



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029309

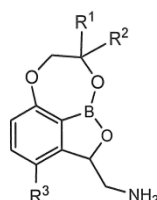
(51)⁷ C07F 5/02; A61K 31/69; A61P 31/06

(13) B

- (21) 1-2017-03536 (22) 12/02/2016
(86) PCT/IB2016/050775 12/02/2016 (87) WO 2016/128948 A1 18/08/2016
(30) 15382054.3 12/02/2015 EP; 15382056.8 12/02/2015 EP; 15382055.0 12/02/2015 EP
(45) 25/08/2021 401 (43) 25/01/2018 358A
(73) 1. GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
2. ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (US)
1020 East Meadow Circle, Palo Alto, California 94303, United States of America
(72) ALEMPARTE-GALLARDO, Carlos (ES); ALLEY, M.R.K. (Dickon) (GB);
BARROS-AGUIRRE, David (ES); GIORDANO, Ilaria (IT); HERNANDEZ,
Vincent (US); LI, Xianfeng (US); PLATTNER, Jacob J. (US).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

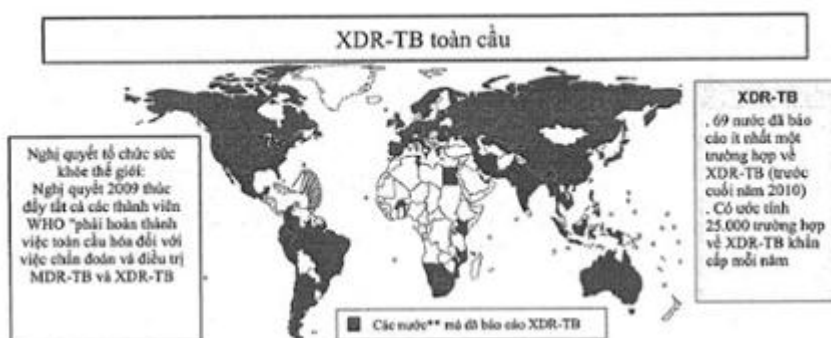
(54) HỢP CHẤT BENZOXABOROL ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ THỨ 4, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzoxaborol được thế có cấu tạo là công thức III,



công thức III

trong đó R³ được chọn từ -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂=CH₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂, và xyclopropyl, mỗi nhóm R¹ và R² độc lập được chọn từ H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, và -CH(CH₃)₂; các dược phẩm và các tổ hợp chứa các hợp chất này làm thuốc chống mycobacterium, ví dụ trong điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật có vú.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, các chế phẩm, các dược phẩm và tổ hợp chứa chúng làm thuốc chống mycobacterium, chẳng hạn để điều trị bệnh lao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mycobacterium là một chi thuộc lớp vi khuẩn có tên *Actinobacteria* với họ riêng biệt của nó được gọi là *Mycobacterium*. Mycobacterium chứa nhiều mầm bệnh bắt buộc và mầm bệnh cơ hội của động vật, mà cũng có thể được truyền vào người và gây bệnh ở người, do đó tiềm ẩn nguy cơ đáng kể truyền bệnh từ động vật sang người. Trong vài thập kỷ qua, các thành phần của phức hệ *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAIC) nổi lên là các nguồn gây bệnh ở người, bao gồm viêm hạch bạch huyết ở trẻ em, bệnh tương tự bệnh lao phổi, và các bệnh nhiễm trùng phổ biến (xuất hiện chủ yếu ở người suy giảm miễn dịch, cụ thể là các bệnh nhân AIDS). Tương tự, các bệnh nguy hiểm ở động vật là hậu quả từ sự nhiễm thành viên của nhóm này ở động vật, chẳng hạn, bệnh lao chim và bệnh cận lao ở động vật nhai lại. MAIC bao gồm *M. intracellulare* và 4 phân chủng của *M. avium*, cụ thể là, *M. avium subsp. avium*, *M. avium subsp. hominissuis*, *M. avium subsp. silvaticum*, và *M. avium subsp. paratuberculosis*. Trong khi các thành phần của phức hệ *M. tuberculosis* được truyền bởi sự tiếp xúc vật chủ trực tiếp, các chủng MAIC mắc phải chủ yếu là từ các nguồn môi trường, bao gồm đất, nước, bụi và thức ăn.

Mycobacterium tuberculosis (MTB) là trực khuẩn hiếu khí nhỏ có hàm lượng GC cao không di động có “màng ngoài” dày khác thường, “sáp”, kỵ nước, giàu axit, và cực kỳ không thấm, làm cho khó điều trị các bệnh nhiễm mycobacterium. Một phần ba dân số thế giới được cho là bị nhiễm (kể cả MTB tiềm năng), nhưng con số này gia tăng đến 80% dân số ở nhiều nước châu Á và châu Phi. Nếu không được điều trị, tỷ lệ tử vong do nhiễm MTB chủ động là lớn hơn 50%. Ngoài ra, sự kết hợp HIV và MTB là có thể tử vong và sự gia tăng số chủng MTB đang trở

nên kháng các thuốc đạt tiêu chuẩn chữa bệnh; khoảng 300.000 ca *M. tuberculosis* mới kháng đa thuốc (multidrug resistant-MDR) được báo cáo mỗi năm. *M. tuberculosis* kháng đa thuốc (MDR) là kháng isoniazid và rifampicin, và *M. tuberculosis* kháng thuốc rộng (extensive drug resistant-XDR) cũng kháng ít nhất một loại quinolon và một loại aminoglycoside. Như có thể thấy trên Fig.1, *M. tuberculosis* XDR đã được báo cáo ở nhiều nơi trên toàn cầu.

Ngoài các vấn đề này, việc dễ dàng truyền, như được thể hiện trên Fig.2, sự toàn cầu hóa du lịch, và sự dịch chuyển và di trú đang diễn ra ở nhiều bộ phận dân số thế giới và rõ ràng là MTB đang trở thành khủng hoảng toàn cầu.

Các thuốc tổng hợp để điều trị bệnh lao (tuberculosis-TB) đã có sẵn từ hơn nửa thế kỷ, nhưng tỷ lệ mắc mới bệnh này tiếp tục tăng lên trên toàn thế giới. Hơn 2 tỷ người hiện đang nhiễm *M. tuberculosis*, hầu hết là các ca bệnh tiềm ẩn, và ước tính hơn 9 triệu ca mới xuất hiện mỗi năm, trên toàn thế giới, gây ra từ 1,7 đến gần 2 triệu ca tử vong mỗi năm. Chỉ riêng năm 2004 khoảng 24.500 ca nhiễm mới và gần 5.500 ca tử vong được ghi nhận mỗi ngày. Xem tài liệu: Zignol, Met al., M. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bull. World Health Organ 2012, 90 (2), 111-119D). Sự nhiễm đồng thời HIV làm gia tăng tỷ lệ mắc mới hàng năm (Williams, B. G.; Dye, C. *Science*, 2003, 301, 1535) và nguyên nhân tử vong ở 31% bệnh nhân AIDS ở châu Phi có thể được cho là do TB. Xem tài liệu: Corbett, E. Let al.,. *Arch. Intl. Med.*, 2003, 163, 1009, Septkowitz, Aet al., *Clin. Microbiol. Rev.* 1995, 8, 180).

Những hạn chế trong việc điều trị và phòng lao là đã biết rõ. Vắc xin hiện có, BCG được đưa ra trong năm 1921 và không bảo vệ được nhiều người qua thời thơ ấu. Theo báo cáo năm 2006 - “International Standards for Tuberculosis Care”, tài liệu được phát triển bởi Liên hiệp các hiệp hội kỹ thuật phòng chống lao (Tuberculosis Coalition for Technical Assistance-TBCTA) mà các thành viên bao gồm các trung tâm kiểm soát bệnh tật, Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ, Tổ chức chống lao (Tuberculosis Foundation), tổ chức nhân đạo quốc tế (KNCV), tổ chức y tế thế giới và Hiệp hội quốc tế chống lao và bệnh phổi— các bệnh nhân mà trở nên

bị nhiễm bệnh chủ động hiện nay chịu 2 tháng liệu pháp kết hợp với các thuốc đã được đưa ra từ 50 đến 60 năm trước— isoniazid (1952), rifampin (1963), pyrazinamide (1954) và ethambutol (1961) – tiếp đó thêm 4 tháng dùng isoniazid và rifampin (còn được gọi là rifampicin). Theo cách khác, giai đoạn nối tiếp có thể bao gồm Isoniazid và ethambutol trong sáu tháng nếu không thể đánh giá được sự tuân thủ, nhưng theo báo cáo này, giai đoạn nối tiếp dài hơn có liên quan đến tỷ lệ thất bại và tái phát cao, đặc biệt là ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Hơn nữa, như được trình bày chi tiết trong báo cáo này, các liệu thuốc chống lao được sử dụng phải phù hợp với khuyến nghị quốc tế và sự kết hợp liều cố định của hai loại thuốc (isoniazid và rifampicin), ba loại thuốc (isoniazid, rifampicin, và pyrazinamide), và bốn loại thuốc (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, và ethambutol) được khuyến nghị ở mức độ cao, đặc biệt là khi không thể giám sát bệnh nhân để đảm bảo việc điều trị được tiếp nhận.

Việc định liều hằng ngày là cần thiết trong các giai đoạn điều trị này và sự tuân thủ kém làm nảy sinh và lan truyền các chủng kháng đa thuốc, mà là thách thức đối với việc điều trị. Các tiến trình ngắn hơn của các thuốc có hoạt tính hơn mà có thể làm giảm tần xuất và là hàng rào chắc chắn chống lại việc xảy ra kháng thuốc, tức là các thuốc mà là hữu ích chống lại các chủng TB kháng đa thuốc (MDR-TB), được yêu cầu một cách cấp bách. Báo cáo tháng ba năm 2013 (<http://www.aidsmap.com/Once-weekly-continuation-phase-TB-treatment-equals-standard-of-care/page/2589498/>) khuyến nghị rằng sự kết hợp hai loại thuốc là rifapentine (dẫn xuất có hoạt tính kéo dài của rifampicin) với moxifloxacin (thuốc kháng sinh fluoroquinolon mà trước đây chưa được sử dụng trong điều trị TB) có thể cho phép việc điều trị bệnh lao (TB) diễn ra một lần hằng tuần trong giai đoạn nối tiếp 4 tháng và đạt được cùng tiêu chuẩn điều trị như việc điều trị nối tiếp truyền thống là điều trị hằng ngày bằng isoniazid và rifampin. Giai đoạn điều trị như vậy sẽ cho phép giám sát việc điều trị đến phạm vi toàn bộ giai đoạn nối tiếp, làm tăng sự tuân thủ. Tuy nhiên, moxifloxacin vẫn chưa được cấp phép để điều trị TB, và phác đồ điều trị một lần hằng tuần vẫn chưa được xác nhận hay cấp phép là tiêu chuẩn điều trị thay thế – các hội thảo hướng dẫn ở cấp

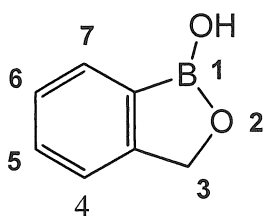
độ quốc tế và quốc gia sẽ là cần thiết để xem xét bằng chứng công khai để xác định xem liệu phác đồ điều trị nối tiếp thay thế này có được khuyến nghị và được phê duyệt hay không. Ngoài ra, rifapentine là đắt, và các tương tác giữa thuốc rifapentine và thuốc kháng retrovirus trong các loại chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleosit (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor -NNRTI) và chất ức chế proteaza có thể ngăn ngừa việc sử dụng nó ở các bệnh nhân TB mà cũng dương tính với HIV và dùng thuốc kháng retrovirus. Do đó, hiện nay, phân tích chi phí/lợi ích của việc điều trị nối tiếp bằng rifapentine hằng tuần đối với rifampicin hằng ngày vẫn chưa được đánh giá đầy đủ.

Thuốc chống lao Sirturo™ (bedaquiline) đã được cấp phép ở Hoa Kỳ vào cuối tháng 12 năm 2012, và một thuốc khác, delamanid, đang cố gắng để được cấp phép chính thức ở châu Âu. Tuy nhiên, cả hai loại này đều được dành riêng cho bệnh lao kháng thuốc, mà chỉ chiếm 5% trong số các ca mới. Tài liệu Editorial và News Focus in Nature Medicine năm 2007 bàn luận nhiều khía cạnh của TB như mầm bệnh, dịch tễ học, phát hiện thuốc và phát triển vắc xin cho đến nay (*Nature Medicine*, 2007, *Focus on Tuberculosis*, Vol 13(3), pages 263-312), lưu ý rằng 125 năm sau khi kỉ niệm việc tìm ra *Mycobacterium tuberculosis*, hơn một phần ba dân số thế giới vẫn bị nhiễm *M. tuberculosis*, và trong số này, hơn một phần mười sẽ phát triển thành bệnh lao, trước đây được gọi là bệnh lao phổi, trong cuộc đời của họ.

Khi kết hợp với sự xuất hiện các chủng kháng đa thuốc của *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB), quy mô của vấn đề này được mở rộng. Sự gia tăng vi khuẩn và các vi sinh vật kháng thuốc kháng sinh và thuốc kháng khuẩn nói chung trên toàn cầu, đặt ra mối đe dọa lớn. Sự phát triển số lượng lớn các tác nhân kháng khuẩn trong sinh quyển trong suốt 60 năm qua đã đưa ra áp lực chọn lọc mạnh mẽ đối với sự xuất hiện và lan truyền các mầm bệnh kháng lại thuốc kháng khuẩn. Do đó có nhu cầu tìm kiếm và phát triển các thực thể hóa học mới để điều trị TB (các hướng dẫn gần đây được xem xét trong tài liệu: Grosset JH, Singer TG, Bishai

WR. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Hope and Reality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Aug;16(8):1005-14).

Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzoxaborol được thể nhất định mà thể hiện tính chọn lọc bất ngờ trong việc kìm hãm sự sao chép *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) chống lại sự ức chế (độc lực) tế bào người so với các hợp chất benzoxaborol được thể khác, và có trị số MIC dưới micromol đối với các chủng mycobacterium, cụ thể là *Mycobacterium tuberculosis* và phức hệ *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), *Mycobacterium avium* và phức hệ *Mycobacterium avium* (MAC) và phức hệ *Mycobacterium avium intracellulare* (MAIC). Nói chung, vòng benzoxaborol của benzoxaborol được thể có cấu trúc như được thể hiện bởi công thức I dưới đây, và có thể được đặc trưng bởi hệ đánh số phân tử thể sau đây:



Công thức I.

Cần phải hiểu rằng danh pháp theo hiệp hội quốc tế về hóa học tinh khiết và ứng dụng (International Union of Pure and Applied Chemistry - IUPAC) có thể định danh hệ đánh số vòng khác nhau tùy thuộc vào các phân tử thể quanh vòng benzoxaborol. Trong bản mô tả này, trừ phi tên IUPAC được đặt cho hợp chất cụ thể, các hợp chất benzoxaborol được thể được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được đặt tên và được đánh số bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số được thể hiện ở công thức I, được thể hiện trên đây.

Các phân tử chứa Bo như các benzoxaborol mà là hữu ích làm các chất kháng khuẩn đã được mô tả từ trước, ví dụ xem tài liệu: “benzoxaborols – Old compounds with new applications” Adamczyk-Woźniak, A. et al., *Journal of Organometallic Chemistry* Volume 694, Issue 22, 15 October 2009, Pages 3533–3541, và Các công

bố đơn Patent Mỹ số US20060234981, US20070155699, WO2012033858, và US2013165411.

Các hợp chất benzoxaborol được thế nhất định mà được thế ở vị trí 7 có thể tạo ra hợp chất benzoxaborol ba vòng (xem US20090227541, US2013165411 và WO/KR2015/016558). Ngạc nhiên là người nộp đơn đã phát hiện thấy rằng các hợp chất benzoxaborol được thế nhất định được thế ở vị trí thứ 7 (được đánh số bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số được thể hiện ở công thức I, được thể hiện trên đây) cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp cân bằng của cấu trúc benzoxaborol ba vòng và cấu trúc benzoxaborol hai vòng trong các dung môi hệ nước. Nếu 7-benzoxaborol được thế tạo thành được thế tiếp bằng phần tử thế alkyl ở vị trí 4 và phần tử thế aminometyl ở vị trí 3 (được đánh số bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số ở công thức I, được thể hiện ở trên), thì các hợp chất benzoxaborol được thế như vậy chọn lọc một cách bất ngờ và có hiệu lực đối với mycobacterium bao gồm *M. tuberculosis*. Tính chọn lọc quan sát được được đánh giá bằng cách so sánh các trị số MIC của các hợp chất như vậy chống lại sự ức chế (độc lực) của các hợp chất này đối với tế bào người, so với các hợp chất benzoxaborol được thế khác.

