶剂。将残余物蒸馏以产生作为无色

油状物的期望产物(134 g，74%)。

[0577]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 – 7.29 (m, 5H), 5.05 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.82 (s, 3H).

[0578] (2-(苄基氧基甲基)-2-甲基环氧乙烷

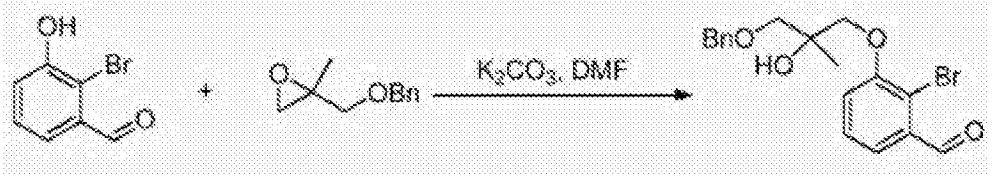
[0579] 

[0580] 将((2-甲基烯丙基氧基)甲基)苯(41.5 g，256 mmol)溶解于DCM (1200 mL)并冷却至0 ℃。加入*m*-CPBA (69.7 g，384 mmol)并将混合物室温下搅拌过夜达12小时。过滤去白色沉淀物后，将滤液用饱和Na_2CO_3溶液(200 mL)、H_2O (200 mL)和盐水洗涤。在将溶剂在减压下去除后，将粗制的残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:20)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的纯产物(20 g，44%)。

[0581]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 – 7.29 (m, 5H), 4.60 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H).

[0582] 3-(3-(苄基氧基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-溴苯甲醛

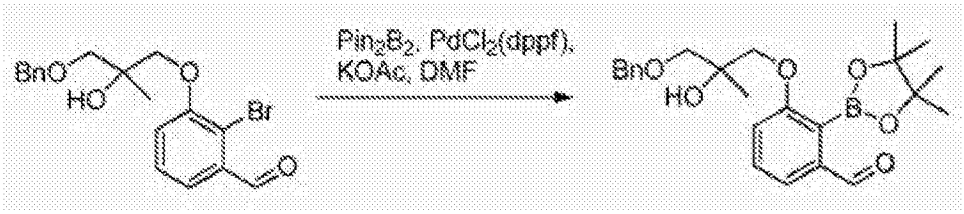
[0583] 

[0584] 向(2-(苄基氧基甲基)-2-甲基环氧乙烷(26 g，145.9 mmol)在DMF (700 mL)中的溶液加入K_2CO_3 (42 g，304.3 mmol)，随后加入 2-溴-3-羟基苯甲醛 (30 g，149.3 mmol)。将混悬液在90 ℃下搅拌6小时。将混合物冷却至室温，用盐水稀释并用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。将有机溶剂在真空下去除并将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:20)洗脱来纯化以产生作为浅黄色油状物的纯产物(27 g，49%)。

[0585]

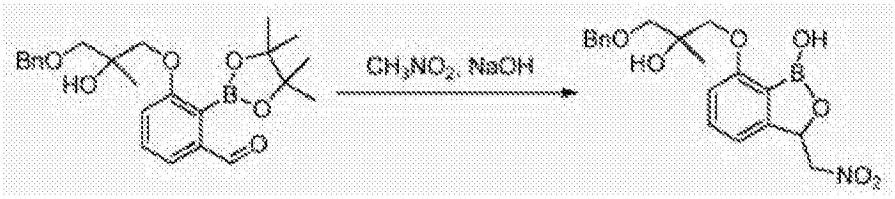
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 7.512 – 7.41 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 4.53 (dd, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 17.2 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H).

[0586] 3-(3-(苄基氧基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛

[0587] 

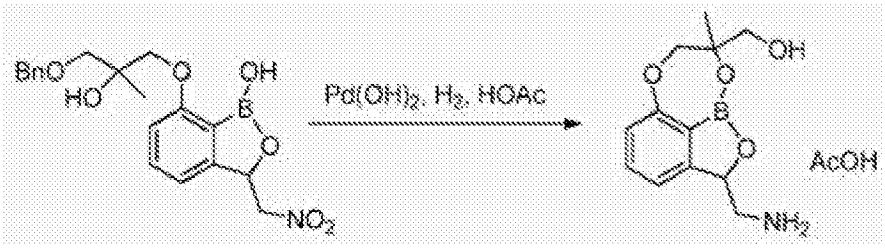
[0588] 将3-(3-(苄基氧基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-溴苯甲醛(21.3 g，56.2 mmol)、Pin_2B_2 (28.6 g，112.4 mmol)、KOAc (6.1 g，61.9 mmol)，$PdCl_2$(dppf)·DCM (1.23 g，1.7 mmol)在DMF (150 mL)中的溶液用氮气脱气3次。将混合物在90℃下加热16小时。在将反应物用乙酸乙酯和盐水后处理后，将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:20)洗脱来纯化以产生作为浅黄色油状物的期望产物(15.3 g，64%)。LC-MS:367.1 $[344+Na]^+$。

[0589] (3-(苄基氧基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(硝基甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇

[0590] 

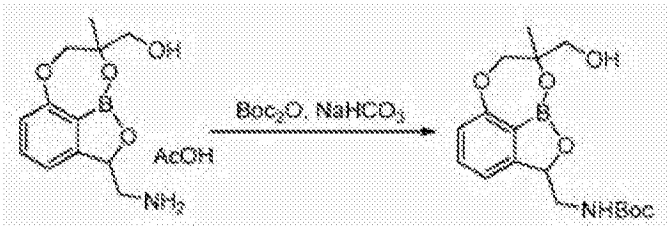
[0591] 向3-(3-(苄基氧基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛 (18.8 g，44.1 mmol)在THF中的冰冷溶液中加入NaOH (1.76 g，44.1 mmol)在水(100 mL)中的溶液。搅拌15分钟后，加入CH_3NO_2 (3.3 g，53 mmol)并将混合物室温下搅拌15小时。将反应溶液用AcOH酸化至pH 3-5。将混悬液用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。将合并的有机层在真空下蒸发并将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:10)洗脱来纯化以产生作为无色油状物的纯产物(6.8 g，40%)。LC-MS:386.0 $[M-1]^-$。

[0592] (2-(氨基甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇乙酸盐

[0593] 

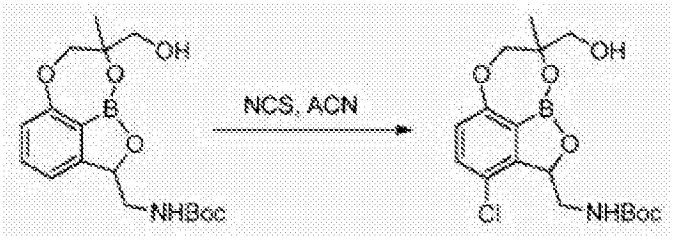
[0594] 将$Pd(OH)_2/C$ (200 mg)添加至7-(3-(苄基氧基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(硝基甲基)苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊烯-1(3H)-醇 (1 g，粗制的)在AcOH (20 mL)中的溶液中。将溶液用H_2脱气三次，并在室温下搅拌12小时。将反应混合物经Celite过滤，并将滤液真空下浓缩以产生作为黄色固体的粗产物(1 g，粗制的)。

[0595] ((8-(羟甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0596] 

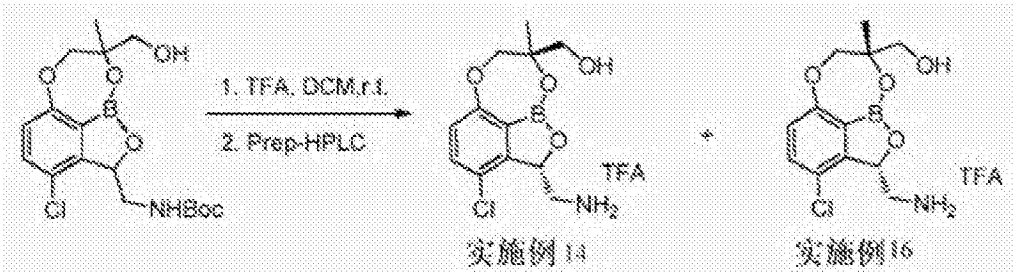
[0597] 室温下将$NaHCO_3$ (437 mg, 5.2 mmol)添加至(2-(氨基甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇乙酸盐(650 mg, 2.1 mmol)在t-BuOH (10 mL)和H_2O (10 mL)中的溶液中。搅拌15分钟后,加入$(Boc)_2O$ (854 mg, 3.9 mmol)并将反应混合物室温下搅拌2小时。将混合物用AcOH酸化至pH 6-7并用DCM (30 mL x 3)萃取。将合并的有机层在真空下蒸发并将残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和石油醚(1:3)洗脱来纯化以产生作为courses油状物的期望产物(400 mg, 55%)。LC-MS:294.1 $[M-55]^+$。

[0598] ((3-氯-8-(羟甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0599] 

[0600] 向((8-(羟甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.57 mol)在ACN (10 mL)中的溶液加入NCS (77 mg, 0.57 mmol),并将溶液在90℃下搅拌16小时。将反应物用NH_4Cl溶液淬灭,用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯与石油醚 (1:3)洗脱来纯化以产生作为黄色油状物的粗产物(240 mg, 粗制的)。LC-MS:284.1 $[283+H]^+$。

[0601] 标题化合物

[0602] 

[0603] 将((3-氯-8-(羟甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (240 mg, 粗制的)溶解于TFA (1 mL)在DCM (10 mL)中的溶液中。将溶液在室温下搅拌1小时,并随后真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用Daisogel 10μ C18柱(250 x 50 mm)来纯化并用水/乙腈(0.05% TFA)的梯度洗脱。将收集的级分在减压下浓缩以产生标题化合物。((2S, 8R或2R, 8S)-2-(氨基甲基)-3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇 LC-MS:284.0 $[M+H]^+$。

[0604]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (s, 3H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.21 (s, 3H).

[0605] ((2S，8S，或2R，8R)-2-(氨基甲基)-3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇。

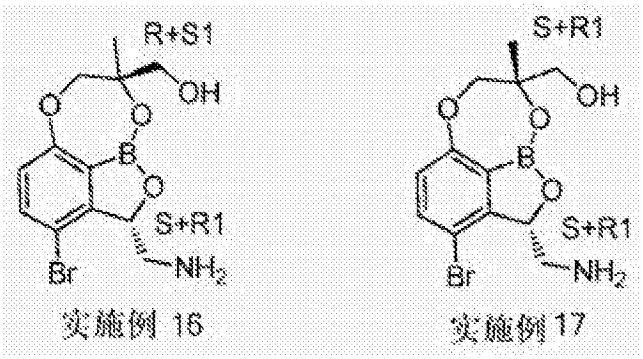
[0606]

LC-MS: 284.1 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.24 – 3.92 (m, 1H), 3.78 – 3.29 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 1.25 (s, 3H).

[0607] 实施例 16 ((2S，8R，或2R，8S)-2-(氨基甲基)-3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇 (C18-Br)。

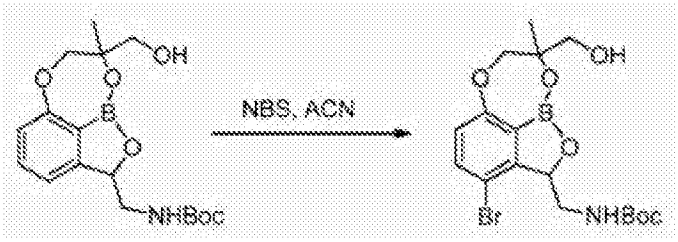
[0608] 实施例 17 ((2S，8S，或2R，8R)-2-(氨基甲基)-3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇 (G19-Br)

[0609]



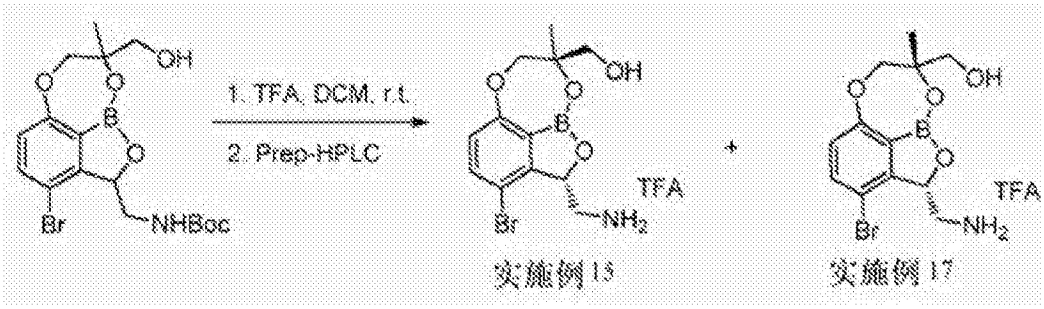
[0610] ((3-溴-8-(羟甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0611]