US20090227541 mô tả nhiều hợp chất, bao gồm hai hợp chất benzoxaborol có hoạt tính kháng khuẩn khác nhau đối với bảng danh mục các vi khuẩn Gram âm (Ví dụ xem các bảng 1 và 2), nhưng không bộc lộ các hợp chất benzoxaborol ba vòng có phần tử thế alkyl ở vị trí 4 trên vòng benzoxaborol (được đánh số bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số được thể hiện ở công thức I, thể hiện ở trên). WO2012033858 mô tả các hợp chất benzoxaborol được thế có hoạt tính đối với *Mycobacterium tuberculosis*, bao gồm các hợp chất benzoxaborol được thế nhất định (chẳng hạn, xem các ví dụ từ 1.A đến 1.V), nhưng cũng không bộc lộ các hợp chất benzoxaborol ba vòng có phần tử thế alkyl trên vòng benzoxaborol (được đánh số bằng cách sử dụng sơ đồ đánh số được thể hiện ở công thức I, thể hiện ở trên). US2013165411 mô tả các hợp chất benzoxaborol ba vòng thể hiện hoạt tính đối với *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* (xem bảng 1), nhưng đặc biệt lưu ý rằng các hợp chất ba

vòng được thế halogen đã được nghiên cứu (các ví dụ 17, 18 và 19) không có hoạt tính đối với *A. baumannii*, với các trị số MIC $\geq 16\mu\text{g}/\mu\text{l}$ hoạt tính kháng khuẩn (xem Fig.1). Ngoài ra, US2013165411 không hề gợi ý rằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất benzoxaborol ba vòng đã được bộc lộ có khả năng tồn tại ở dạng hỗn hợp cân bằng của cấu trúc benzoxaborol ba vòng và cấu trúc benzoxaborol hai vòng trong các điều kiện dung môi nhất định.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện thấy rằng các hợp chất benzoxaborol và các hợp chất benzoxaborol được thế nhất định như được mô tả trong bản mô tả này thể hiện tính chọn lọc bất ngờ trong việc kìm hãm sự sao chép của *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) chống lại sự ức chế (độc lực) của tế bào người so với các hợp chất benzoxaborol được thế khác. Các hợp chất benzoxaborol được thế này thể hiện các trị số MIC dưới micromol đối với *M. tuberculosis*, mà là đáng kể hoặc tốt hơn so với các trị số MIC trong các liệu pháp ức chế *M. tuberculosis* hiện nay. Ngoài ra, theo các phương án khác, các hợp chất benzoxaborol được thế và các hợp chất benzoxaborol như được mô tả trong bản mô tả này được dự tính để dùng kết hợp với các hợp chất chống lao hiện hành và được dự tính là đạt được hiệu lực cao hơn trong việc điều trị cho động vật, bao gồm người, bị nhiễm *M. tuberculosis*.

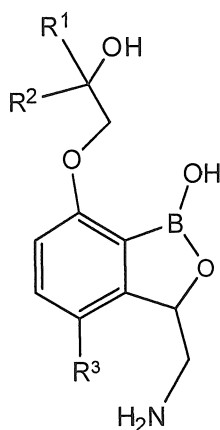
Sự kháng thuốc đề cập đến vấn đề trong điều trị bệnh lao (TB) và một phương pháp lâm sàng là nhằm tập trung vào việc kết hợp sớm với các thuốc chống lao khác và nhằm xúc tiến sự thẩm định hiệu lực của hợp chất ở bệnh nhân. Các hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa đem lại cơ hội đặc biệt để giải quyết các vấn đề nghiêm trọng mà nảy sinh trong việc điều trị TB, như kháng đa thuốc, kháng thuốc rộng, tương tác phản ứng và/hoặc tương tác ngược giữa các thuốc trị bệnh trong hỗn hợp nhiều thuốc, và thời lượng điều trị, qua đó giải quyết các nhu cầu tiềm ẩn của bệnh nhân.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hỗn hợp gồm các thuốc chống lao và các benzoxaborol được thế nhất định, để dùng trong điều trị

bệnh nhiễm *Mycobacterium tuberculosis* ở động vật, bao gồm người. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất benzoxaborol được thể như vậy được sử dụng, kết hợp với các thuốc chống lao đã biết khác, để điều trị cho đối tượng là động vật bị nhiễm *Mycobacterium tuberculosis*, đặc biệt là động vật mà còn bị nhiễm cả retrovirus người, cụ thể là virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Theo phương án minh họa, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của nó bao gồm muối được dụng của nó hoặc hydrat của nó.

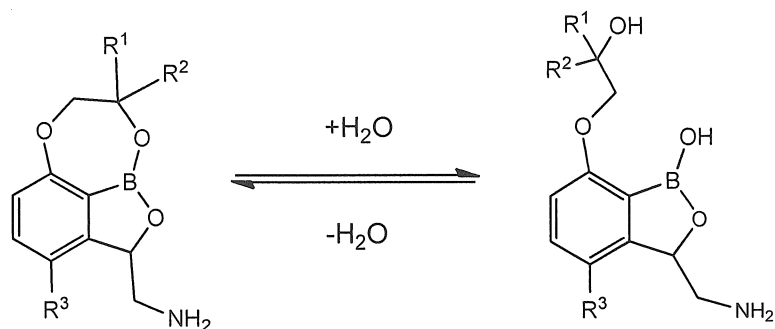
Theo các phương án cụ thể, benzoxaborol được thể là hợp chất hoặc muối của nó, bao gồm muối được dụng của nó, có cấu tạo là công thức III:



công thức III

trong đó R^3 được chọn từ $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2=CH_2$, hoặc xyclopropyl; mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, và $-CH(CH_3)_2$.

Theo các phương án cụ thể, benzoxaborol được thể có thể tồn tại ở dạng cân bằng, như được chỉ ra dưới đây, giữa dạng đóng vòng (công thức II) và dạng mở vòng (công thức III), trong các môi trường và/hoặc các dung môi nhất định.



Công thức II

Dạng đóng vòng

Công thức III

Dạng mở vòng

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và R^1 là H và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và R^1 là $-\text{CH}_3$ và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và R^1 là H và R^2 là $-\text{CH}_3$. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và R^1 là $-\text{CH}_3$ và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

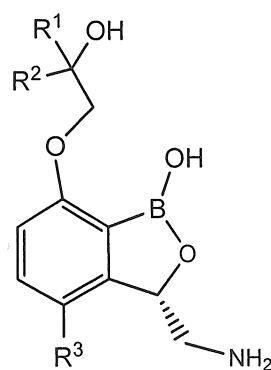
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ và mỗi R^1 và R^2 độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ và mỗi R^1 và R^2 độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa

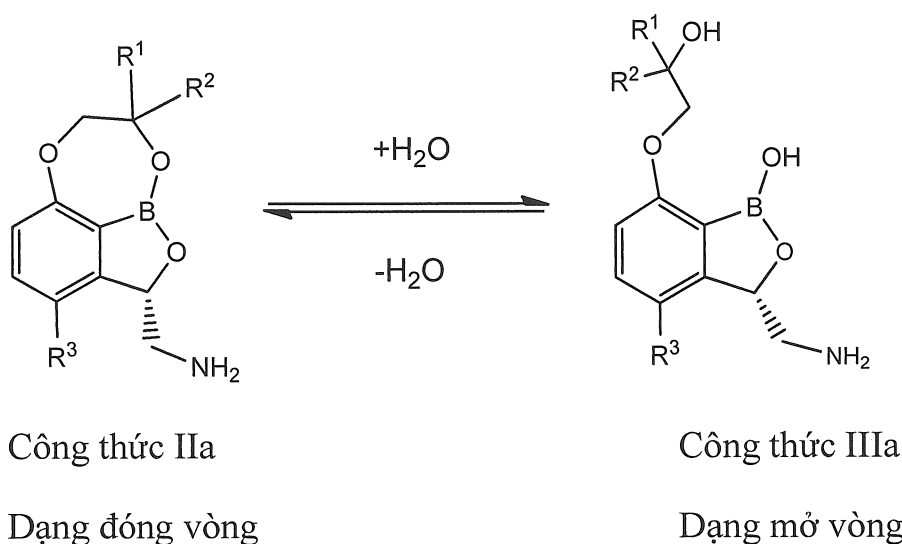


công thức IIIa

trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$, hoặc xyclopropyl và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, hoặc muối của nó, bao gồm muối được dùng của nó.

Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức IIIa có thể tồn tại ở dạng cân bằng, như được chỉ ra dưới đây, giữa dạng đóng vòng (công thức IIa) và dạng mở vòng (công thức IIIa), trong các môi trường và/hoặc các dung môi nhất định.



Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức IIIa có thể tồn tại ở dạng mở vòng có công thức IIIa ở trạng thái rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$, hoặc xyclopropyl, và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$, hoặc xyclopropyl và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và $-\text{CH}_3$, hoặc muối hoặc hydrat được dùng của nó.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến

hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và R^1 và H và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và R^1 là $-\text{CH}_3$ và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và R^1 và H và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và R^1 là $-\text{CH}_3$ và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

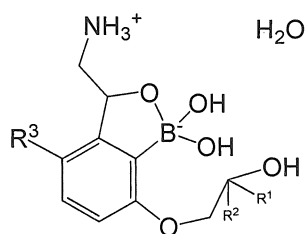
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối hoặc hydrat của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$, và R^1 và R^2 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, hoặc muối hoặc hydrat của nó, bao gồm muối được dụng của nó.

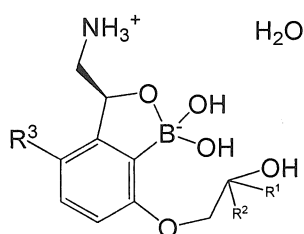
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$, và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, hoặc muối hoặc hydrat của nó, bao gồm muối được dụng của nó.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa trong đó R^3 là $-CH_3$, và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và $-CH_3$, hoặc muối hoặc hydrat của nó, bao gồm muối được dụng của nó.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức III và các hợp chất có công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng hydrat như được thể hiện bằng công thức IV hoặc công thức IVa dưới đây:



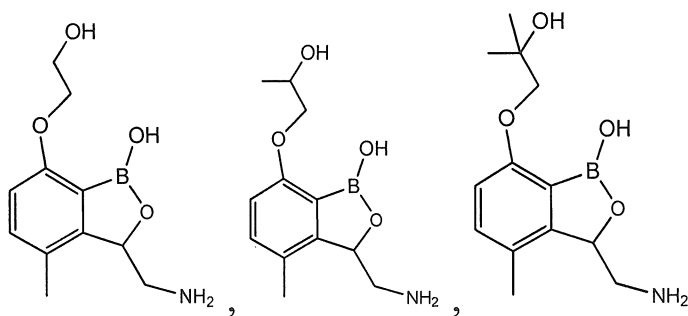
công thức IV



công thức IVa

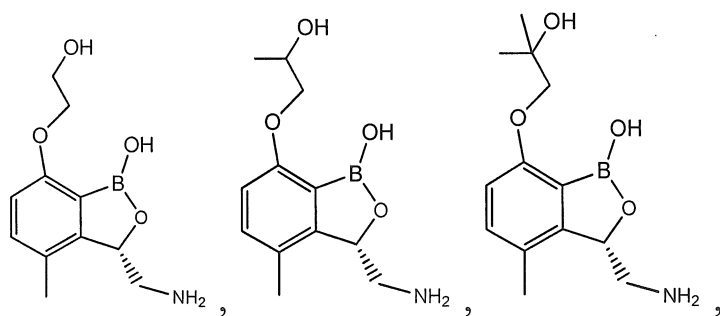
trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, benzoxaborol được thể bao gồm cấu trúc như được thể hiện dưới đây:



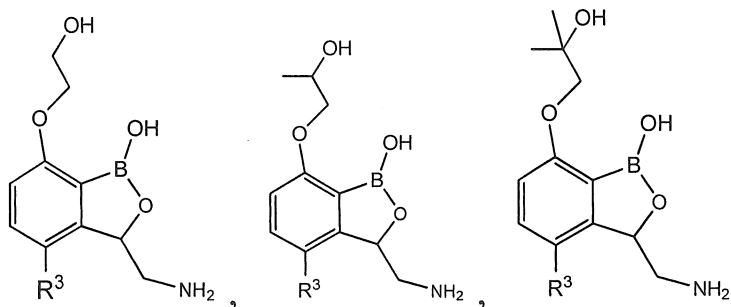
hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án cụ thể, benzoxaborol được thể là hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



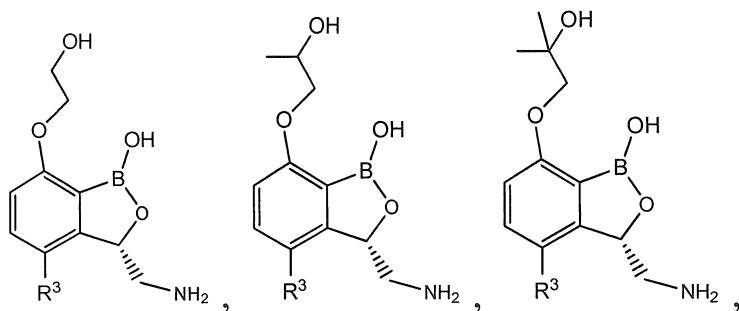
hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án khác, benzoxaborol được thể là hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



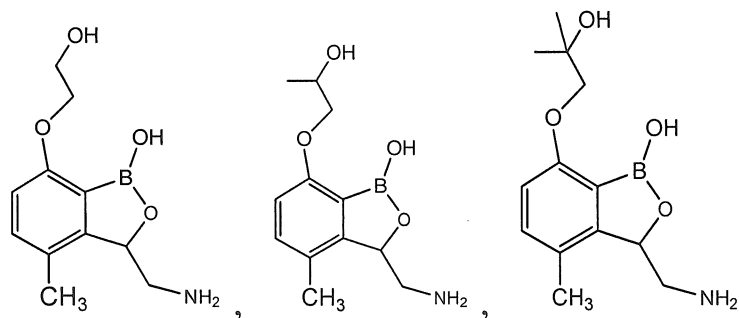
trong đó R^3 là như được xác định trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án khác, benzoxaborol được thể là hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



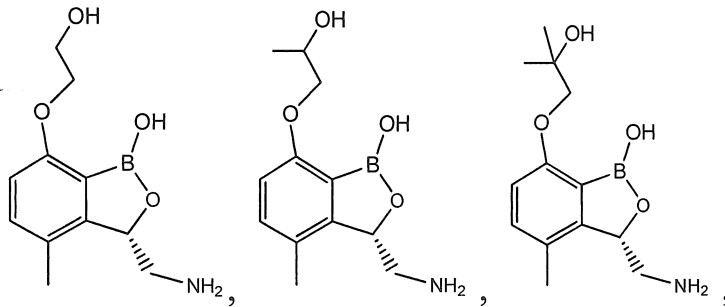
trong đó R^3 là như được xác định trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó.

Vẫn theo các phương án khác, benzoxaborol được thể là hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



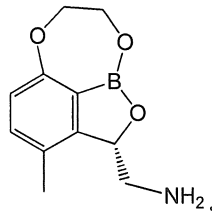
và muối được dụng của nó.

Vẫn theo các phương án khác, benzoxaborol được thể là hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:

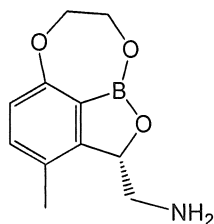


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:

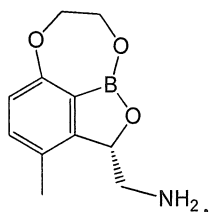


Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:

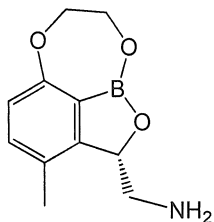


hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề cập đến muối được dụng của hợp chất (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:

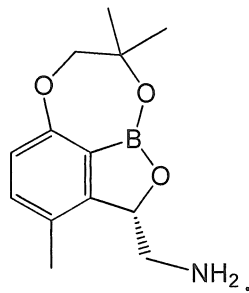


Một phương án khác đề cập đến dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin trong đó hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:

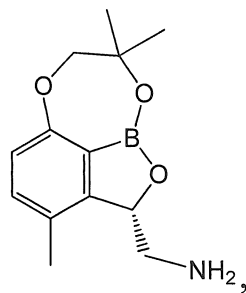


cùng với ít nhất một tá dược được dụng.

Vẫn theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:

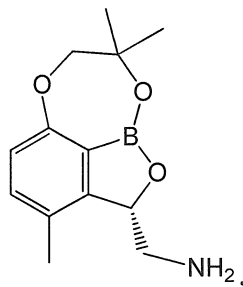


Vẫn theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocdazulen-2-yl)metanamin có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:

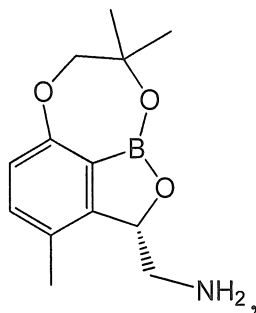


hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án khác đề cập đến muối được dụng của hợp chất (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocdazulen-2-yl)metanamin có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



Một phương án khác đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocdazulen-2-yl)metanamin trong đó hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



cùng với ít nhất một tá dược được dụng.

Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể hoặc muối được dụng của nó, có tên theo danh pháp quốc tế là:

3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;

(S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;

3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;

((2S)-3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;

(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;

(S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin.

Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể hoặc muối được dụng của nó, có tên theo danh pháp quốc tế là:

3-(aminometyl)-7-(2-hydroxyetoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

(S)-3-(aminometyl)-7-(2-hydroxyetoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol

3-(aminometyl)-7-(2-hydroxypropoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;

(3S)-3-(aminometyl)-7-(2-hydroxypropoxy)-4-methylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 3-(aminometyl)-7-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-methylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 (S)-3-(aminometyl)-7-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-methylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Theo phương án liên quan, muối được dụng được chọn từ các axit clohydric, bromhydric, nitric, carbonic, monohydrocarbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydrosulfuric, iôt hydric, hoặc phosphorơ và tương tự. Theo các phương án liên quan khác, muối được dụng thu được từ các axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit propionic, axit isobutyric, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, axit succinic, axit suberic, axit fumaric, axit glucaronic, axit galacturonic, axit lactic, axit mandelic, axit phtalic, axit benzensulfonic, axit p-tolylsulfonic, axit xitric, axit tartaric, axit metansulfonic và tương tự. Vẫn theo các phương án liên quan khác, muối được dụng bao gồm các muối của các axit amin như arginat, lysinat, glyxinat. Theo phương án khác, muối được dụng là muối của axit, bao gồm muối của HCL và H₂SO₄.