[0612] 向((8-(羟甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (200 mg，0.57 mmol)在ACN (10 mL)中的溶液加入NBS (102 mg，0.57 mmol)，并将溶液在90℃下搅拌1小时。将反应物用NH_4Cl溶液淬灭，用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。将有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯与石油醚 (1:3)洗脱来纯化以产生作为灰白色固体的产物(230 mg，粗制的)。LC-MS:328.1 $[M-Boc+H]^+$。

[0613] 标题化合物

[0614] 

[0615] 将((3-溴-8-(羟甲基)-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (230 mg, 粗制的)溶解于TFA (1 mL)在DCM (10 mL)中的溶液中。将溶液在室温下搅拌1小时,并随后真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用Daisogel 10μ C18柱(250 x 50 mm)来纯化并用水/乙腈(0.05% TFA)的梯度洗脱。将收集的级分在减压下浓缩以产生标题化合物。((2S, 8R, 或2R, 8S)-2-(氨基甲基)-3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇 LC-MS:328.0 $[M+H]^+$。

[0616] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 3H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 – 6.88 (m, 1H), 5.56 – 5.39 (m, 1H), 5.36 – 5.17 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.62 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.18 (s, 3H).

[0617] ((2S, 8S, 或2R, 8R)-2-(氨基甲基)-3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]薁-8-基)甲醇 LC-MS:328.0 $[M+H]^+$。

[0618] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.26 – 5.06 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.19 – 3.97 (m, 1H), 3.83 – 3.56 (m, 1H), 3.51 – 3.26 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).

[0619] *体外测定*

[0620] 实施例 18

[0621] 针对分枝杆菌的MIC测定

[0622] 每种测试的化合物针对结核分枝杆菌菌株的最小抑制浓度(MIC)的测量在96孔平底、聚苯乙烯微量滴定板中以100uL的终体积进行。进行以50mM开始的在纯DMSO中的十次两倍药物稀释。将药物溶液添加至Middlebrook 7H9培养基(Difco)并将异烟肼(INH) (Sigma Aldrich)用作阳性对照(采用以160ug/mL开始的INH的 2倍稀释)。将接种物标准化至大约1x107 cfu/ml并以1:100在Middlebrook 7H9肉汤(Difco)中稀释。将该接种物(100uL)加入至整个板中,但G-12和H-12孔用作空白对照。所有板置于密封盒中以防止周围孔失去水分(drying out)并在37℃下孵育(无摇动)6天。通过将一片刃天青(用于牛乳检测的刃天青片剂; Ref 330884Y' VWR International Ltd)溶解在30mL无菌PBS(磷酸盐缓冲盐水)中来制备刃天青溶液。从该溶液中,将25uL加入至每孔。48小时后测量荧光(Spectramax M5 Molecular Devices, 激发530nm, 发射590nm)以测定MIC值。

[0623] 实施例 19

[0624] *针对临床菌株的MIC*

[0625] 按照制造商说明书将BACTEC MGIT 960系统(Becton Dickinson)用于在临床分离

株(Institute Carlos III)中进行MIC测定。临床分离株的抗性模式通过以下缩写表示H:异烟肼,R:利福平,T:乙硫异烟胺,S:链霉素,E:乙胺丁醇,Z:吡嗪酰胺,K:卡那霉素,A:阿米卡星和CP:卷曲霉素。化合物实施例4 G4-Cl的结果显示于表1A、1B、2A和2B以及图3和4中。实施例2 G2-Br的结果显示于表2C和2D以及图4中。

[0626] 表1提供针对结核分枝杆菌敏感(A)和抗性(B)临床分离株测试的实施例4 G4-Cl的MIC值。

[0627]

A

菌株	362	457	3	356	357	370	137	160	192	199	206	207	208	223
MIC (μM)	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	231	237	247	248	249	250	253	255	256	257	261	265	269	281
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	292	296	311	314	316	317	322	323	324	326	327	328	329	332
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	333	337	358	361	371	385	391	424	440	442	460	481	716	729
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	730	731	733	734	736	737	52	267	374	274	325	705	161	
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.16	0.16	0.16	0.31	

[0628]

B

菌株	1819	670	330	198	242	409	141	415	330
抗性	HSRZ	HRZ	RSR	H	H	HR	HRT	HRT	HS
MIC (μM)	≤0.02	0.04	0.04	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	175	709	732	201	202	277	605	123	106
抗性	S	S	S	HRE	S	H	HSERZ ACp	HSERZ KTACp	HR
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.16	0.16	0.16
菌株	562	139	514	1672	167	254	297	192	CR
抗性	HSERZ KTA	HSERZK TACp	HSRT	HSRZ	HSRZ	H	HSR	HS	HSERZ
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.16	0.16	0.31	0.31

[0629] 图3提供表1A和1B中实施例4 G4-Cl的MIC数据的图示,其利用具有具体MIC值(y)的菌株数相对于以μM计获得的具体MIC值(x)来作图。如图3中可见,G4-Cl(实施例4)对于测试的97个临床分离株(敏感的和抗性的)中的超过85个展示出小于1 μM的MIC值,表明该化合物针对显著目数的结核分枝杆菌临床分离株的非常好的活性。数字细目(breakdown)为对于1个菌株的≤0.2 μM的测量的MIC;对于8个菌株的0.04 μM的测量的MIC;对于76个菌株的0.08 μM的测量的MIC;对于8个菌株0.16 μM的测量的MIC;和对于3个菌株的0.31 μM的测量的MIC。

[0630] 表2A和2B提供针对结核分枝杆菌敏感(A)和抗性(B)临床分离株测试的实施例4 G4-Cl的MIC值。

[0631]

A

菌株	137	169	192	199	206	207	208	223	231	237	247	248
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	249	255	261	265	269	281	292	314	316	317	322	323
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	324	326	327	328	329	332	333	358				
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08				

[0632]

B

菌株	175	198	242	330	141
抗性	S	H	H	HSR	HRT
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	1819	1672	167	139	123
抗性	HSRZ	HSRZ	HSRZ	HSERZKTACp	HSERZKTACp
MIC (μM)	0.02	0.08	0.08	0.08	0.16