Theo các khía cạnh cụ thể của sáng chế, hợp chất có công thức III hoặc công thức IIIa, là hỗn hợp gồm các chất đồng phân phi đối hình. Theo các khía cạnh cụ thể khác của sáng chế, hợp chất có công thức III hoặc công thức IIIa là chất đồng phân phi đối hình. Theo các khía cạnh cụ thể khác của sáng chế, hợp chất có công thức III là hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối hình. Vẫn theo các khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức III là chất đồng phân đối hình riêng. Theo các khía cạnh cụ thể của sáng chế, nếu R¹ và R² đều là H hoặc CH₃, hợp chất có công thức III hoặc công thức IIIa có hóa lập thể (S) ở tâm không đối xứng ở vị trí 3 trên vòng benzoxaborol. Một phương án đề cập đến hỗn hợp bao gồm: chất trị liệu thứ nhất trong đó chất trị liệu thứ nhất này là hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó; tùy ý chất trị

liệu thứ hai; tùy ý chất trị liệu thứ ba; tùy ý chất trị liệu thứ tư; tùy ý chất trị liệu thứ năm; và tùy ý chất trị liệu thứ sáu.

Một phương án liên quan đề cập đến hỗn hợp như được mô tả, trong đó chất trị liệu tùy ý thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu độc lập được chọn từ isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol, moxifloxacin, rifapentin, clofazimin, bedaquilin (TMC207), nitroimidazo-oxazin PA-824, delamanid (OPC-67683), oxazolidinon như linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), hoặc posizolid (AZD-5847), chất tương tự EMB SQ109, benzothiazinon, dinitrobenzamid hoặc thuốc kháng virus bao gồm thuốc kháng retrovirus.

Một phương án liên quan đề cập đến hỗn hợp như được mô tả, trong đó các thuốc kháng retrovirus là zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudin, todoxil, emtricitabin, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, nevirapin, delavirdin, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirin, lersivirin, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirin, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtide, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 và BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosin, tenofovir, lopinavir, hoặc darunavir.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hỗn hợp như được mô tả, trong đó chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu được chọn từ chất trị liệu được cấp phép hoặc được khuyến nghị để điều trị bệnh lao.

Một phương án của sáng chế đề cập đến được phẩm chứa chất trị liệu thứ nhất, chất trị liệu thứ nhất này là lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó. Một phương án liên quan đề cập đến hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này và

tá dược, chất phụ gia hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo một phương án khác, dược phẩm còn có thể chứa chất trị liệu thứ hai.

Sáng chế mô tả phương pháp tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium mà gây bệnh ở động vật, bao gồm cho mycobacterium tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó, để tiêu diệt mycobacterium và/hoặc ngăn chặn sự sao chép của mycobacterium.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật bao gồm: cho động vật sử dụng bất kỳ trong số: (i) lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó; (ii) lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hỗn hợp bao gồm hợp chất có cấu tạo là có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó; hoặc (iii) lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật.

Sáng chế mô tả phương pháp tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium hoặc phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật như vật nuôi và thú nuôi, bao gồm trâu bò, cừu, dê, chó và mèo, hoặc người, kể cả người bị suy giảm miễn dịch, phương pháp này bao gồm: cho mycobacterium tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này, nhờ đó tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium, hoặc phương pháp này bao gồm cho động vật bị nhiễm mycobacterium sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó. Theo ví dụ, hợp chất có công thức III hoặc hợp chất có công thức IIIa là thành phần của

được phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Theo một ví dụ khác, việc tiếp xúc xảy ra trong các điều kiện mà cho phép được phẩm xâm nhập vào mycobacterium.

Sáng chế mô tả phương pháp như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó mycobacterium được chọn từ *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* bao gồm các phân loài (subsp.) *Mycobacterium avium subsp. avium*, *Mycobacterium avium subsp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subsp. silvaticum*, và *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*; *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium intracellulare*, phức hệ *Mycobacterium tuberculosis*. (MTC), phức hệ *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium avian-intracellulare* complex (MAIC), phức hệ *Mycobacterium gordonae*; nhánh gai nổi *Mycobacterium kansasii*; nhánh gai nổi *Mycobacterium chelonae*; nhánh gai nổi *Mycobacterium fortuitum*; nhánh gai nổi *Mycobacterium parafortuitum*; và nhánh gai nổi *Mycobacterium vaccae*.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật bao gồm: cho động vật sử dụng bất kỳ trong số: (i) lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó; (ii) lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hỗn hợp bao gồm hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó; hoặc (iii) lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc

muối được dụng của nó, để điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật, trong đó bệnh nhiễm mycobacterium là bệnh nhiễm *M. tuberculosis*.

Một phương án khác đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh là hệ quả của việc nhiễm mycobacterium ở động vật, bao gồm người. Một phương án khác đề cập đến hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó bệnh được chọn từ bệnh lao, bệnh phong, bệnh Johne, bệnh loét Buruli hoặc Bairnsdale, bệnh Crohn, bệnh phổi hoặc nhiễm trùng phổi, bệnh viêm phổi, các bệnh viêm màng hoạt dịch, dây chằng, bệnh áp xe cục bộ, viêm hạch bạch huyết, nhiễm trùng da và mô mềm, hội chứng Lady Windermere, bệnh phổi MAC, phức hệ *Mycobacterium avium* rải rác (DMAC), phức hệ *Mycobacterium avium* nội bào rải rác (DMAC), bệnh phổi do nhiễm trùng từ bồn tắm nước nóng, bệnh viêm vú MAC, bệnh viêm cơ mủ MAC, bệnh cận lao do nhiễm *Mycobacterium avium*, hoặc bệnh u hạt.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh là hệ quả của việc nhiễm mycobacterium ở động vật, cụ thể là động vật có vú, cụ thể hơn là ở người, phương pháp này bao gồm cho động vật cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức III hoặc lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế mô tả phương pháp trong đó bệnh được chọn từ bệnh lao, bệnh phong, bệnh Johne, bệnh loét Buruli hoặc Bairnsdale, bệnh Crohn, bệnh phổi hoặc nhiễm trùng phổi, bệnh viêm phổi, các bệnh viêm màng hoạt dịch, dây chằng, bệnh áp xe cục bộ, viêm hạch bạch huyết, nhiễm trùng da và mô mềm, hội chứng Lady Windermere, bệnh phổi MAC, phức hệ *Mycobacterium avium* rải rác (DMAC), phức hệ *Mycobacterium avium* nội bào rải rác (DMAC), bệnh phổi do nhiễm trùng từ bồn tắm nước nóng, bệnh

viêm vú MAC, bệnh viêm cơ mủ MAC, bệnh cận lao do nhiễm *Mycobacterium avum*, hoặc bệnh u hạt.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật, cụ thể là động vật có vú, phương pháp này bao gồm cho động vật cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật, cụ thể là động vật có vú, trong đó bệnh nhiễm mycobacterium là bệnh nhiễm *Mycobacterium tuberculosis*.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất trị liệu thứ nhất, chất trị liệu thứ nhất này là lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, và tá dược, chất phụ gia hoặc chất pha loãng được dụng.

Cụ thể hơn, dược phẩm được đề cập chứa chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, chất trị liệu thứ nhất này là lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này; tá dược, chất phụ gia hoặc chất pha loãng được dụng; và chất trị liệu thứ hai mà không phải là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa. Theo các phương án liên quan, dược phẩm chứa chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, và tùy ý chứa chất trị liệu thứ hai mà không phải là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, và tùy ý chứa chất trị liệu thứ ba, và tùy ý chứa chất trị liệu thứ tư, và tùy ý chứa chất trị liệu thứ năm, và tùy ý chứa chất trị liệu thứ sáu. Theo các phương án liên quan, chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu là thuốc chống mycobacterium không phải là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa. Theo các phương án liên quan, chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu được chọn từ isoniazid, rifampin, pyrazinamid, ethambutol, moxifloxacin, rifapentine, clofazimine, bedaquiline (TMC207), nitroimidazo-oxazine PA-824, delamanid

(OPC-67683), oxazolidinon như linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), và posizolid (AZD-5847), chất tương tự EMB SQ109, benzothiazinon, dinitrobenzamid và thuốc kháng virus bao gồm thuốc kháng retrovirus. Theo các phương án liên quan, chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu là chất trị liệu được cấp phép và/hoặc được khuyến nghị để điều trị bệnh lao.

Một phương án liên quan đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối của nó, và tùy ý chứa chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu, trong đó chất trị liệu tùy ý thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu là chất kháng retrovirus được chọn từ trong số zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudin, todoxil, emtricitabin, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, nevirapin, delavirdin, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirin, lersivirin, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirin, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtide, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 và BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosin, tenofovir, lopinavir, hoặc darunavir.

Như được mô tả trong bản mô tả này, các phương án của sáng chế bao gồm việc đồng sử dụng, có thể là đồng thời, theo thứ tự hoặc kết hợp chất trị liệu thứ nhất mà là benzoxaborol được thể hoặc muối của nó như được mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn là benzoxaborol được thể có công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dùng của nó, tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai, tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ ba, tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ tư, tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ năm và/hoặc chất trị liệu thứ sáu, cho đối tượng bị phơi nhiễm hoặc nhiễm các chủng mycobacterium, bao gồm các chủng *Mycobacterium tuberculosis*. Theo các phương án nhất định, chất trị liệu thứ nhất là hợp chất benzoxaborol được thể có công thức III hoặc công thức

IIIa như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, và chất trị liệu thứ hai và/hoặc thứ ba và/hoặc thứ tư là thuốc chống lao. Theo các phương án nhất định, các chủng mycobacterium là biến thể kháng thuốc; theo các phương án nhất định các chủng mycobacterium là biến thể kháng đa thuốc.

Sáng chế mô tả phương pháp tiêu diệt mycobacterium bao gồm cho mycobacterium hoặc động vật, bao gồm người, bị phơi nhiễm hoặc nhiễm mycobacterium tiếp xúc với chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, tùy ý cho các tế bào hoặc đối tượng tiếp xúc với chất trị liệu thứ hai, tùy ý cho các tế bào hoặc đối tượng tiếp xúc với chất trị liệu thứ ba, tùy ý cho các tế bào hoặc đối tượng tiếp xúc với chất trị liệu thứ tư, tùy ý cho các tế bào hoặc đối tượng tiếp xúc với chất trị liệu thứ năm và/hoặc chất trị liệu thứ sáu, việc tiếp xúc như vậy tiêu diệt các tế bào mycobacterium. Theo các ví dụ cụ thể, chất trị liệu thứ nhất là benzoxaborol được thể mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó và chất trị liệu tùy ý thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và/hoặc thứ sáu là thuốc chống lao hoặc muối của nó. Theo các ví dụ cụ thể khác, đối tượng bị phơi nhiễm hoặc bị nhiễm *Mycobacterium tuberculosis*.

Sáng chế mô tả phương pháp kìm hãm sự sao chép của các tế bào mycobacterium, phương pháp này bao gồm cho các tế bào mycobacterium hoặc động vật, bao gồm người bị phơi nhiễm hoặc bị nhiễm các tế bào mycobacterium tiếp xúc với chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối của nó, tùy ý cho các tế bào mycobacterium hoặc động vật tiếp xúc với chất trị liệu thứ hai, tùy ý cho các tế bào mycobacterium hoặc động vật tiếp xúc với chất trị liệu thứ ba, tùy ý cho các tế bào mycobacterium hoặc động vật tiếp xúc với chất trị liệu thứ tư, tùy ý cho các tế bào mycobacterium hoặc động vật tiếp xúc với chất trị liệu thứ năm và/hoặc chất trị liệu thứ sáu, việc tiếp xúc như vậy kìm hãm sự sao chép của các tế bào mycobacterium. Theo các ví dụ cụ thể, chất trị liệu thứ nhất là benzoxaborol được thể mà là hợp chất như được mô

tả trong bản mô tả này hoặc muối của nó và chất trị liệu tùy ý thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và/hoặc thứ sáu là thuốc chống lao hoặc muối của nó. Theo các ví dụ cụ thể khác, đối tượng bị phơi nhiễm hoặc bị nhiễm *Mycobacterium tuberculosis*

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là bản đồ thế giới chỉ ra những nơi, về mặt địa lý, XDR-TB đã được báo cáo trong tài liệu.

Fig.2 thể hiện sự lan truyền bệnh lao.

Fig.3A thể hiện phổ NMR trong dung dịch ^{13}C đối với cấu tạo dạng đóng vòng của C2-H.

Fig.3B thể hiện phổ NMR trong dung dịch ^{13}C đối với cấu tạo dạng đóng vòng của G26-CH₃.

Fig.3C và Fig.3D thể hiện phổ NMR trong dung dịch ^{13}C đối với cấu tạo dạng đóng vòng của G4-Cl.

Fig.4 thể hiện phổ ssNMR ^{13}C CP-TOSS đối với dạng mở vòng của G26-CH₃ ở trạng thái rắn.

Các hình vẽ Fig.5A và Fig.5B là các phổ ssNMR thể hiện sự ghép cặp ^1H – ^{11}B HETCOR đối với C2-H, hợp chất đóng vòng (5A) và G26-CH₃, hợp chất mở vòng (5B).

Bảng 1 thể hiện các trị số MIC đối với chủng không phải *Mycobacterium* của các hợp chất benzoxaborol được thể.

Bảng 2 thể hiện các trị số IC₅₀ ức chế LeuRS, các trị số MIC đối với chủng *M. tuberculosis* chuẩn Mtb H37Rv, các trị số độc lực đối với các tế bào HepG2 người, và các trị số độ chọn lọc đối với các hợp chất so sánh benzoxaborol được thể.

Bảng 3 thể hiện các trị số IC₅₀ ức chế LeuRS, các trị số MIC đối với chủng *M. tuberculosis* chuẩn Mtb H27Rv, các trị số độc lực đối với các tế bào HepG2

người, và các trị số độ chọn lọc của các hợp chất minh họa nhất định theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

“Động vật” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là bất kỳ trong số giới (động vật) gồm các sinh vật sống bao gồm các sinh vật đa bào, bao gồm gia súc và thú nuôi, bao gồm trâu bò, cừu, dê, chó và mèo, hoặc người, kể cả người bị suy giảm miễn dịch.

“Hợp chất theo sáng chế” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất được mô tả trong bản mô tả này dùng để điều trị bệnh nhiễm mycobacterium và/hoặc hợp chất có hoạt tính đối với mycobacterium, và cụ thể là có tính chọn lọc trong việc tiêu diệt chủng *Mycobacterium tuberculosis*, đặc biệt là khi so sánh hoạt tính đối với chủng không phải mycobacterium khác.

“Hỗn hợp theo sáng chế” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các hỗn hợp của các hợp chất được mô tả và/hoặc minh họa trong bản mô tả này, và các muối (chẳng hạn các muối dược dụng), các tiền dược chất, các solvat và các hydrat của các hợp chất này.

“Chất đồng phân phi đối hình” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ một trong hai chất đồng phân lập thể mà không phải là ảnh qua gương của chất đồng phân lập thể kia.

“Chất đồng phân đối hình” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ một trong hai hợp chất raxemic không chồng khít lên nhau (các chất triệt quang) mà là ảnh qua gương của chất đồng phân đối hình kia. Các chất đồng phân đối hình có tính chất quay quanh mặt phẳng ánh sáng phân cực theo một hướng hoặc hướng còn lại khi ở dạng tinh khiết nhưng khi ở dạng hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp này không quay quanh mặt phẳng ánh sáng phân cực.

Lượng “hữu hiệu” của hợp chất, hỗn hợp của nó hoặc chế phẩm chứa nó, có nghĩa là lượng của hợp chất mà là hoạt chất, mà kìm hãm sự phát triển hoặc sự tăng sinh hoặc tiêu diệt mycobacterium, cụ thể là *Mycobacterium tuberculosis*,

bao gồm hỗn hợp của chế phẩm chứa nó, sao cho lượng này là đủ để tạo ra tác dụng khu trú hoặc toàn thân mong muốn. Lượng “hữu hiệu để chữa bệnh” hoặc “hữu hiệu làm dược phẩm” dùng để chỉ lượng của hợp chất, kể cả hỗn hợp hoặc chế phẩm chứa nó, đủ để đạt được kết quả chữa bệnh hoặc dược phẩm mong muốn.