[0633] 表2C和2D提供针对相同的结核分枝杆菌敏感(A)和抗性(B)临床分离株测试的实施例2 G2-Br的MIC值。

[0634]

C

菌株	137	169	192	199	206	207	208	223	231	237	247	248
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	249	255	261	265	269	281	292	314	316	317	322	323
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	324	326	327	328	329	332	333	358				
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08				

[0635]

D

菌株	175	198	242	330	141
抗性	S	H	H	HSR	HRT
MIC (μM)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
菌株	1819	1672	167	139	123
抗性	HSRZ	HSRZ	HSRZ	HSERZKTACp	HSERZKTACp
MIC (μM)	0.04	0.08	0.08	0.08	0.08

[0636] 图4提供表2A至2D中G2-Br(实施例2—浅色柱)和G4-Cl(实施例4—深色柱)的MIC数据的图示,其利用具有具体MIC值(y)的菌株数相对于以μM计获得的具体MIC值(x)来作图。如图4中可见,G4-Cl(实施例4)和G2-Br(实施例2)展示出对于除1个菌株之外的该实验中测试的所有40个结核分枝杆菌临床分离株菌株的小于1 μM的MIC值。数字细目为对于1个菌株的≤0.2 μM的测量的MIC(实施例4);对于1个菌株的0.04 μM的测量的MIC(实施例2);

对于40个菌株的0.08 μM的测量的MIC(实施例2和实施例4);对于1个菌株的0.16 μM的测量的MIC(实施例2和实施例4);且实施例2或实施例4对于任何菌株均无0.31 μM的测量的MIC。

[0637] 实施例 20

[0638] *一般抗微生物活性测定*

[0639] 全细胞抗微生物活性如下测定:通过肉汤微量稀释法使用Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)推荐的程序,文件M7-A7,"Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically"。

[0640] 表3提供了实施例中公开的化合物针对细菌菌株K12;大肠杆菌K12 tolC/Tn10;鲍氏不动杆菌ATCC 17978和铜绿假单胞菌PA01的MIC值。如可见的,实施例化合物一般不具有对若干致病性革兰氏阴性菌以及缺少外排泵的大肠杆菌的显著活性。但如下表4中所示,实施例中公开的化合物的确针对结核分枝杆菌具有显著活性。此外,如可见的,缺少4-卤素的三环比较物苯并氧杂硼杂环戊烯类(例如C2-H、C5-H和C12-H)针对这些细菌菌株具有更大的活性,而第三环为苯并氧杂硼杂环戊烯的1和7位之间的七元环且额外具有4-卤代、3位具有(S)立体化学的3-氨基甲基取代(例如G2-Br和G4-Cl)的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物针对这些细菌具有非常差的活性。这与它们各自对结核分枝杆菌的活性形成显著的反差,其中4-卤代化合物通常展示非常好的活性,但不具有4-卤素的三环苯并氧杂硼杂环戊烯类则更差(对于表4A和4B中相同组的化合物比较结核分枝杆菌MIC值)。

[0641] 表3提供式II或式IIa的化合物针对非分枝杆菌菌株的MIC值。

[0642]

化合物	MIC: 大肠杆菌 *K12* [ug/mL]	MIC: 大肠杆菌 *K12* tolC::Tn10 [ug/mL]	MIC: 鲍氏不动杆菌 ATCC 17978 [ug/mL]	MIC: 铜绿假单胞菌 PA01 [ug/mL]
实施例 1 G1-Br	>64	>64	>64	>64
实施例 2 G2-Br	64	64	64	64
实施例 3 G3-Cl	>64	>64	>64	>64
实施例 4 G4-Cl	64	64	64	64
实施例 5 G5-F	32	64	>64	4
实施例 6 G6-I	-	-	-	-
实施例 7 G7-Cl	>64	>64	>64	>64
实施例 8 G8-Br	>64	>64	>64	>64
实施例 9 G9-Br	>64	>64	>64	>64
实施例 10 G10-Br	>64	>64	>64	>64
实施例 11 G11-Cl	>64	>64	>64	>64
实施例 12 G12-Cl	>64	>64	>64	>64
C1-H	-	-	-	-
C2-H	2	4	2	2
C3-H	-	-	-	-
C4-Br	64	64	64	64
C5-H	-	-	-	-
C6-Cl	64	64	64	64
C7-Cl2	-	-	-	-
C8-Cl	-	-	-	-
C9-Cl	-	-	-	-
C10-H	-	-	-	-
C11-H	2	2	4	2
C12-H	4	2	4	16
C13-Cl	-	-	-	-
C14-Cl2	-	-	-	-
C15-F	-	-	-	-

[0643]

化合物	MIC:大肠杆菌*K12* [ug/mL]	MIC:大肠杆菌*K12* tolC::Tn10 [ug/mL]	MIC:鲍氏不动杆菌 ATCC 17978 [ug/mL]	MIC:铜绿假单胞菌 PA01 [ug/mL]
C16-Cl GSK3309930A AN12471.01	-	-	-	-
C17-Cl GSK3309934A AN12470.01	-	-	-	-
C18-Br GSK3337512A AN12344.01	-	-	-	-
C19-Br GSK3309932A AN12343.01	-	-	-	-

[0644] 实施例21

[0645] LeuRS表达和纯化

[0646] 对于生物化学分析，将来自人线粒体和胞质以及结核分枝杆菌的N末端六个组氨酸标记的LeuRS在大肠杆菌中过表达，所述大肠杆菌为大肠杆菌密码子优化的(GenScript, Piscataway NJ, USA)。根据Novagen (Madison, WI, USA)使用大肠杆菌BL21(DE3) T7 RNA聚合酶过表达菌株过表达和纯化N末端六个组氨酸标记的LeuRS蛋白。