Thuật ngữ "muối dược dụng" có nghĩa là bao gồm muối của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này mà được điều chế bằng các axit hoặc các bazơ tương đối không độc, tùy thuộc vào các phần tử thế cụ thể có trên các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Nếu các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này chứa các nhóm chức có tính axit tương đối, thì các muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng vừa đủ của bazơ mong muốn, nguyên dạng hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng bazơ dược dụng bao gồm các muối natri, kali, canxi, amoni, axit amin hữu cơ (như cholin hoặc diethylamin hoặc các axit amin như D-arginin, L-arginin, D-lysin hoặc L-lysin), hoặc magiê, hoặc muối tương tự. Nếu các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này chứa các nhóm chức có tính bazơ tương đối, thì các muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng vừa đủ của axit mong muốn, nguyên dạng hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng axit dược dụng bao gồm các muối thu được từ các axit vô cơ hữu cơ như các axit clohydric, bromhydric, nitric, carbonic, monohydrocarbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydrosulfuric, iốt hydric, hoặc axit phosphorous và tương tự, cũng như các muối thu được từ các axit hữu cơ tương đối không độc như lactic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phthalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartaric, metansulfonic, và tương tự. Cũng được bao gồm là các muối của các axit amin như arginat và tương tự, và các muối của các axit hữu cơ như các axit glucuronic hoặc galactunoric và tương tự (xem, ví dụ, tài liệu: Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Các hợp chất cụ thể nhất định như được mô tả trong bản

mô tả này chứa cả hai loại nhóm chức axit lẫn bazơ mà cho phép các hợp chất được chuyển hóa thành các muối cộng bazơ hoặc axit.

Tốt hơn là, các dạng trung tính của các hợp chất được khôi phục bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách các hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất khác với các dạng muối về các tính chất vật lý nhất định, như độ hòa tan trong các dung môi phân cực.

Ngoài các dạng muối, sáng chế đề cập đến các hợp chất mà ở dạng tiền dược chất. Các tiền dược chất của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này dễ dàng trải qua sự biến đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý để tạo thành các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế bằng các phương pháp hóa học hoặc sinh hóa trong môi trường *ex vivo*.

Một số hợp chất trong số các hợp chất có công thức III và công thức IIIa có thể tạo ra các muối cộng axit với một hoặc nhiều đương lượng axit. Phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân lập thể và không lập thể có thể có.

Thuật ngữ “cấu trúc ^1H NMR” dùng để chỉ cấu trúc được xác định từ phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H NMR). Phổ ^1H NMR có thể được tạo ra bằng cách thực hiện phép ghi phổ ^1H NMR trên phân tử bất kỳ có các nguyên tử cacbon và hydro (các proton), như các hợp chất được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Phép ghi phổ ^1H NMR được thực hiện bằng cách sử dụng phổ kế NMR 300-MHz hoặc 400-MHz, trong đó hợp chất được hòa tan trong dung môi hữu cơ đã được đơtori hoàn toàn, như DMSO- d_6 hoặc CD_3OD . Trong phép ghi phổ ^1H NMR, các proton tương đương về mặt hóa học (các proton có môi trường hóa học và điện tử chính xác) tạo ra các tín hiệu đồng nhất trong phổ ^1H NMR. Vị trí của mỗi tín hiệu proton trong phổ ^1H NMR – độ dịch chuyển hóa học của nó – được thể hiện tương ứng với hợp chất tham chiếu – tetrametylsilan (TMS) – và được xác định là delta từ điểm 0 – tín hiệu proton đối với TMS. Cường độ và đặc trưng của tín hiệu proton cung cấp thông tin về môi trường của mỗi proton duy nhất và

mỗi proton tương đương về hóa học trong phân tử, cũng như thông tin có bao nhiêu proton được đặc trưng bởi tín hiệu cụ thể. Tín hiệu của các proton được gán với C, O, và các nguyên tử khác của phân tử có thể được thừa nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng phép ghi phổ ^1H NMR, và từ đó phép gán cấu trúc phân tử hoặc hợp chất có thể được xác định. Trong các ví dụ được mô tả dưới đây, phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H NMR) được ghi, với độ dịch chuyển hóa học được báo cáo theo phần triệu (δ) vùng từ trường thấp từ tetrametylsilan chuẩn (TMS). Tín hiệu từ phần trăm nhỏ của các proton được đotori hóa không hoàn toàn có mặt trong dung môi đotori hóa được sử dụng cho ^1H NMR được sử dụng làm tham chiếu. Các chữ viết tắt cho dữ liệu NMR là như sau: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, M = vạch bội, dd = vạch đơn kép, dt = vạch ba kép, app = biểu kiến, br = rộng.

Do đó, chẳng hạn, quy trình tổng hợp chất trung gian 1.a) dưới đây, chỉ ra phổ ^1H NMR được ghi ở 400MHz, với hợp chất được hòa tan trong DMSO- d_6 , sao cho phổ tạo ra hai đỉnh cực đại ở 8,47-8,48 được gán là hydro duy nhất (8,47-8,48 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)); ba đỉnh cực đại ở 8,77-8,74 được gán là hydro duy nhất (8,77-8,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H)); hai đỉnh cực đại ở 7,43-7,41 được gán là hydro duy nhất (7,43-7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)); bộ đôi đỉnh cực đại ở 7,25-7,22, được gán là hydro duy nhất (7,25-7,22 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1H)); bộ đôi đỉnh cực đại ở 4,49-4,38 được gán là hai hydro (4,49-4,38 (dd, $J = 16,4$ Hz, 2H)), bộ bội đỉnh cực đại ở 2,46-2,42 được gán là hydro duy nhất (2,46-2,42 (m, 1H)); bộ bội đỉnh cực đại ở 1,97-1,93 được gán là hai hydro (1,97-1,93 (m, 2H)); bộ bội đỉnh cực đại ở 1,84-1,79 được gán là hydro duy nhất (1,84-1,79 (m, 1H)); bộ bội đỉnh cực đại ở 1,71-1,64 được gán là hydro duy nhất (1,71-1,64 (m, 1H)); bộ bội đỉnh cực đại ở 1,33-1,22 được gán là hai hydro (1,33-1,22 (m, 2H)); một đỉnh cực đại ở 0,93 được gán là ba hydro (0,93 (s, 3H)); một đỉnh cực đại ở 0,92 được gán là ba hydro (0,92 (s, 3H)); và một đỉnh cực đại ở 0,73 được gán là ba hydro (0,73 (s, 3H)).

Một số hợp chất trong số các hợp chất benzoxaborol được thể có công thức II và công thức IIa được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng cân bằng giữa cấu trúc đóng vòng như được thể hiện ở công thức II và công thức IIa và

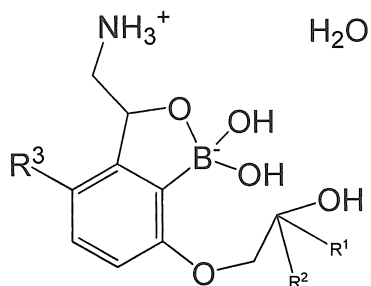
dạng mở vòng, như được thể hiện ở công thức III và công thức IIIa, trong các môi trường dung môi nhất định, như trong sự có mặt của H_2O hoặc khi ở trong dung môi hệ nước. Ngoài ra, ^1H NMR của một số hợp chất trong số các hợp chất benzoxaborol được thể được mô tả trong bản mô tả này thể hiện rằng các hợp chất đó, nếu được hòa tan trong các dung môi hữu cơ, ví dụ DMSO- δ_6 và CD_3OD , tồn tại ở dạng đóng vòng, như được chỉ ra bởi dữ liệu ^1H NMR trong các ví dụ tổng hợp dưới đây.

Ngược lại, phổ NMR trạng thái rắn biểu thị rằng một số hợp chất trong số các hợp chất benzoxaborol được thể được mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở trạng thái rắn ở các dạng mở vòng có công thức III và công thức IIIa ở trạng thái rắn. Trong toàn bộ đơn này, các hợp chất benzoxaborol được thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được thể hiện ở các cấu trúc hòa tan ^1H NMR của các dạng vòng đóng có công thức II và công thức IIa, hoặc các cấu trúc trạng thái rắn của các dạng vòng mở có công thức III và công thức IIIa. Cũng cần phải hiểu rằng trong các điều kiện nhất định, như khi được hòa tan trong các dung môi hữu cơ chẳng hạn, các hợp chất benzoxaborol được thể có thể tồn tại ở các dạng đóng vòng có công thức II và công thức IIa, trong khi trong các điều kiện dung môi khác, chẳng hạn nếu nước bất kỳ có mặt, thì các hợp chất benzoxaborol được thể được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng cân bằng giữa các dạng mở vòng có công thức III và công thức IIIa và các dạng đóng vòng có công thức II và công thức IIa. Cũng được thể hiện rằng ở trạng thái rắn, một số hợp chất trong số các hợp chất benzoxaborol được thể được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở các dạng mở vòng có công thức III và công thức IIIa.

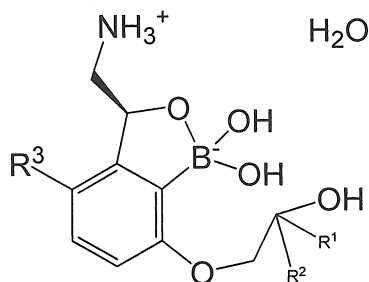
Các hợp chất có công thức III và công thức IIIa có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc không phải tinh thể và, nếu ở dạng tinh thể, có thể tùy ý được solvat hóa, chẳng hạn ở dạng hydrat. Phạm vi của sáng chế bao gồm các solvat lập thể (chẳng hạn các hydrat) cũng như các hợp chất chứa lượng dung môi thay đổi (chẳng hạn nước). Các hợp chất có công thức III và các hợp chất có công thức IIIa như được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng hydrat có cấu tạo là công thức IV hoặc có công thức Iva dưới đây:

sdfs

sdfsd



Công thức IV



Công thức Iva

trong đó trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được mô tả trong bản mô tả này.

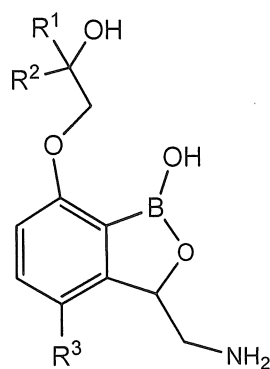
Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu phóng xạ mà là giống với các hợp chất được thể hiện ở công thức III và công thức IIIa nhưng với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường tìm thấy nhất trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các đồng vị của hydro, carbon, nitơ, oxy, flo, iốt và clo như ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I hoặc ^{125}I .

Các hợp chất theo sáng chế và các muối được dụng của các hợp chất này mà chứa các chất đồng vị nêu trên và/hoặc các chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các chất đồng vị phóng xạ như ^3H hoặc ^{14}C được đưa vào, là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố mô của dược chất và/hoặc cơ chất. Các chất đồng vị triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , là được đặc biệt ưu tiên vì chúng được điều chế và phát hiện dễ dàng. Các chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu ích trong PET (chụp xạ hình cắt lớp positron).

Vì các hợp chất có công thức III và công thức IIIb như được mô tả trong bản mô tả này được dự tính để dùng trong các dược phẩm, dễ dàng hiểu được rằng tốt hơn là mỗi hợp chất này được tạo ra ở dạng hầu như tinh khiết, ví dụ ít nhất là

60% tinh khiết, thích hợp hơn nếu ít nhất là 75% tinh khiết và tốt hơn nếu ít nhất là 85%, đặc biệt là ít nhất là 98% tinh khiết (% là tính theo trọng lượng trên trọng lượng). Các chế phẩm không tinh khiết của các hợp chất có thể được sử dụng để điều chế các dạng tinh khiết hơn được sử dụng trong các dược phẩm.

Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể hoặc muối của nó có cấu tạo là công thức III:



Công thức III

trong đó R^3 được chọn từ $-\text{CH}_3$; R^1 và mỗi R^2 độc lập là H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

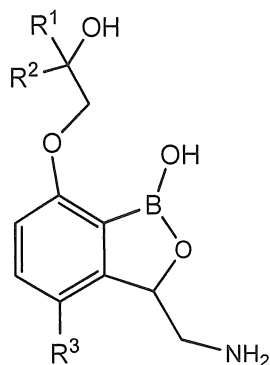
Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể có cấu tạo là công thức III trong đó R^3 là $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể có cấu tạo là công thức III hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$; mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể có cấu tạo là công thức III hoặc muối của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$; mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H hoặc $-\text{CH}_3$.

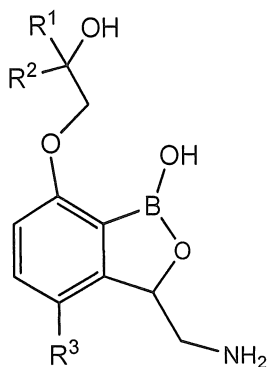
Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể có cấu tạo là công thức III hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$; R^1 và R^2 độc lập H hoặc $-\text{CH}_3$.

Một phương án đề cập đến benzoxaborol được thể có cấu tạo là công thức III như được thể hiện dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$; mỗi R^1 và R^2 độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$.

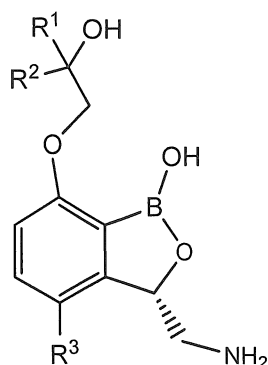
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III:



Công thức III

trong đó R^3 được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, phenyl, và thiophenyl; mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Một phương án khác đề cập đến benzoxaborol được thể có cấu tạo là công thức IIIa



Công thức IIIa

trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và mỗi R^1 và R^2 độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$, hoặc muối được dụng của nó.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa benzoxaborol được thể có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật có vú, cụ thể là ở người, phương pháp này bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó.

Các phương án liên quan còn bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa, hoặc muối được dụng của nó, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ hai, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ ba, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ tư, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ năm, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ sáu.

Các phương án liên quan còn bao gồm cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa, hoặc muối được dụng của nó, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ hai, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ ba, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ tư, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ năm, tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ sáu.

Theo các phương án liên quan của phương án này chất trị liệu tùy ý thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu là thuốc chống mycobacterium. Theo các phương án liên quan, việc sử dụng chất trị liệu thứ nhất và tùy ý sử dụng chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu xảy ra đồng thời, hoặc sử dụng chất trị liệu thứ nhất và tùy ý sử dụng chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu thực hiện một cách lần lượt. Theo các khía cạnh liên quan khác của sáng chế, bất kỳ trong số chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu được chọn từ thuốc kháng khuẩn, thuốc kháng virus, thuốc chống nhiễm trùng, thuốc giảm đau, vitamin, thực phẩm chức năng, thuốc kháng viêm, thuốc giảm đau, và steroid.

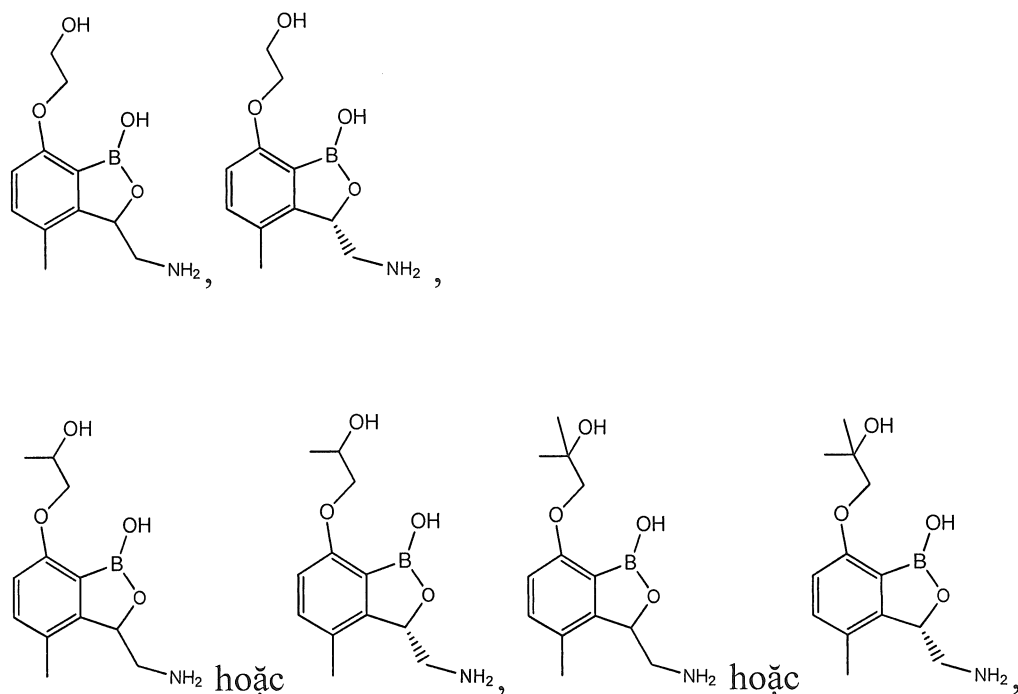
Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có cấu tạo là công thức III, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, để dùng trong điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật có vú, cụ thể là ở người. Theo các phương án liên quan, động vật có vú là người trong đó bệnh nhiễm mycobacterium là bệnh nhiễm *Mycobacterium tuberculosis*. Theo các khía cạnh khác, người bị nhiễm *Mycobacterium tuberculosis* còn bị nhiễm retrovirus, bao gồm virus gây suy giảm miễn dịch ở người.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để dùng trong điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật có vú, cụ thể là ở người.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của nó, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng, để dùng trong điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật có vú, cụ thể là ở người.