[0647] 实施例 22

[0648] 氨基酰化测定

[0649] 实验在30 ℃下96孔微量滴定板中进行，使用80 μL反应混合物，其含有50 mM HEPES-KOH (pH 8.0)、30 mM $MgCl_2$ 30 mM KCl、13 μM L-[^{14}C]亮氨酸(306 mCi/mmol, Perkin-Elmer)、15 uM总大肠杆菌tRNA (Roche, Switzerland)、0.02% (w/v) BSA、1 mM DTT、0.2 pM LeuRS和4 mM ATP。反应通过加入4 mM ATP开始。7分钟后，将反应淬灭，并通过加入50 μL 10% (w/v) TCA将tRNA沉淀，并转移至96孔硝酸纤维素膜滤器板(Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50)。每孔随后用100 μL 5% TCA洗涤三次。滤器板随后在热灯下干燥，并通过使用Wallac MicroBeta Trilux 1450型液体闪烁计数器(PerkinElmer, Waltham, MA, USA)的液体闪烁计数来定量沉淀的L-[^{14}C]亮氨酸tRNALeu。唯一差别为当使用分离自啤酒酵母(Brewer's Yeast) (Roche Diagnostics GmbH)的tRNA时用人胞质LeuRS。

[0650] 实施例 23

[0651] IC_{50}测定

[0652] 为了测定抑制剂浓度(其降低50%的酶活性 (IC_{50}))，将渐增浓度的化合物(Anacor Pharmaceuticals Inc., Palo Alto, CA, USA)与LeuRS酶、tRNA和L-亮氨酸孵育20分钟。反应通过加入4 mM ATP开始。反应在7分钟后停止，随后沉淀并计数以定量放射性。使用Graphpad Prism软件包(Graphpad Software Inc. (La Jolla, CA, USA)来测定IC50值。

[0653] 实施例 24

[0654] *HepG2细胞毒性测定*

[0655] 在板上传代培养前一天，将HepG2细胞(HB-8065)用新鲜培养基(最低必需Eagle培养基，EMEM，添加有5％胎牛血清和2 mM L-谷氨酰胺)培养(fed)。板接种当天，制备培养基中100,000个细胞/mL的细胞悬液。将细胞悬液(100uL)加入具有透明底、胶原涂覆的黑色96孔微量培养板(Becton Dickinson)的每个孔，例外是第11列，其仅分配100 uL培养基。将板孵育24小时。通过从100％ DMSO中的储备溶液中制备1:2系列稀释液制成一系列10个剂量的测试物质并将每一剂量在培养基中进行1:200的稀释，以实现0.5％ DMSO的终浓度。24小时后，从板中去除培养基，并将150uL测试化合物稀释液一式两份加入，并将150uL在培养基中的0.5％ DMSO加入第11和12列(空白对照)。将板在37℃、5％ CO2、95%相对湿度下孵育48。随后去除培养基并加入200uL新鲜培养基，并将50uL刃天青溶液加入每孔并孵育一个半小时。将板从培养箱中移出以允许荧光在室温下避光稳定15分钟。对于细胞活力的读数，我们使用刃天青(BDH)。将刃天青用作氧化-还原指示剂，其产生响应于代谢活性的比色变化和荧光信号。由于细胞生长，代谢活性导致由从非荧光蓝色变化至还原的荧光粉色形式所指示的刃天青的化学还原。刃天青荧光的程度因此是培养系统中活细胞数目的指示剂。在微量培养板读数器1420 Multilabel HTS counter，Victor 2，(Wallac)中以515nm的激发波长和590nm的发射波长测量荧光。

[0656] 每孔的荧光值通过从绝对值中减去背景值(第11列的平均值)来校正。抑制百分比相对于DMSO对照孔(第12列的平均值)来计算。对于每一化合物，计算一式两份样品的平均值并将曲线拟合为S形剂量响应(可变斜率)非线性回归曲线调整(GraphPad)以计算IC50(Tox50)。

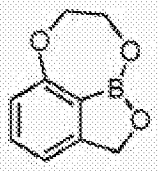
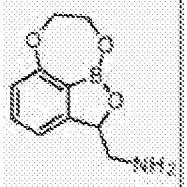
[0657] 实施例 25

[0658] *本文描述的化合物针对结核分枝杆菌的作用*

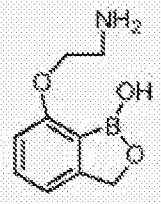
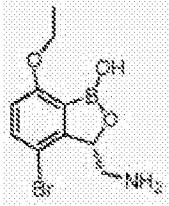
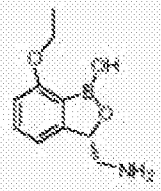
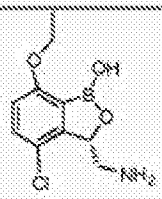
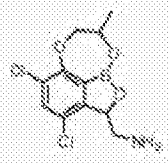
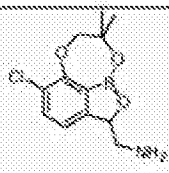
[0659] 测试本发明的化合物针对结核分枝杆菌物种的抗细菌活性并且还使用HepG2细胞测试对人肝细胞的毒性。将本发明的实施例化合物与比较物化合物C1-H至C19-Br比较，如表4A和4B中所示。

[0660] 表4A提供LeuRS抑制IC50值，针对结核分枝杆菌标准菌株Mtb H37Rv的MIC值，针对人HepG2细胞的毒性值和某些比较物三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物的选择性值。

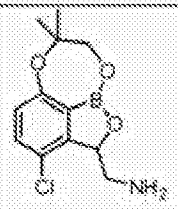
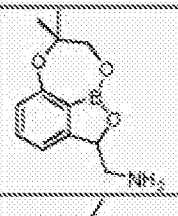
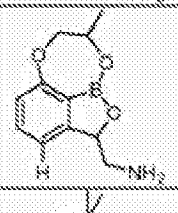
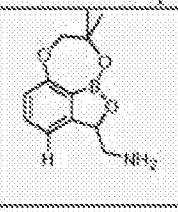
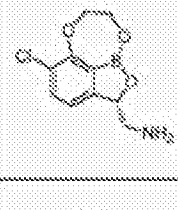
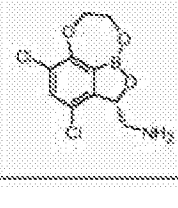
[0661]

化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞 48h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
C1-H		12.2	101	-	31	-	-
C2-H (外消旋的)		0.506	272	>300	1.88	>50	>26

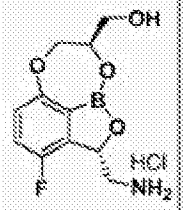
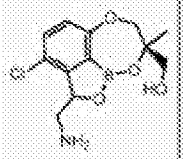
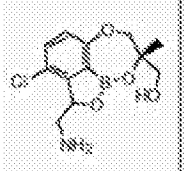
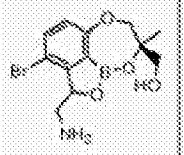
[0662]

化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞 48h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
C3-H		17.6	35.7	-	62	>50	>0.8
C4-Br		0.07	31. (73, 67)	>300	0.1	32	320
C5-H		0.111	25.6	>300	0.6	1.8	3
C6-Cl		0.05	38.8	>300	0.1	36.3	363
C7-Cl_2		7.97	-	-	2.5	>50	>20
C8-Cl		6.05	-	-	>5.0	>50	10

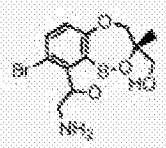
[0663]

化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞 48h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
C9-Cl		37.59	-	-	5.0	>50	>10
C10-H		>300	-	-	>5.0	>50	10
C11-H		0.51	-	-	1.56	>50 (40%)	>32
C12-H		1.33	-	-	>5.0	24.5	>4.9
C13-Cl		2.16			5.0	>50	>10
C14-Cl_2		4.67			>5.0	>50	>10

[0664]

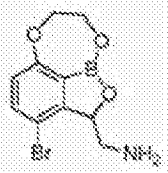
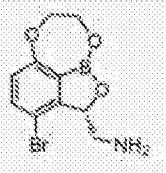
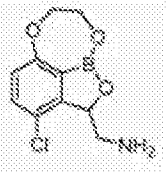
化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞 48h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
实施例 13 C15-F ((2S,8R)-2-(氨基甲基)-3-氟-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘-8-基)甲醇		0.48	-	-	0.55	>50	>10
实施例 14 C16-Cl ((8R)-2-(氨基甲基)-3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘-8-基)甲醇		4.17	-	-	1.25	>50	>4
实施例 15 C17-Cl ((8S)-2-(氨基甲基)-3-氯-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘-8-基)甲醇		3.13	-	-	0.93	>50	>50
实施例 16 C18-Br ((8R)-2-(氨基甲基)-3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘-8-基)甲醇		2.69	-	-	1.25	>50	>40

[0665]

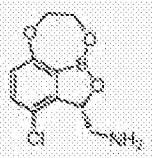
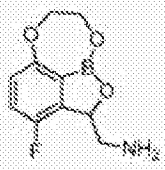
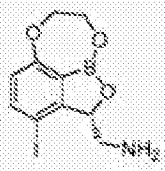
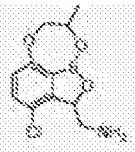
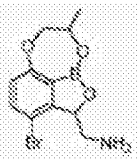
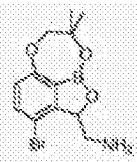
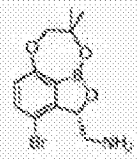
化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞 48h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
实施例 17 C19-Br ((8S)-2-(氨基甲基)-3-溴-8-甲基-7,8-二氢-2H-1,6,9-三氧杂-9a-硼杂苯并[cd]萘-8-基)甲醇		1.97	-	-	0.925	>50	>50

[0666] 表4B提供LeuRS抑制IC50值,针对结核分枝杆菌标准菌株Mtb H37Rv的MIC值,针对人HepG2细胞的毒性值和式II或式IIa的化合物的选择性值。

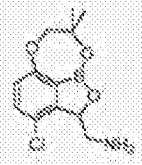
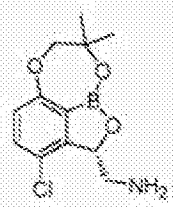
[0667]

化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞 48 h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
实施例 1 G1-Br		0.154			0.18	>50	>277
实施例 2 G2-Br		0.115	118	>300	0.07	292.4	4177
实施例 3 G3-Br		0.244			0.47	> 50	>106

[0668]

化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞 48 h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
实施例 4 G4-Cl		0.148	94.7	>300	0.08	>1000	>12500
实施例 5 G5-F		0.46			0.6	49.1	164
实施例 6 G6-I		0.33			0.3	36.4	121
实施例 7 G7-Cl		1.08	>300	-	0.20	>50	>250
实施例 8 G8-Br		1.43	>300	-	0.30	>50	>167
实施例 9 G9-Br		1.25	>300	-	0.30	>50	>167
实施例 10 G10-Br		1.13	>300		0.16	460	2875

[0669]

化合物名称	化合物结构	Mtb LeuRS IC_{50} (uM)	人胞质 LeuRS IC_{50} (μM)	人线粒体 LeuRS IC_{50} (μM)	Mtb H37Rv MIC (μM) (B)	HepG2 细胞48 h Tox50 (μM) (A)	选择性指数 (A/B)
实施例 11 G11-Cl		0.68	>300	-	0.27	>50	>185
实施例 12 G25-Cl		0.78	>300		0.08	322	4025

[0670] 如表4B中可见，对于实施例2、4、10和12 (G2-Br、G4-Cl、G10-Br和G12-Cl)而言，具有为苯并氧杂硼杂环戊烯的1和7位之间的七元环的第三环且额外具有4-卤代、3位具有(S)立体化学的3-氨基甲基取代的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物似乎存在对于抑制结核分枝杆菌的生长(相对于对人HepG2细胞的毒性)的增加的选择性。

[0671] 表4A和4B显示具有和不具有卤素取代的某些三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物、具有和不具有苯并氧杂硼杂环戊烯环结构的4位的卤素取代的某些三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物和某些二环化合物的比较。从Mtb H37Rv MIC值(B)和HepG2细胞48 h Tox_{50}值(A)，可以确定这些化合物对于结核分枝杆菌的抑制(相对于人细胞的抑制(毒性))的选择性(参见表4A和4B的最右侧栏)。

[0672] 发现化合物实施例2 G2-Br和实施例4 G4-Cl分别具有针对结核分枝杆菌的4177和>12,500的选择性指数(参见表4B)。此外，如表4B中可见，发现这些化合物针对结核分枝杆菌的IC_{50}值为亚微摩尔的，分别为0.13和0.1。如可见的那样，实施例2 G2-Br和实施例4 G4-Cl针对结核分枝杆菌的选择性指数(SI)相对于其它苯并氧杂硼杂环戊烯化合物而言出人意料地改善。相比于其它缺少这些特征中的一些的苯并氧杂硼杂环戊烯化合物，实施例2 G2-Br和实施例4 G4-Cl(其为在苯并氧杂硼杂环戊烯环的C-4位具有卤素取代基且在苯并氧杂硼杂环戊烯环的C3位具有氨基甲基取代基(在该立体中心具有“(S)”相对立体化学)的三环苯并氧杂硼杂环戊烯化合物)令人惊奇地对于针对结核分枝杆菌的活性是更具选择性的(相比于这些化合物对人细胞的抑制(毒性))。此外，与本研究中的其它苯并氧杂硼杂环戊烯化合物不同，实施例2 G2-Br和实施例4 G4-Cl针对结核分枝杆菌H37Rv菌株的MIC值均为<0.1 μM。