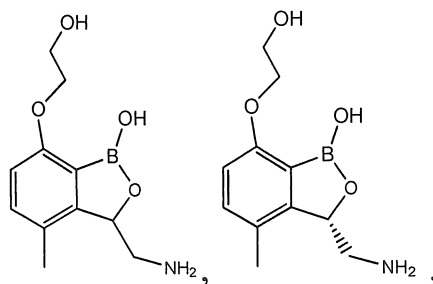
Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của nó, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng, để dùng trong điều trị bệnh nhiễm mycobacteriums ở động vật có vú, cụ thể là ở người.

Theo một phương án cụ thể khác benzoxaborol được thể trong hỗn hợp có cấu trúc NMR trạng thái rắn có cấu tạo được thể hiện dưới đây:



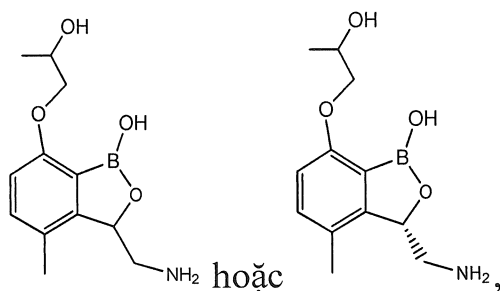
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



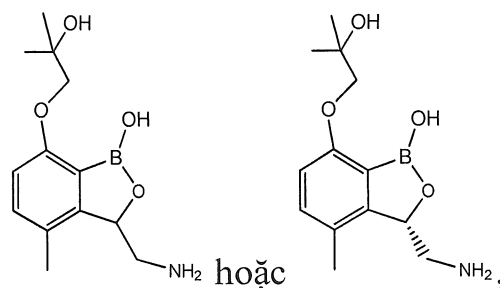
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu tạo như được thể hiện dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

Một phương án của sáng chế đề cập đến benzoxaborol được thể có dạng đóng vòng là:

3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;
 (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;
 3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;
 ((2S)-3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;
 (3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;
 (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin;

hoặc muối được dùng của nó.

Một phương án của sáng chế đề cập đến benzoxaborol được thể có dạng mở vòng là:

3-(aminometyl)-7-(2-hydroxyetoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 (S)-3-(aminometyl)-7-(2-hydroxyetoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol
 3-(aminometyl)-7-(2-hydroxypropoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 (3S)-3-(aminometyl)-7-(2-hydroxypropoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 3-(aminometyl)-7-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol;
 (S)-3-(aminometyl)-7-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

Một phương án đề cập đến hợp chất có mẫu NMR trạng thái rắn về cơ bản như được thể hiện trên Fig.4, hoặc muối được dùng trong bản mô tả này.

Một phương án khác đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này và ít nhất một tá dược.

Một phương án khác đề cập đến hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong thuốc dùng để điều trị *Mycobacterium tuberculosis*.

Việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý nhiễm mycobacterium đạt được thông qua sự kìm hãm vùng sửa chữa của aminoacyl tRNA synthetase bằng cách gắn kết vào vị trí hoạt động sửa chữa. Theo một ví dụ khác, việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý nhiễm mycobacterium đạt được thông qua sự phong bế vùng sửa chữa của aminoacyl tRNA synthetase.

Theo một phương án cụ thể, tình trạng và/hoặc bệnh nhiễm mycobacterium được điều trị thông qua việc sử dụng hỗn hợp theo sáng chế qua đường miệng. Theo ví dụ, tình trạng và/hoặc bệnh nhiễm mycobacterium được điều trị thông qua việc sử dụng hỗn hợp theo sáng chế trong tĩnh mạch.

Các dược phẩm

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm mà bao gồm: (a) hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này và (b) tá dược được dùng; hoặc (b) hỗn hợp theo sáng chế. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm này chứa: (a) hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này và tá dược được dùng; hoặc (b) hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa: (a) tá dược được dùng; và (b) hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối, tiền dược chất, hydrat hoặc solvat của nó. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa: (a) tá dược được dùng; và (b) hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối, hydrat hoặc solvat của nó. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa: (a) tá dược được dùng; và (b) hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối, hydrat hoặc solvat của nó. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa: (a) tá dược được dùng; và (b) muối của hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án minh họa, muối là muối được dùng. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa: (a) tá dược được dùng; và (b) tiền dược chất của hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh khác, dược phẩm chứa: (a) tá dược được

dụng; và (b) hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án minh họa, dược phẩm là ở dạng liều đơn vị. Theo phương án minh họa, dược phẩm là ở dạng liều đơn vị riêng rẽ.

Theo phương án minh họa, dược phẩm là ở dạng liều đơn vị. Theo phương án minh họa, dược phẩm là dạng liều đơn vị riêng rẽ. Theo phương án minh họa, dược phẩm là dạng liều hai đơn vị. Theo phương án minh họa, dược phẩm là dạng liều ba đơn vị. Theo phương án minh họa, dược phẩm là dạng liều bốn đơn vị. Theo phương án minh họa, dược phẩm là dạng liều năm đơn vị. Theo phương án minh họa, dược phẩm là dạng liều sáu đơn vị. Theo phương án minh họa, dược phẩm là dạng liều một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc bảy đơn vị bao gồm dạng liều đơn vị thứ nhất và dạng liều đơn vị thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và/hoặc thứ sáu, trong đó dạng liều đơn vị thứ nhất bao gồm a) lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này và b) tá dược được dụng thứ nhất; và dạng liều đơn vị thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, và/hoặc thứ sáu bao gồm c) lượng khả dụng chữa bệnh của chất trị liệu bổ sung mà là thuốc chống mycobacterium và d) tá dược được dụng thứ hai.

Thông tin liên quan đến các tá dược để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế có thể tìm được trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Pharmaceutical Press (2011) mà được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các hỗn hợp

Theo phương án minh họa, sáng chế đề cập đến a) chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất benzoxaborol được thể hoặc muối của nó như được mô tả trong bản mô tả này; b) hoạt chất chữa bệnh thứ hai. Theo các phương án nhất định, chất trị liệu thứ hai là thuốc kháng khuẩn, cụ thể là thuốc chống lao, cụ thể hơn là thuốc chống *M. tuberculosis*.

Theo phương án minh họa, hỗn hợp là thành phần của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Các điều kiện như vậy là đã biết đối với người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực này và các điều kiện cụ thể được trình bày trong phần ví dụ thực hiện sáng chế kèm theo.

Các dạng liều lượng của hỗn hợp

Các thành phần riêng rẽ của các hỗn hợp theo sáng chế, ví dụ, hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này, có thể được sử dụng một cách đồng thời hoặc lần lượt ở dạng liều đơn vị. Dạng liều đơn vị có thể là dạng liều đơn vị duy nhất hoặc dạng liều đa đơn vị. Theo phương án minh họa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp ở dạng liều đơn vị riêng rẽ. Ví dụ về dạng liều đơn vị riêng rẽ là viên nang trong đó cả hợp chất benzoxaborol được thể lẫn chất trị liệu bổ sung đều được chứa trong cùng viên nang. Theo phương án minh họa, sáng chế đề cập đến hỗn hợp ở dạng liều hai đơn vị. Ví dụ về dạng liều hai đơn vị là viên nang thứ nhất mà chứa hợp chất benzoxaborol được thể và viên nang thứ hai mà chứa chất trị liệu bổ sung. Do đó, thuật ngữ ‘đơn vị riêng rẽ’ hoặc ‘hai đơn vị’ hoặc ‘đa đơn vị’ dùng để chỉ đối tượng mà người bệnh sử dụng, chứ không phải là các thành phần bên trong của đối tượng. Liều lượng thích hợp của hợp chất benzoxaborol được thể sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thừa nhận một cách dễ dàng. Liều lượng thích hợp của chất trị liệu bổ sung mà không phải là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận biết một cách dễ dàng. Theo một phương án cụ thể, hợp chất benzoxaborol được thể có mặt trong hỗn hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Theo một phương án cụ thể, chất trị liệu bổ sung mà không phải là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa có mặt trong hỗn hợp với lượng đủ để tiêu diệt hoặc làm giảm sự có mặt, số lượng hoặc tốc độ phát triển của mycobacterium được phơi nhiễm với benzoxaborol được thể, bao gồm *M. tuberculosis*.

(Các) Chất trị liệu bổ sung trong hỗn hợp

Các hỗn hợp của sáng chế, ví dụ, hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này, cũng có thể bao gồm chất trị liệu bổ sung hoặc các chất trị liệu. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp bao gồm hợp chất benzoxaborol được thể

được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất trị liệu bổ sung. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp bao gồm hợp chất benzoxaborol được thể được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu bổ sung. Theo phương án minh họa, chất trị liệu bổ sung là thuốc chống mycobacterium. Theo một khía cạnh, sáng chế bao gồm: a) hỗn hợp theo sáng chế; và b) ít nhất một chất trị liệu bổ sung. Theo một phương án minh họa khác, sáng chế bao gồm: a) hỗn hợp theo sáng chế; b) chất trị liệu bổ sung thứ nhất; và c) chất trị liệu bổ sung thứ hai. Theo một phương án minh họa khác, sáng chế bao gồm: a) hỗn hợp theo sáng chế; b) chất trị liệu bổ sung thứ nhất; c) chất trị liệu bổ sung thứ hai; và d) chất trị liệu bổ sung thứ ba. Chất trị liệu bổ sung thứ nhất hoặc chất trị liệu bổ sung thứ hai hoặc chất trị liệu bổ sung thứ ba có thể được chọn từ các chất trị liệu bổ sung được mô tả trong bản mô tả này.

Các hỗn hợp có thể được trình bày một cách thuận tiện để sử dụng ở dạng dược phẩm. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng. Các thành phần riêng rẽ của hỗn hợp như vậy có thể được sử dụng một cách lần lượt hoặc đồng thời trong các dược phẩm riêng rẽ hoặc kết hợp theo đường thuận tiện bất kỳ.

Nếu chất trị liệu bổ sung được sử dụng với hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này đối với cùng tình trạng bệnh thì liều lượng của mỗi hợp chất có thể là khác với liều lượng khi hợp chất đó được sử dụng một mình. Liều lượng thích hợp sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thừa nhận một cách dễ dàng. Cần phải hiểu rằng lượng hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này cần sử dụng để điều trị bệnh sẽ thay đổi theo bản chất của tình trạng bệnh lý cần điều trị và tuổi và tình trạng bệnh nhân và rất cuộc sẽ tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ điều trị hoặc bác sĩ thú y.

Điều chế các hợp chất chứa Bo

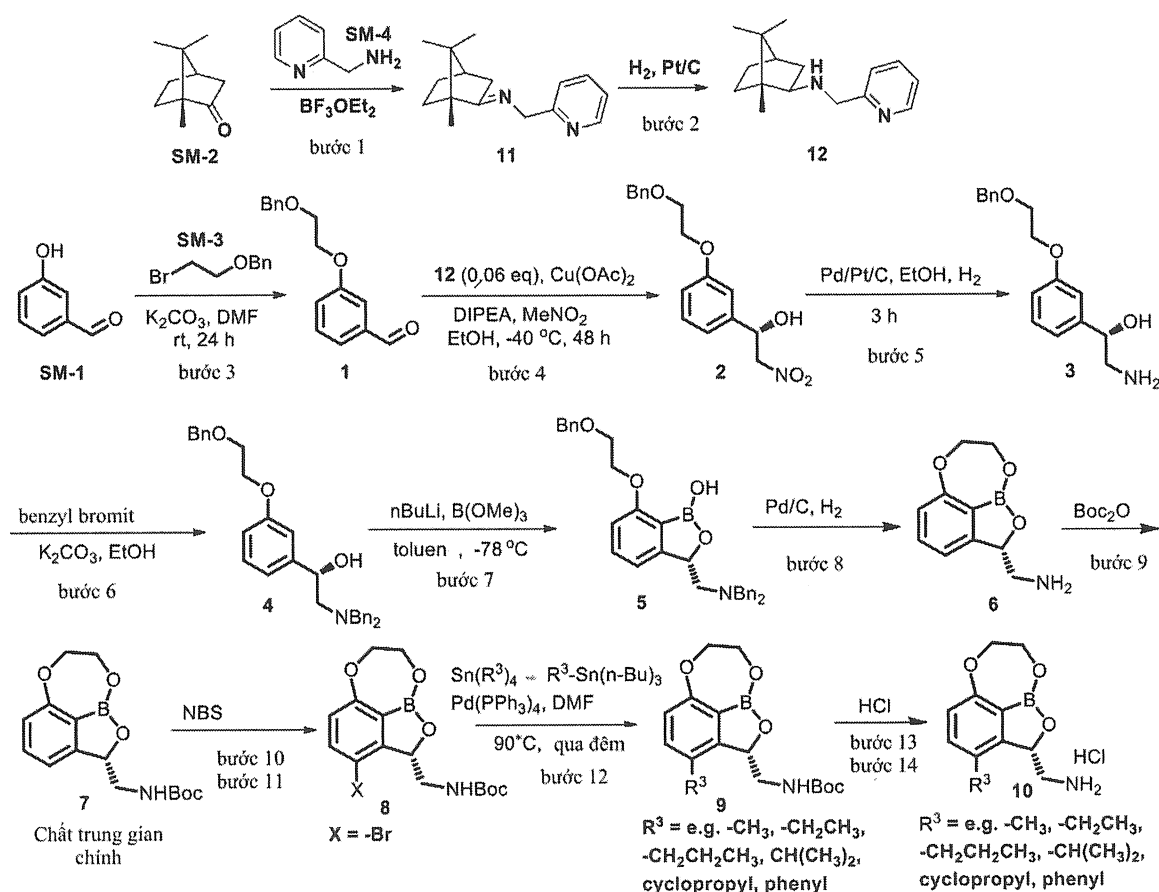
Các hợp chất để sử dụng theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các vật liệu ban đầu có sẵn trên thị trường, các chất trung gian đã biết, hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này, hoặc được công bố trong các tài liệu tham khảo được mô tả và được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, như các patent Mỹ số 7,816,344, 8,461,364, US8,703,742, 9,243,003 và các đơn tiếp theo và đơn tách của chúng; các công bố đơn Mỹ số US20100292504, US20140315860 và các đơn hưởng quyền ưu tiên từ các đơn đó; và các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008/157726, WO2010/080558, WO2011/127143, WO2012/033858 và WO2015/021396 và các đơn hưởng quyền ưu tiên từ các đơn đó. Các quy trình chung được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức III và công thức IIIa, được mô tả trong các sơ đồ phản ứng dưới đây và được minh họa trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất benzoxaborol được thể nhất định như được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế như được thể hiện ở sơ đồ 1.

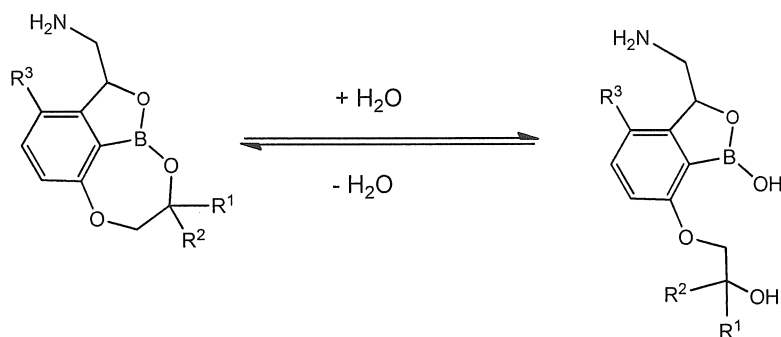
Sơ

đồ

1



Mặc dù không được thể hiện rõ ràng, các hợp chất 6, 7, 8, 9 và 10 của sơ đồ 1 có thể tồn tại ở dạng cân bằng với cấu trúc dạng mở vòng tương ứng tùy thuộc vào môi trường. Ngoài ra, các hợp chất benxozaborol được thể nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng cân bằng trong các dung môi nhất định. Trạng thái cân bằng như vậy được thể hiện bởi ví dụ dưới đây:



Công thức II

Công thức III

Dạng đóng vòng

Dạng mở vòng

Theo một phương án, các hợp chất benxozaborol được thể nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này được phát hiện thấy là tồn tại ở dạng mở vòng ở trạng thái rắn. Tổ hợp phân tích ^{13}C và NMR trạng thái rắn riêng rẽ xác nhận rằng các hợp chất benxozaborol được thể nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này tồn tại ở dạng mở vòng ở trạng thái rắn. Nghiên cứu NMR trạng thái dung dịch cũng cho thấy rằng nếu được hòa tan trong dung dịch, các hợp chất benxozaborol được thể nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này tồn tại ở dạng cân bằng giữa dạng mở vòng và dạng đóng vòng, và trạng thái cân bằng bị ảnh hưởng bởi dung môi được sáng chế và sự có mặt của H_2O .

Được hiểu rằng các hợp chất benxozaborol được thể được bộc lộ trong bản mô tả này, bất kể được thể hiện ở dạng đóng vòng hay dạng mở vòng, có thể tồn tại ở dạng đóng vòng trong các dung môi hữu cơ như DMSO và CH_3OH , có thể tồn tại ở dạng cân bằng giữa dạng đóng vòng và dạng mở vòng trong môi trường chứa H_2O , và có thể tồn tại ở dạng mở vòng ở trạng thái rắn.

Chế phẩm và bào chế

Các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này có thể được bào chế để sử dụng theo đường thuận tiện bất kỳ để sử dụng trong thuốc dùng cho người hoặc thuốc thú y, tương tự với việc bào chế các thuốc chống mycobacterium, hoặc bào chế các thuốc chống lao khác.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này sẽ thường, nhưng không nhất thiết phải, được bào chế thành các dược phẩm trước khi sử dụng cho bệnh nhân. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối được dùng. Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III, hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa, hoặc muối được dùng, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng. Chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng phải là “khả dụng” với nghĩa là tương thích với các thành phần khác trong chế phẩm và không gây độc cho đối tượng dùng nó.