[0673] 因此，如表4B中可见，发现化合物实施例2 G2-Br和实施例4 G4-Cl分别具有4177(实施例2 G2-Br)和>12,500 (实施例4 G4-Cl)的针对结核分枝杆菌的SI。这些SI值令人惊奇地比迄今为止所测试的任何比较物化合物更好。

[0674] 在苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4添加氯或溴取代基赋予选择性指数的出人意料的增加。C2-H(外消旋的;苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4处无卤素取代基)具有>26的选择性指数,而实施例1 G1-Br(外消旋的;苯并氧杂硼杂环戊烯环的C-4处有溴取代基)具有>277的SI。类似地,实施例3 G3-Cl(外消旋的;苯并氧杂硼杂环戊烯环的C-4处有氯取代基)相比于具有>26的SI的C2-H,具有>106的SI。

[0675] 涉及苯并氧杂硼杂环戊烯环的1和7位的第三环的形成赋予选择性指数的出人意料的增加。C4-Br(苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4位具有Br的非三环苯并氧杂硼杂环戊烯比较物化合物的(S)对映体)具有320的SI,而实施例2 G2-Br(C-4位具有Br的三环苯并氧杂硼杂环戊烯的(S)对映体)具有4177的SI。类似地,C6-Cl(苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4位具有Cl的非三环苯并氧杂硼杂环戊烯比较物化合物的(S)对映体)具有363的SI,而实施例4 G4-Cl(C-4位具有Cl的三环苯并氧杂硼杂环戊烯的(S)对映体)具有>12,500的SI。

[0676] 如果比较实施例2 G2-Br和实施例4 G4-Cl的SI与C5-H(在苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4位具有H的非三环苯并氧杂硼杂环戊烯比较物化合物的(S)对映体)的SI,可以发现在C4不具有卤素取代基的此类化合物的SI仅为3,表明此类化合物具有对于抑制结核分枝杆菌(相比于杀伤人细胞)的非常低的选择性。

[0677] 7元三环的某些取代赋予选择性指数的出人意料的增加。表4B显示分别具有>167和>185的SI指数的实施例 9 G9-Br和实施例 11 G11-Cl,而比较物化合物C9-Cl (在C4处具有氯取代基且7元环的R^3和R^4处具有-CH_3取代的三环苯并氧杂硼杂环戊烯)和C10-H (在C4处具有氢且7元环的R^3和R^4处具有-CH_3取代的三环苯并氧杂硼杂环戊烯)具有10的SI指数。这雄辩地表明在R^3和R^4位的取代对于这些化合物针对结核分枝杆菌(相对于人细胞的抑制(毒性))的选择性并不是有利的。还表明苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4位的卤素的存在(参见C9-Cl)不足以克服R^3/R^4位置处7元三环的R^3和R^4两者处的甲基取代的负面作用。

[0678] 在其它方面,实施例 2 G2-Br和实施例 4 G4-Cl还具有比在苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4位缺少卤素取代基的相关的开环苯并氧杂硼杂环戊烯类(被取代的苯并氧杂硼杂环戊烯类)出人意料地更高的SI值。比较C5-H (5)的SI与实施例 2 G2-Br和实施例 4 G4-Cl的SI。非三环苯并氧杂硼杂环戊烯类,但在苯并氧杂硼杂环戊烯环的C4位具有卤素的苯并氧杂硼杂环戊烯类显示出相对于无卤素的改善的SI,但仍显示出SI值显著低于实施例 2 G2-Br和实施例 4 G4-Cl的SI (比较C5-H与C3-Br和C6-Cl;但随后比较所有三个C5-H、C3-Br和C6-Cl与实施例 2 G2-Br和实施例 4 G4-Cl的SI值)。

[0679] 因此,本发明的三环苯并氧杂硼杂环戊烯类,尤其是实施例 2 G2-Br和实施例 4 G4-Cl,显示出相对于相关的苯并氧杂硼杂环戊烯类的SI的对于结核分枝杆菌(相比于人细胞)的令人惊奇的更高的SI。

[0680] 应理解本发明覆盖具有所有其它合适方面的方面和/或本文描述的示例性实施方案的所有组合。应理解本发明还覆盖具有所有其它合适方面的示例性实施方案和/或本文描述的示例性实施方案的所有组合。

[0681] 应理解本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的且在其教导下的各种改变或变化均将被暗示于本领域技术人员且被包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围之内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请据此出于所有目的以其整体通过引用并入。