Các dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dược phẩm được làm thích ứng để dùng đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa và có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật có vú bao gồm người.

Các dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dược phẩm được làm thích ứng để dùng đường miệng, khu trú hoặc ngoài đường tiêu hóa và có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật có vú bao gồm người.

Dược phẩm có thể được bào chế để sử dụng theo đường thuận tiện bất kỳ. Để điều trị bệnh lao, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên nang, bột, hạt, viên ngậm, sol khí hoặc chế phẩm dạng lỏng, như các dung dịch hoặc hỗn dịch dùng để uống hoặc tiêm trực tiếp để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Viên nén và viên nang để dùng đường miệng có thể ở dạng trình bày liều đơn vị, và có thể chứa các tá dược thông thường như chất kết dính, ví dụ sirô, chất keo, gelatin, sorbitol, nhựa tragacan, hoặc polyvinylpyrrolidon; chất độn, ví dụ

lactoza, đường, tinh bột ngô, canxi phosphat, sorbitol hoặc glyxin; chất làm trơn viên nén, ví dụ magiê stearat, bột talc, polyetylen glycol hoặc silic oxit; chất gây rã, ví dụ tinh bột khoai tây; hoặc chất làm ướt khả dụng như natri lauryl sulphat. Viên nén có thể được bao theo các phương pháp đã được biết rõ trong thực hành được thông thường. Các chế phẩm dạng lỏng dùng đường miệng có thể ở dạng, ví dụ, các hỗn dịch hệ nước hoặc hệ dầu, dung dịch, nhũ tương, sirô hoặc cồn ngọt, hoặc có thể được trình bày ở dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên bằng nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm dạng lỏng như vậy có thể chứa các chất phụ gia thông thường, như chất tạo huyền phù, ví dụ sorbitol, metyl xenluloza, sirô glucoza, gelatin, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, gel nhôm stearat hoặc các chất béo ăn được đã được hydro hóa, các chất tạo nhũ tương, ví dụ lecithin, sorbitan monooleat, hoặc chất keo; các tá dược không phải nước (mà có thể là các dầu ăn được), ví dụ dầu cọ, các este dạng dầu như glycerin, propylen glycol, hoặc rượu etyl; chất bảo quản, ví dụ metyl hoặc propyl *p*-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic, và, nếu muốn, các chất tạo mùi và các chất tạo màu thông thường.

Thuốc đạn chứa các chất nền dùng cho thuốc đạn thông thường, chẳng hạn bơ ca cao hoặc glyxerit khác.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, các dạng liều đơn vị dạng lỏng được bào chế bằng cách sử dụng hợp chất và tá dược tiết trùng, nước là được ưu tiên. Hợp chất, tùy thuộc vào tá dược và hàm lượng được sử dụng, có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong tá dược. Để bào chế dung dịch, hợp chất có thể được hòa tan trong nước dùng để tiêm truyền và phễu lọc được tiết trùng trước khi nạp vào lọ hoặc ống tiêm thích hợp và gắn kín.

Theo một khía cạnh của sáng chế, các chất như thuốc gây mê cục bộ, chất bảo quản và chất đệm có thể được hòa tan trong tá dược. Để tăng cường độ ổn định, chế phẩm có thể được làm đông băng trước khi nạp vào lọ và nước được loại bỏ trong chân không. Sau đó, bột khô đã được làm khô lạnh được gắn kín trong lọ và lọ chứa nước dùng để tiêm truyền kèm theo có thể được cung cấp để

hoàn nguyên dung dịch trước khi sử dụng. Các hỗn dịch dùng ngoài đường tiêu hóa được bào chế gần như với cùng cách thức ngoại trừ việc hợp chất được tạo huyền phù trong tá dược thay vì được hòa tan và việc khử trùng không được đi kèm với lọc. Hợp chất có thể được khử trùng bằng cách cho tiếp xúc với etylen oxit trước khi tạo huyền phù trong tá dược tiệt trùng. Có lợi nếu chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm ẩm được chứa trong chế phẩm để tạo điều kiện cho sự phân bố đồng nhất của hợp chất.

Các chế phẩm có thể chứa hoạt chất với lượng từ 0,1% tính theo trọng lượng, tốt hơn là từ 10-60% tính theo trọng lượng, tùy thuộc vào phương pháp sử dụng. Nếu các chế phẩm chứa các đơn vị liều, thì tốt hơn là mỗi đơn vị chứa từ 20-1000mg hoạt chất. Thông thường, liều lượng như được sử dụng để điều trị bệnh cho người lớn sẽ nằm trong khoảng từ 50 đến 300mg mỗi ngày, chẳng hạn từ 150 đến 200mg mỗi ngày tùy thuộc vào đường sử dụng và tần suất sử dụng. Liều lượng như vậy tương ứng với từ 0,5 đến 5mg/kg mỗi ngày. Tốt hơn là liều lượng nằm trong khoảng 0,5 đến 2mg/kg mỗi ngày và tốt hơn nữa là liều lượng là ít hơn 1mg/kg mỗi ngày.

Hợp chất có cấu tạo là công thức III, công thức IIIa, hoặc muối hoặc solvat được dùng của nó, có thể là chất trị liệu duy nhất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, hoặc nó có thể có mặt trong chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp bao gồm hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối được dùng, solvat của nó cùng với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung.

Một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung là, chẳng hạn, thuốc hữu ích để điều trị bệnh lao ở động vật có vú. Các ví dụ về các chất trị liệu như vậy bao gồm, rifampin, pyrazinamid, ethambutol, moxifloxacin, rifapentine, clofazimine, bedaquiline (TMC207), nitroimidazo-oxazine PA-824, delamanid (OPC-67683), oxazolidinon như linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), và posizolid (AZD-5847), chất tương tự EMB SQ109, benzothiazinon, dinitrobenzamid và thuốc kháng virus bao gồm thuốc kháng retrovirus, hoặc thuốc

chống lao bất kỳ đang được phát triển để điều trị TB với đáp ứng dương trong các thử nghiệm EBA pha IIa, hoặc thuốc chống lao bất kỳ đã được phát triển bởi Liên minh toàn cầu về bệnh lao (Global Alliance for Tuberculosis).

Nếu hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung thì liều lượng của hợp chất hoặc thuốc có thể khác với liều lượng mà khi hợp chất hoặc thuốc được sử dụng một mình. Liều lượng thích hợp sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thừa nhận một cách dễ dàng. Cần phải hiểu rằng lượng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung cần thiết để sử dụng trong điều trị sẽ thay đổi theo bản chất của tình trạng bệnh lý cần điều trị và độ tuổi cũng như tình trạng của người bệnh và rốt cuộc sẽ phụ thuộc vào quyết định của bác sĩ điều trị hoặc bác sĩ thú y.

Các hỗn hợp có thể có mặt một cách thuận tiện để sử dụng ở dạng dược phẩm. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng. Các thành phần riêng rẽ của hỗn hợp như vậy có thể được sử dụng một cách lần lượt hoặc đồng thời trong các dược phẩm riêng rẽ hoặc kết hợp theo đường thuận tiện bất kỳ.

Nếu việc sử dụng là lần lượt thì hợp chất theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung có thể được sử dụng trước tiên. Nếu việc sử dụng là đồng thời thì hỗn hợp có thể được sử dụng trong cùng dược phẩm hoặc trong các dược phẩm khác nhau. Nếu được kết hợp trong cùng một chế phẩm thì cần phải hiểu rằng hợp chất và các thuốc phải là ổn định và tương thích với nhau và với các thành phần khác của chế phẩm. Nếu được bào chế một cách riêng rẽ thì chúng có thể được bào chế theo quy trình bào chế thông thường bất kỳ, thuận lợi nếu theo quy trình bào chế như đã biết đối với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Phương pháp kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn hoặc tiêu diệt vi khuẩn

Mong muốn là các hợp chất được minh họa và được mô tả trong bản mô tả này, và các hỗn hợp của chúng có hiệu lực đối với mycobacterium và do đó có khả năng tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium. Mong muốn là các hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này có hiệu lực đối với mycobacterium có khả năng kháng các thuốc đạt tiêu chuẩn chống mycobacterium, và do đó có khả năng tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium “kháng thuốc” như vậy. Theo các khía cạnh của sáng chế, các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này có hoạt tính rõ rệt đối với việc chọn lọc các chủng mycobacterium nhạy thuốc, bao gồm các chủng phân lập lâm sàng MDR-TB (TB kháng đa thuốc) và XDR-TB (TB kháng thuốc rộng), có trị số MIC $<0,32\mu\text{M}$ và phần lớn có trị số MIC nằm trong khoảng $0,04 - 0,08\mu\text{M}$ trong 96 chủng phân lập được nghiên cứu.

Hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để ức chế hoặc tiêu diệt mycobacterium. Sáng chế mô tả phương pháp tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium hoặc phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật như gia súc và thú nuôi, bao gồm trâu bò, cừu, dê, chó và mèo, hoặc người, kể cả người bị suy giảm miễn dịch, phương pháp này bao gồm: cho mycobacterium tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, nhờ đó tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium, hoặc phương pháp này bao gồm cho động vật bị nhiễm mycobacterium sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của được phẩm theo sáng chế, trong đó được phẩm chứa hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa, hoặc muối được dùng của nó. Theo phương án minh họa, hỗn hợp là thành phần của được phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án minh họa khác, việc tiếp xúc xảy ra trong các điều kiện mà cho phép được phẩm xâm nhập vào mycobacterium.

Sáng chế mô tả phương pháp tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium hoặc phương pháp điều trị bệnh nhiễm

mycobacterium ở động vật như gia súc và thú nuôi, bao gồm trâu bò, cừu, dê, chó và mèo, hoặc người, kể cả người bị suy giảm miễn dịch, phương pháp này bao gồm: cho mycobacterium tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này, nhờ đó tiêu diệt mycobacterium và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium, hoặc phương pháp này bao gồm cho động vật bị nhiễm mycobacterium sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của được phẩm chứa hợp chất hoặc hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó được phẩm bao gồm hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa, hoặc muối được dụng của nó. Theo ví dụ, hỗn hợp là thành phần của được phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án minh họa khác, việc tiếp xúc xảy ra trong các điều kiện mà cho phép được phẩm xâm nhập vào mycobacterium.

Theo phương án minh họa, mycobacterium bị tiêu diệt hoặc quá trình sao chép của nó bị kìm hãm, hoặc bệnh nhiễm mycobacterium được điều trị thông qua việc sử dụng qua đường miệng hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án minh họa, mycobacterium bị tiêu diệt, hoặc quá trình sao chép của nó bị kìm hãm, hoặc bệnh nhiễm mycobacterium được điều trị thông qua việc sử dụng trong tĩnh mạch hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án minh họa, mycobacterium bị tiêu diệt, hoặc quá trình sao chép của nó bị kìm hãm, hoặc bệnh nhiễm mycobacterium được điều trị thông qua việc sử dụng dưới da hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hỗn hợp bao gồm hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa, hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án minh họa, mycobacterium được cho tiếp xúc với hoặc bệnh nhiễm mycobacterium được điều trị bằng hỗn hợp như được mô tả trong bản mô tả này bao gồm chất trị liệu thứ nhất mà là hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc hợp chất có cấu tạo là công thức IIIa hoặc muối của nó, và tùy ý bao gồm chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu trong quần thể mycobacterium bao gồm mycobacterium kháng thuốc có đột biến tạo ra sự kháng

một hoặc nhiều thuốc bất kỳ trong số chất trị liệu tùy ý thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu. Theo các phương án liên quan, chất trị liệu tùy ý thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu, hoặc muối của nó, là thuốc chống mycobacterium, cụ thể là thuốc chống mycobacterium đã biết, tốt hơn nữa là thuốc chống mycobacterium đạt tiêu chuẩn chăm sóc đã biết.

Sáng chế mô tả phương pháp tiêu diệt và/hoặc kìm hãm sự sao chép của mycobacterium mà gây ra hoặc có liên quan đến bệnh ở động vật, hoặc phương pháp điều trị bệnh nhiễm mycobacterium ở động vật, phương pháp này bao gồm cho mycobacterium tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa hoặc muối của nó, để tiêu diệt và/hoặc ngăn ngừa sự sao chép của mycobacterium, hoặc cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có cấu tạo là công thức III hoặc công thức IIIa hoặc muối của nó, trong đó mycobacterium được chọn từ *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* kể cả các phân loài (subsp.) *Mycobacterium avium subsp. avium*, *Mycobacterium avium subsp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subsp. silvaticum*, và *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*; *Mycobacterium balnei*, *Mycobacterium sherrisii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium silvaticum*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium indicus pranii*, *Mycobacterium gastri*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium hiberniae*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium trivial*, *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium malmøense*; *Mycobacterium simiae*; *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium florentinum*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium palustre*, *Mycobacterium kubicae*, *Mycobacterium parascrofulaceum*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium szulgai*; *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium cookie*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium bohemicum*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium lepromatosis*, *Mycobacterium botniense*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium doricum*, *Mycobacterium forcinogenes*,

Mycobacterium heckeshornense, *Mycobacterium lacus*, *Mycobacterium monacense*, *Mycobacterium montefiorensense*, *Mycobacterium murale*, *Mycobacterium nebraskense*, *Mycobacterium saskatchewanense*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium shimoidel*, *Mycobacterium tusciae*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intermedium*, *Mycobacterium bolletii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum* subsp. *acetamidolyticum*, *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium perigrinum*, *Mycobacterium porcinum*, *Mycobacterium senegalense*, *Mycobacterium septicum*, *Mycobacterium neworleansense*, *Mycobacterium houstonense*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium cosmeticum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium diernhoferi*, *Mycobacterium hodieri*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium prederkisbergense*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium chitae*, *Mycobacterium fallax*, *Mycobacterium confluentis*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium madagascariense*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium colinskii*, *Mycobacterium thermoresistibile*, *Mycobacterium gadum*, *Mycobacterium kormossense*, *Mycobacterium obuense*, *Mycobacterium sphagni*, *Mycobacterium agri*, *Mycobacterium aichiense*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium arupense*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium canariense*, *Mycobacterium chubuense*, *Mycobacterium conceptionense*, *Mycobacterium duvalii*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium gilvum*, *Mycobacterium hassiacum*, *Mycobacterium holsaticum*, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium moriokaense*, *Mycobacterium psychrotolerans*, *Mycobacterium pyrenivorans*, *Mycobacterium vanbaalenii*, *Mycobacterium pulveris*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium aubagnense*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium clophenolicum*, *Mycobacterium floanthenivorans*, *Mycobacterium kumamotonense*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium parmense*, *Mycobacterium phocaicum*, *Mycobacterium poriferae*,

Mycobacterium rhodesiae, *Mycobacterium seolense*, *Mycobacterium tokalense*, *Mycobacterium xenopi*; *Mycobacterium scrofulaceum*; *Mycobacterium abscessus*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium haemophilum*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium marinum*; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium bovis*; *Mycobacterium ulcerans*; *Mycobacterium pseudoshottsii*, *Mycobacterium shottsii*, *Mycobacterium intracellulare*; phức hệ *Mycobacterium tuberculosis* (MTC); thành phần phức hệ *Mycobacterium avian-intracellulare* (MAIC) và thành phần phức hệ *Mycobacterium avium* (MAC).

Theo các phương án liên quan, mycobacterium là *Mycobacterium tuberculosis*. Theo các khía cạnh khác, mycobacterium là *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedi*, *M. leprae* hoặc *Mycobacterium ulcerans*. Theo các phương án liên quan, mycobacterium là các phân loài (subsp.) của *Mycobacterium avium*, bao gồm *Mycobacterium avium subsp. avium*, *Mycobacterium avium subsp. hominissuis*, *Mycobacterium avium subsp. silvaticum*, và *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*. Theo một phương án liên quan khác, mycobacterium là *Mycobacterium intracellulare*. Theo các phương án liên quan khác, mycobacterium là thành viên của phức hệ mycobacterium *tuberculosis* (MTC); phức hệ mycobacterium *avium* (MAC) hoặc phức hệ mycobacterium *avian-intracellulare* (MAIC). Theo các phương án liên quan, mycobacterium là phức hệ không phải tuberculosis hoặc nhánh gai nổi, bao gồm: phức hệ *Mycobacterium avium*; nhánh gai nổi *Mycobacterium gordonae*; nhánh gai nổi *Mycobacterium kansasii*; nhánh gai nổi *Mycobacterium chelonae*; nhánh gai nổi *Mycobacterium fortuitum*; nhánh gai nổi *Mycobacterium parafortuitum*; và nhánh gai nổi *Mycobacterium vaccae*. Theo phương án liên quan, mycobacterium là *Mycobacterium tuberculosis*.

Theo phương án minh họa, mycobacterium trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm mycobacterium kháng thuốc, cụ thể là *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc hoặc kháng đa thuốc. Theo phương án minh họa, mycobacterium kháng thuốc là thể đột biến của mycobacterium được mô tả trong bản mô tả này.

Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh

Các hỗn hợp của sáng chế tỏ ra hiệu nghiệm đối với mycobacterium, và do đó có khả năng đạt được hiệu lực điều trị bệnh ở động vật, bao gồm người.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và/hoặc các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này thể hiện tiềm lực đối với mycobacterium, và do đó có khả năng đạt được hiệu quả chữa bệnh ở động vật, bao gồm người.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh. Phương pháp này bao gồm cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hỗn hợp theo sáng chế, đủ để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh. Theo ví dụ, hỗn hợp theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc chữa bệnh cho người hoặc động vật, cụ thể là trong việc điều trị hoặc dự phòng bệnh liên quan đến mycobacterium. Theo ví dụ, hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh. Phương pháp này bao gồm cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này, đủ để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh. Theo ví dụ, hỗn hợp theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc chữa bệnh cho người hoặc động vật, cụ thể là trong việc điều trị hoặc dự phòng bệnh liên quan đến mycobacterium. Theo một ví dụ, hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án minh họa khác, động vật là như được định nghĩa trong bản mô tả này. Theo một phương án minh họa khác, bệnh là bệnh toàn thân hoặc bệnh ngoài da. Theo một phương án minh họa khác, bệnh là bệnh đường hô hấp.

Các chữ viết tắt

Để mô tả sáng chế, các nguyên tố hóa học được xác định theo bảng tuần hoàn các nguyên tố. Các chữ viết tắt và các ký hiệu được sử dụng trong bản mô tả này là phù hợp với cách sử dụng thông thường của các chữ viết tắt và các ký hiệu như vậy của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học. Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong bản mô tả này:

AcOH	axit axetic
Ac ₂ O	anhydrit axetic
AIBN	2-2'-Azoisobutyronitril
BOC	N-tert-butoxycarbonyl
BOC anhydride	di- <i>tert</i> -butyl dicarbonat
B ₂ pin ₂	bis(pinacolato)diboron diboron, còn được gọi là 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxabolan
Celite®	chất trợ lọc chứa silic oxit có nhiều tảo cát được rửa bằng axit (nhãn hiệu của Manville Corp., Denver, Colorado)
CTAB	xetyltrimetylamonium bromua
CD ₃ OD	metanol được đơteri hóa
DCM	diclometan
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIBAL-H	diisobutyl nhôm hydrua
DME	dimetoxietan
DCE	dicloetan
DMF	dimetylformamit
DMSO-d ₆	dimetylsulfoxit được đơteri hóa
DMSO	dimetylsulfoxit
ESI	Ion hóa điện tử phun
ES MS	Khối phổ kế điện tử phun
Et ₂ O	dietyl ete
EtOH	etanol

EtOAc, EA	etyl axetat
h	giờ
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
KOAc	kali axetat
LCMS	Sắc ký lỏng ghép khối phổ
mCPBA	axit meta-clo perbenzoic
MeNO ₂	nitrometan
MeOH	metanol
NBS	N-bromsucinimit
NCS	N-closucinimit
NIS	N-iôtsucinimit
NXS	N-halosucinimit
NaBH(OAc) ₃	natri triaxetoxibohydrua
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
PE	ete dầu mỏ
PPh ₃	triphenylphosphin
rt hoặc r.t.	nhiệt độ trong phòng
RT	thời gian lưu
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
t-BuOMe	metyl t-butyl ete
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
uv	tia cực tím

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này là không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà nhằm cung cấp hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để điều chế và sử dụng các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp theo sáng chế. Trong khi các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng

các thay đổi và cải biến có thể được tạo ra. Các sự chỉ dẫn tới các ví dụ điều chế được thực hiện theo cách tương tự với hoặc theo phương pháp chung của các quy trình điều chế khác, có thể bao gồm các sự thay đổi về các thông số thông thường như thời gian, nhiệt độ, điều kiện xử lý, các thay đổi nhỏ về lượng chất phản ứng, v.v.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H NMR) được ghi, và độ dịch chuyển hóa học được báo cáo theo phần triệu (δ) vùng từ trường thấp tương ứng với tín hiệu proton của tetrametylsilan (TMS) bằng cách sử dụng dung môi được đơtori hóa không hoàn toàn làm chỉ thị. Các chữ viết tắt đối với dữ liệu NMR là như sau: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, M = vạch bội, dd = vạch đôi kép, dt = vạch ba kép, app = biểu kiến, br = rộng. Khối phổ thu được bằng cách sử dụng kỹ thuật ion hóa điện tử phun (ES). Tất cả nhiệt độ đều được tính theo độ C.

Xác định cấu trúc

Dạng mở vòng

NMR pha dung dịch được thực hiện trên G26-CH₃ bằng cách sử dụng ^{13}C NMR và ^1H NMR. Phổ ^1H với việc khử ghép cặp đồng nhân (100kHz DUMBO) Phổ được hiệu chỉnh về độ dịch chuyển hóa học.

Phép gán của cộng hưởng ^{13}C được xác nhận bởi số liệu NMR khác của hợp chất tương tự G4-Cl. Cộng hưởng của C8 thể hiện sự ghép cặp J với hạt nhân tứ cực lân cận I1B, được quan sát là 4 đường. Độ dịch chuyển hóa học của C16 ở 59,9 ppm là phù hợp với dạng vòng mở. Dạng vòng đóng của G26-CH₃ được mong đợi là đạt được độ dịch chuyển hóa học là khoảng 69ppm đối với C16. Điều này có thể thấy được bằng cách so sánh chất tương tự C4 H ở Fig.3B với độ dịch chuyển hóa học được thể hiện đối với C16 đối với G26-CH₃ ở Fig.3A. Độ dịch chuyển hóa học tương tự này (các Fig. từ 3C và 3D) cũng quan sát được bằng thực nghiệm trong phổ NMR trạng thái rắn của chất tương tự G4-Cl có Cl ở vị trí 4 của vòng benzoxaborol chứ không phải CH₃ như ở G26-CH₃ (so với đỉnh cực đại mở trong phổ ở các Fig. 3A, 3B, 3C và 3D).

NMR trạng thái rắn còn được thực hiện trên G26-CH₃.

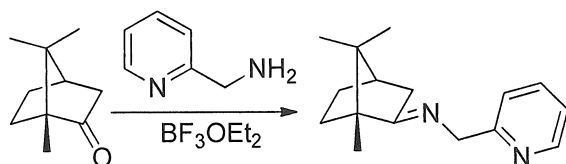
Số liệu NMR trạng thái rắn (xem Fig.4) chỉ ra cấu trúc đóng vòng. Phổ ¹³C CP cộng hưởng carbon C16 có trị số độ dịch chuyển hóa học theo lý thuyết là 60ppm, mà là phù hợp với cấu trúc đóng vòng. Ngoài ra phổ ¹H-11B HETCOR thu được (xem Fig.5) thể hiện sự tương quan mạnh giữa các proton B1 và OH ở các trị số ppm cao. Điều này cũng là phù hợp với cấu trúc mở vòng với proton – OH gần với B1. Lấy khớp với dạng vạch tứ cực bậc hai của phổ 11B thu được các trị số mà là tương tự với các trị số đề cập trong tài liệu chuyên ngành đối với các cấu trúc mở vòng tương tự.

Các phản ứng bao gồm các hydrua kim loại bao gồm lithi hydrua, lithi nhôm hydrua, di-isobutylnhôm hydrua, natri hydrua, natri bohydrua và natri triaxetoxibohydrua được thực hiện trong môi trường argon trừ phi có quy định khác.

Các quy trình tổng hợp

Chất trung gian 1 (*S*)-*tert*-butyl ((7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[*cd*]azulen-2-yl)methyl)carbamate

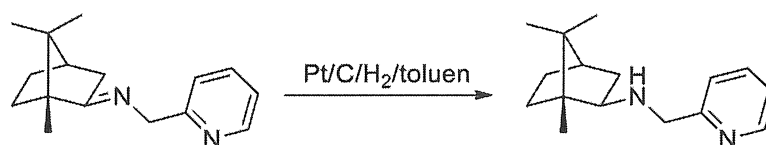
a) (Z)-1-(pyridin-2-yl)-N-((1R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2,2,1]heptan-2-yliden)metanamin



Hỗn hợp gồm (+)-camphor (371g, 2,44mol), pyridin-2-ylmetanamin (277g, 2,56mol) và BF₃.Et₂O (17g, 0,12mol) trong toluen (3,7L) được nạp vào bình thót cổ đáy tròn loại 5 L có gắn bẫy Dean Stark, bình ngưng hồi lưu, nhiệt kế và cổng thoát nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu bằng cách loại bỏ đẳng phí nước trong 20h. Hỗn hợp này được làm nguội xuống 15°C và được làm dừng phản ứng bằng nước natri bicarbonat 5% (2,5L), pha hữu cơ được tách và được rửa bằng nước (1,25 L × 2), sau đó hỗn hợp này được cô đến 2 L trong chân không. Chất cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR

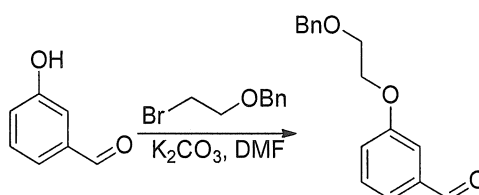
(400 MHz, DMSO- d_6): 8,47-8,48 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,77-8,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,22 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,49-4,38 (dd, $J = 16,4$ Hz, 2H), 2,46-2,42 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 243$.

b) (1R)-1,7,7-trimethyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-amin



5% Pt/C (40g) được nạp vào bình chịu áp 5 L, tiếp theo là dung dịch chứa (Z)-1-(pyridin-2-yl)-N-((1R)-1,7,7-trimethylbixyclo[2,2,1]heptan-2-yliden)metanamin (2,44mol) trong toluen (2L). Bình được tạo áp bằng 100psi hydro trong khoảng thời gian là 12h. Chất rắn được lọc qua Celite® và bánh lọc được rửa bằng toluen (1L). Chất lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (thu được 435g, hiệu suất tổng: 73%, qua hai bước) ở dạng chất dầu màu vàng xám. ^1H 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: $[M+H]^+ = 245$.

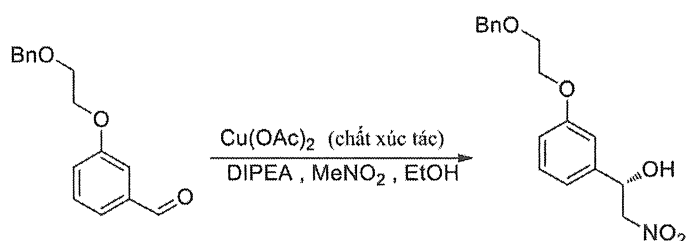
c) 3-(2-(benzyloxy)etoxy)benzaldehyt



Dung dịch chứa 3-hydroxybenzaldehyt (2,90kg, 23,75mol), và ((2-brometoxy)metyl)benzen (4,26kg, 19,79mol) trong DMF (9,3L) được bổ sung thêm K_2CO_3 (3,83kg, 27,70mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong 24h. Nước (15L) và tert-butyl methyl ete (23L) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Pha hữu cơ được tách và được rửa lần lượt bằng NaOH 1N (2X15L) và nước (15L),

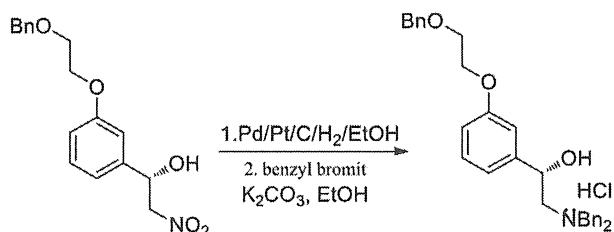
rồi được cô đến mức tối thiểu. Etanol (23L) được bổ sung vào và dung dịch được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (4,7kg, 93%) ở dạng chất dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,98 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25-4,22 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,80-3,78 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H). LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 279$.

d) (S)-1-(3-(2-(benzyloxy)etoxy)phenyl)-2-nitroetanol



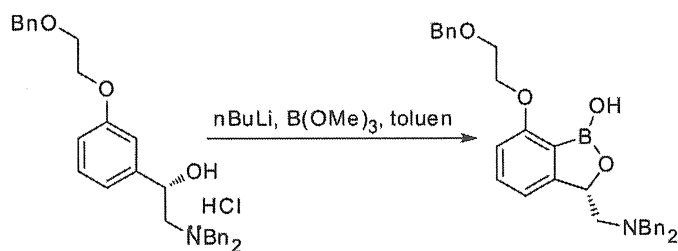
Hỗn hợp gồm đồng (II) axetat (167g, 0,92mol), (1*R*)-1,7,7-trimetyl-N-(pyridin-2-ylmetyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-amin (269g, 1,10mol) trong etanol (19L) được khuấy ở r.t. trong 1h, sau đó dung dịch chứa 3-(2-(benzyloxy)etoxy)benzaldehyt (4,70kg, 18,34mol) trong etanol (5L) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống khoảng nhiệt độ từ -30°C đến -40°C, rồi nitrometan (9,9 L, 183,40mol) được bổ sung từng giọt vào, duy trì nhiệt độ dưới -30°C, tiếp theo là bổ sung diisopropyletylamin (285g, 2,20mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -30°C trong 24h, rồi được làm dừng phản ứng bằng axit trifloaxetic (314g, 2,75mol). HCl 1N (24L) và TBME (47L) được thêm vào dung dịch tạo thành. Pha hữu cơ đã được tách được rửa bằng nước (24L) rồi được cô trong chân không. Chất cặn được bổ sung vào hỗn hợp gồm ete dầu mỏ/etyl axetat=5:1 (10L). Tiếp đó, chất rắn màu vàng được kết tủa, và được thu gom bằng cách lọc bằng phễu Buchner và được làm khô trong chân không ở 40°C trong 6 giờ để thu được sản phẩm mong muốn (5,00kg, 86%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H 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: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 340$.

e) (S)-1-(3-(2-(benzyloxy)etoxy)phenyl)-2-(dibenzylamino)etanol hydrochlorua



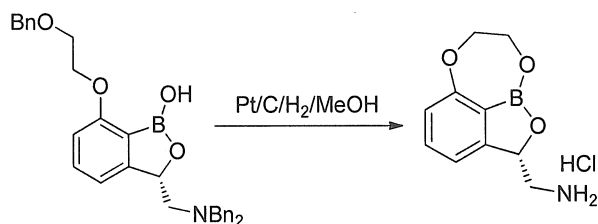
10% Pd/C (800g) và 10% Pt/C (200g) được nạp vào bình chịu áp, tiếp theo là dung dịch chứa (S)-1-(3-(2-(benzyloxy)etoxy)phenyl)-2-nitroethanol (5,00kg, 15,76mol) trong ethanol (50L). Bình được tạo áp bằng 100psi hydro trong 12h ở r.t.. Chất rắn được lọc qua Celite® và bánh lọc được rửa bằng ethanol (5L). Lần lượt bổ sung K₂CO₃ (4,80kg, 34,67mol) và benzyl bromua (5,93kg, 34,67mol) vào chất lọc. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong 24h. Chất rắn được lọc và được rửa bằng ethanol (1L). Chất lọc được pha loãng bằng nước (20L) rồi được gia nhiệt đến 50°C. Dung dịch được khuấy ở 50°C trong 30 phút rồi HCl đậm đặc (1,5L) được bổ sung từng giọt vào trong 1h. Hỗn hợp này được làm nguội xuống 0°C và được giữ ở 0°C trong 30 phút nữa. Sản phẩm được lọc và được rửa bằng nước ethanol 20% (1L) để thu được muối clorua của sản phẩm mong muốn (5,00kg, 63% qua hai bước) ở dạng chất rắn không màu. ¹H 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.

- f) (S)-7-(2-(benzyloxy)etoxy)-3-
((dibenzylamino)metyl)benzo[c][1,2]oxaborol -1(3H)-ol



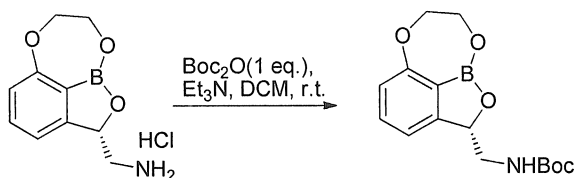
Dung dịch chứa (S)-1-(3-(2-(benzyloxy)etoxy)phenyl)-2-((dibenzylamino)etanol hydroclorua (3,85kg, 7,64mol) trong toluen khan (39L) ở -30°C trong môi trường N₂ được bổ sung thêm từng giọt n-BuLi (15,3 L, 38,20mol) trong 6h. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở -30°C trong 1h nữa, rồi được làm nguội xuống -70°C; trimetyl borat (3,97kg, 38,20mol) được bổ sung từng giọt vào, duy trì nhiệt độ dưới -60°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng nước NaHCO₃ 5% (20L) và được khuấy mạnh liệt trong 15 phút, huyền phù thu được được lọc và chất lọc được tách. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (20 L × 3) và được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký gel rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat=5:1 để thu được sản phẩm mong muốn (1,80kg, 48%) ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H 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, 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.

- g) (S)-(7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua



10% Pd/C (180g) được nạp vào bình chịu áp, tiếp theo là dung dịch chứa (S)-7-(2-(benzyloxy)etoxy)-3-((dibenzylamino)metyl)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1,80kg, 3,65mol) trong metanol (18L), toluen (3,6L) và HCl 1N (4L). Bình được tạo áp bằng 100psi hydro trong khoảng thời gian là 12h ở 50°C. Chất rắn được lọc qua Celite và bánh lọc được rửa bằng metanol (1L). Chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được xử lý bằng 2-propanol (3,6L), được khuấy ở r.t. trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng 2-propanol (500ml), được làm khô trong chân không ở 50°C trong 6 giờ để thu được sản phẩm mong muốn (680g, 77%) ở dạng chất bột màu vàng xám. ¹H 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.