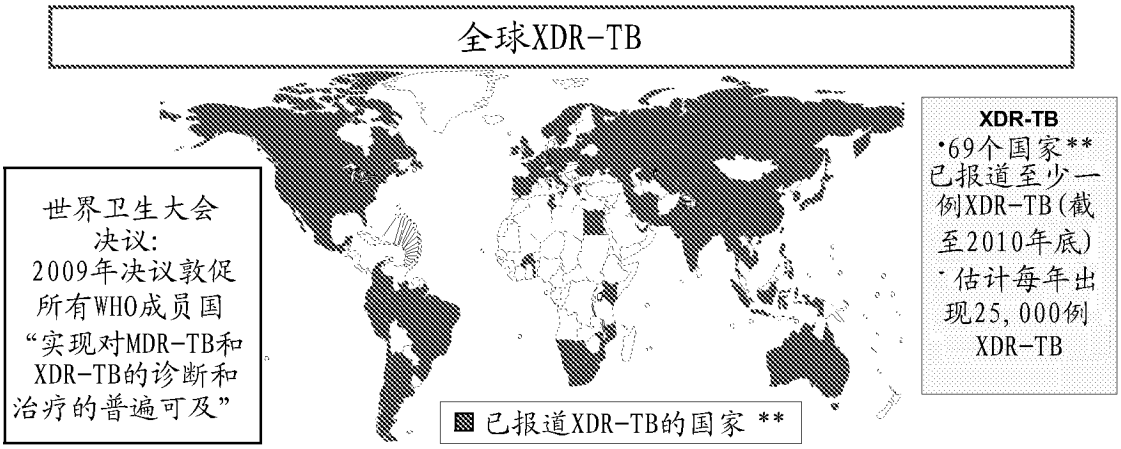


图 1

结核分枝杆菌的传播

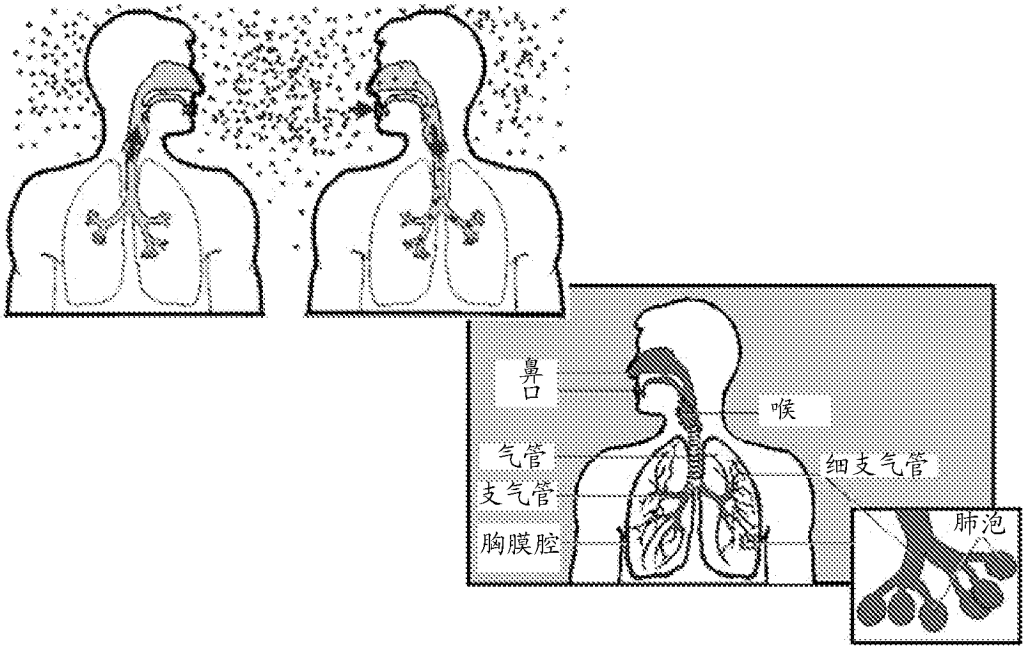


图 2

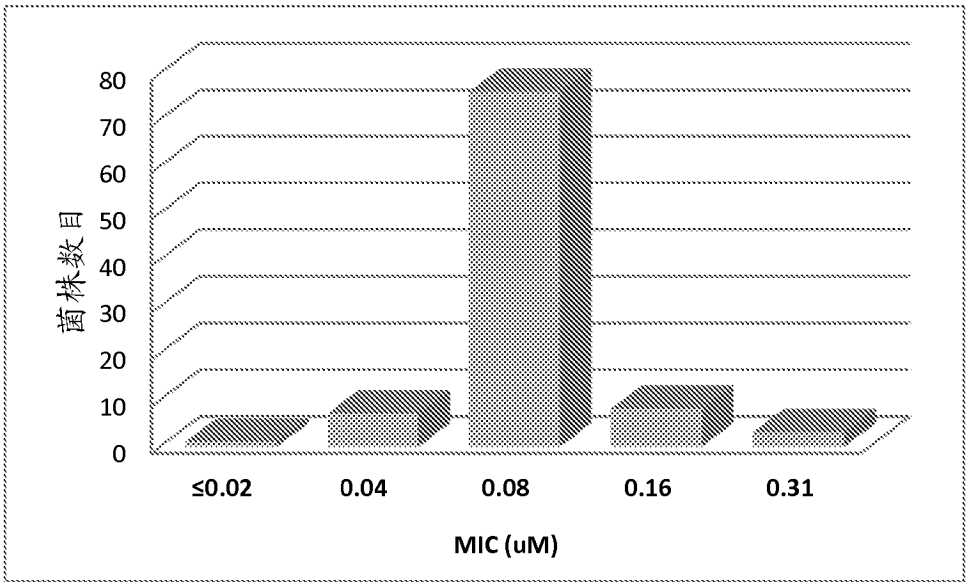

80
70
60
50
40
30
20
10
0
菌株数目
≤0.02
0.04
0.08
0.16
0.31
MIC (uM)

图 3

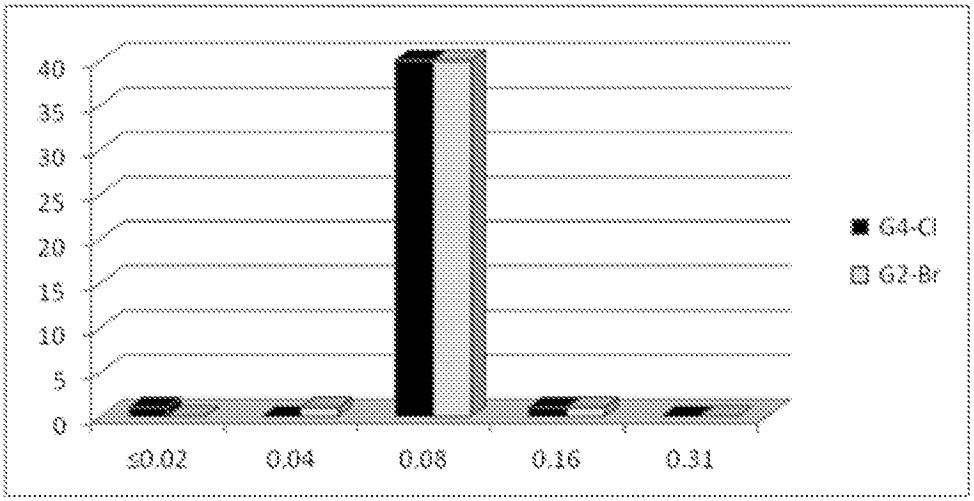

40
35
30
25
20
15
10
5
0
≤0.02
0.04
0.08
0.16
0.31
G4-Cl
G2-Br

图 4