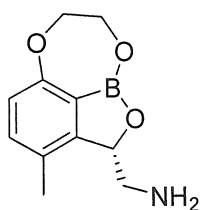
- h) (S)-tert-butyl ((7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat



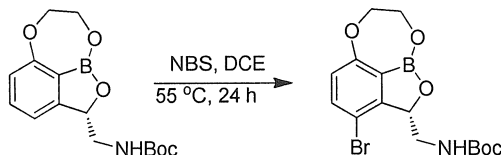
Dung dịch chứa (S)-(7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua (390g, 1,62mol) và Et₃N (163,4g, 4,85mol) trong DCM (4,6L) được bổ sung thêm từng giọt (Boc)₂O (353,0g 1,62mol) trong 2h ở r.t.. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong 3h nữa. Phản ứng được làm dừng bằng HCl 1N (4L) và pha hữu cơ

được tách và được rửa bằng nước (4L), được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (460g, 93%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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: $[\text{M}-55] = 250$.

Ví dụ 2 (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin (G26- CH_3)

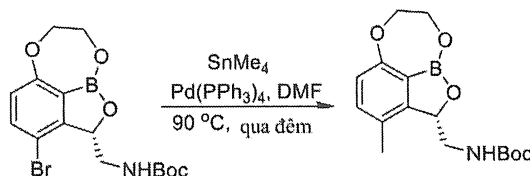


a) (S)-tert-butyl ((3-brom-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



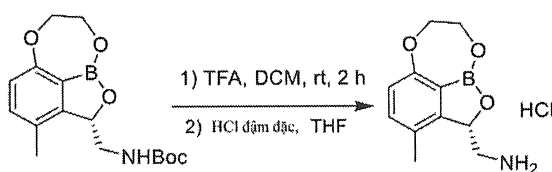
Dung dịch chứa (S)-tert-butyl ((7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát (3g, 9,81mmol) và NBS (1,92g, 10,8mmol) trong 50ml dicloetan được khuấy ở 55°C trong 24 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được rót vào 150ml nước, được chiết bằng etyl axetat (150ml), được rửa bằng nước (100ml) và nước muối (100ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:4) để thu được hợp chất đề mục (3,5g, 93%) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- b) (S)-tert-butyl ((3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl ((3-brom-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát (500mg, 1,31mmol), tetrametylstannan (0,822g, 4,57mmol) và $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (151mg, 0,131mmol) trong 10ml DMF được khử khí bằng N_2 trong sáu lần. Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rồi hỗn hợp này được rót vào 25ml nước, được chiết bằng etyl axetat (25ml), được rửa bằng nước (15ml) và nước muối (15ml). Lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:6) để thu được hợp chất đề mục (150mg, 36%) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

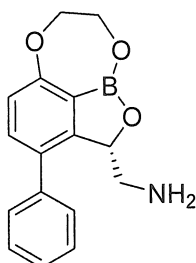
- c) (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua



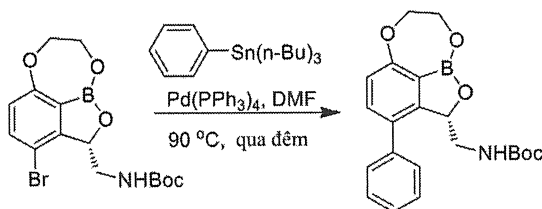
Dung dịch chứa hợp chất (S)-tert-butyl ((3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát (150mg, 0,47mmol) và TFA (0,6ml) trong 5ml DCM được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C ở áp suất giảm và chất cặn được xử lý bằng 2M HCl trong Et_2O , sau đó được rửa bằng Et_2O (10ml) để thu được hợp chất đề mục (13,6mg, 11%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 7,30 (d, 1H, J=8), 6,87 (d, 1H, J=8), 5,54 (brs, 1H), 4,67 (brs, 1H), 4,46-4,17 (m, 3H), 3,68 (brs, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 3 (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin (G27-phenyl)

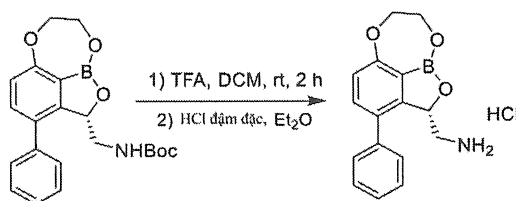


a) (S)-tert-butyl ((3-phenyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat



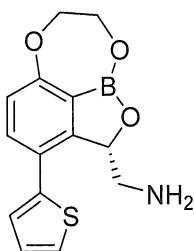
Dung dịch chứa hợp chất (S)-tert-butyl ((3-brom-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat (400mg, 1,04mmol), tributyl (phenyl)stannane(1,68g, 4,58mmol) và Pd(PH₃)₄ (151mg, 0,131mmol) trong 10ml DMF được khử khí bằng N₂ trong sáu lần. Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rồi hỗn hợp này được rót vào 20ml nước, được chiết bằng etyl axetat (15ml), được rửa bằng nước (10ml) và nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:6) để thu được hợp chất đề mục (140mg, 35%) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 382 [M+H]⁺.

- b) (S)-(3-phenyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua

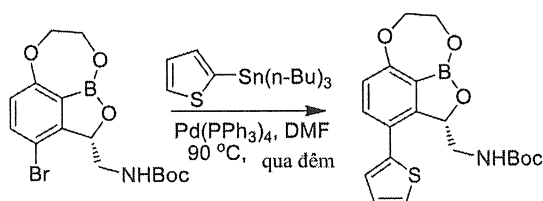


Dung dịch chứa hợp chất (S)-tert-butyl ((3-phenyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)methyl)carbamate (140mg, 0,37mmol) và TFA (0,5ml) trong 5ml DCM được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C ở áp suất giảm và chất cặn được xử lý bằng 2M HCl trong Et₂O, sau đó được rửa bằng Et₂O (10ml) để thu được hợp chất đề mục (45mg, 39%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 282,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17-7,86 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 5H), 7,05 (d, 1H, J=8), 6,01 (brs, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,46-4,24 (m, 3H), 3,32 (brs, 1H), 3,01-2,84 (m, 1H).

- Ví dụ 4 (S)-(3-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin (G28-thienyl)



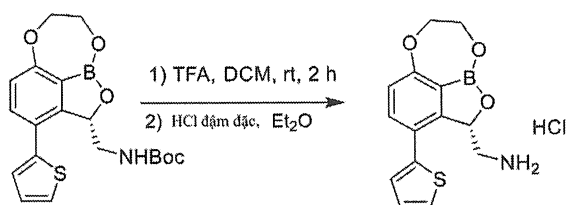
- a) (S)-tert-butyl ((3-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)methyl)carbamate



Dung dịch chứa hợp chất (S)-tert-butyl ((3-brom-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)methyl)carbamate (400mg, 1,04mmol),

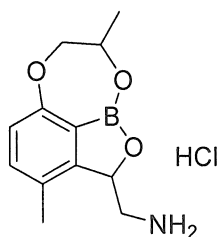
tributyl(thiophen-2-yl)stannan (1,37g, 3,66mmol) và $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (120mg, 0,104mmol) trong 10ml DMF được khử khí bằng N_2 trong sáu lần. Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rồi hỗn hợp này được rót vào 20ml nước, được chiết bằng etyl axetat (12ml), được rửa bằng nước (10ml) và nước muối (10ml). Lốp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:5) để thu được hợp chất đề mục (160mg, 40%) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- b) (S)-(3-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua

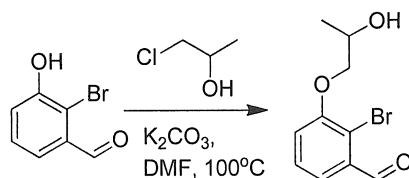


Dung dịch chứa hợp chất (S)-tert-butyl ((3-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamate (160mg, 0,41mmol) và TFA (0,6ml) trong 5ml DCM được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C ở áp suất giảm và chất cặn được xử lý bằng 2M HCl trong Et_2O , sau đó được rửa bằng Et_2O (10ml) để thu được hợp chất đề mục (38,2mg, 29%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 288,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,99 (brs, 3H), 7,67 (d, 1H, $J=8$), 7,57 (d, 1H, $J=8$), 7,29 (d, 1H, $J=4$), 7,18 (d, 1H, $J=4$), 7,03 (d, 1H, $J=12$), 6,02-5,96 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,41 (brs, 2H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 1H).

Ví dụ 5 ((2S)-3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

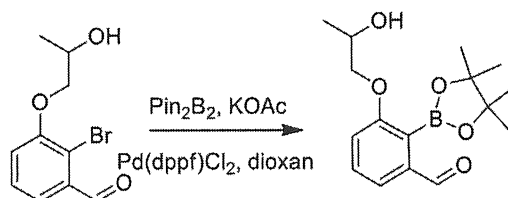


a) 2-brom-3-(2-hydroxypropoxy)benzaldehyt



Dung dịch chứa 2-brom-3-hydroxybenzaldehyt (6,0g, 29,85mmol), 1-clopropan-2-ol (8,46g, 89,55mmol) và K_2CO_3 (8,24, 59,7mmol) trong DMF (100ml) được khuấy ở 100°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (4L) rồi được chiết bằng EtOAc (3x1,5L). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (250ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô đến khô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat=5:1 đến 2:1) để thu được hợp chất đích ở dạng chất thô (8,77g). MS (ESI) m/z =259/261 $[M + H]^+$.

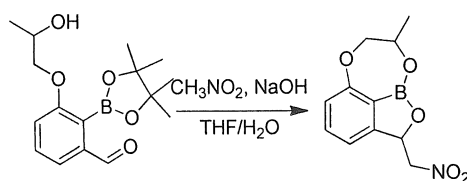
b) 3-(2-hydroxypropoxy)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt



Dung dịch chứa 2-brom-3-(2-hydroxypropoxy)benzaldehyt (8,77g, 34mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxabolan) (17,27g, 68mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,49g, 3,4mmol) và KOAc (9,99g, 102mmol) trong dioxan (200ml) được khuấy ở 100°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (200ml) rồi được chiết bằng EtOAc (3x200ml).

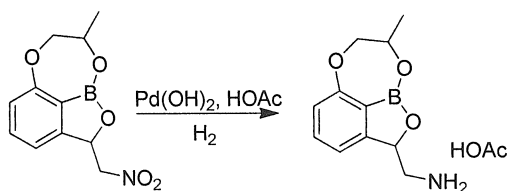
Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (250ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô đến khô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat =5:1 đến 1:1) để thu được hợp chất đích ở dạng chất thô (6g). MS (ESI) $m/z = 307$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- c) 8-metyl-2-(nitrometyl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen



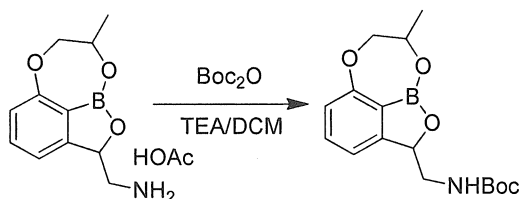
Dung dịch chứa NaOH (261,4mg, 6,54mmol) trong nước (8ml) được bổ sung nitrometan (1,2g, 19,6mmol) ở 5-10°C. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 5-10°C, CTAB (0,19g, 0,52mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp theo là bổ sung 3-(2-hydroxypropoxy)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (2,0g, 6,54mmol) ở 5-10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 5h. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH=1 bằng cách sử dụng axit clohydric loãng và được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (541mg, 33%).

- d) (8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin axetat



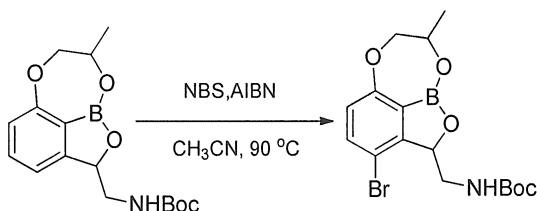
Dung dịch chứa 8-metyl-2-(nitrometyl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen (541mg, 2,173mmol) và paladi hydroxit (300mg) trong axit axetic (10ml) được lắc trong môi trường H_2 qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua tấm Celite và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất thô (350mg). MS (ESI) $m/z = 220$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- e) *tert*-butyl ((8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



Hỗn hợp gồm hợp chất thô (8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin axetat (3,0g, 10,75mmol) và trietylamin (6,5g, 64,5mmol) trong diclometan (100ml) ở 0°C được bổ sung di-*tert*-butyl dicarbonat (3,5g, 16,13mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 2h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm dừng bằng NaHCO₃ bão hòa (15ml) và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3x80ml), các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột Daisogel C18 10 μ (250 x 50mm), được rửa giải bằng gradien nước/axetonitril (0,05%TFA) để thu được sản phẩm (700mg). MS (ESI) m/z = 264 [M-56]⁺. ¹H 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).

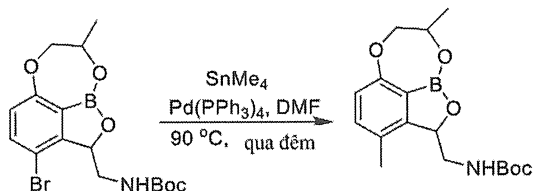
- f) *tert*-butyl ((3-brom-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



Dung dịch chứa *tert*-butyl ((8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát (180mg, 0,564mmol) và 1-brompyrolidin-2,5-dion (120mg, 0,677mmol) trong CH₃CN (20ml) được bổ sung 2,2'-Azobis(2-metylpropionitril (9,2mg, 0,056mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 2h ở 90°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không cao và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột Gemini® C18

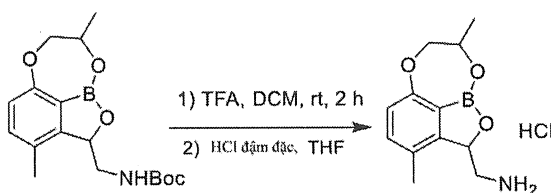
5 μ (150 $\times$ 21,2 mm) được rửa giải bằng gradien nước/axetonitril (0,05% TFA) để thu được sản phẩm (60mg). MS (ESI) m/z = 342/344 [M -56]⁺.

- g) tert-butyl ((3,8-dimethyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)methyl)carbamate



Dung dịch chứa *tert*-butyl ((3-brom-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamate (1 đương lượng), tetrametylstannan (xấp xỉ 3,5-4,5 đương lượng, xấp xỉ 3,9 đương lượng) và Pd(Ph₃)₄ (xấp xỉ 0,01 đến 0,5 đương lượng, xấp xỉ 0,1 đương lượng) trong DMF có thể được khử khí bằng N₂. Tiếp đó, hỗn hợp này có thể được gia nhiệt trong khoảng từ 50°C và 150°C (ví dụ, khoảng 90°C) trong từ 4 giờ và 24 giờ (ví dụ từ 16 giờ). Hỗn hợp phản ứng có thể được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rồi hỗn hợp này có thể được rót vào nước, có thể được chiết bằng etyl axetat, và có thể được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ có thể được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn có thể được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ để thu được hợp chất đề mục.

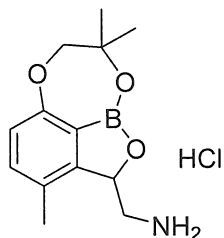
- h) (3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua



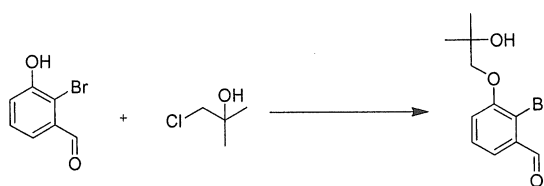
Dung dịch chứa *tert*-butyl ((3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamate và TFA trong 5ml DCM có thể được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi có thể được cho bay hơi ở

áp suất giảm và chất cặn có thể được xử lý bằng 2M HCl trong ete, sau đó có thể được rửa bằng ete để thu được hợp chất đề mục.

Ví dụ 6 (3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

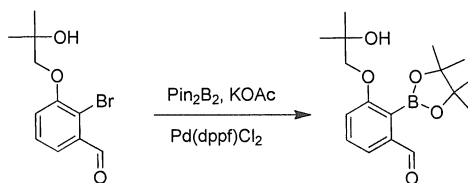


a) 2-brom-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)benzaldehyt



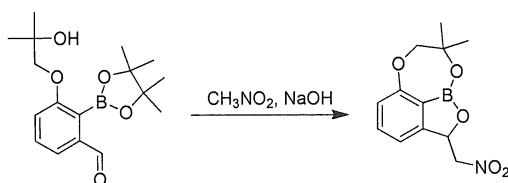
Dung dịch chứa 2-brom-3-hydroxybenzaldehyt (7,5g, 37,3mmol), 1-clo-2-metylpropan-2-ol (9,4g, 85,6mmol) và Na_2CO_3 (6,7g, 63,2mmol) trong 70ml DMSO được khuấy ở 140°C trong 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào 300ml nước, được chiết bằng etyl axetat (600ml), được rửa bằng nước (300ml), nước muối (50ml), được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:3) để thu được hợp chất đề mục (9,2g, 90,3%) ở dạng chất dầu không màu. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,43 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J_1=3,0$, $J_2=7,5$), 7,40~7,34 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J_1=3$, $J_2=7,5$), 3,90 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

- b) 3-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt



Dung dịch chứa 2-brom-3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)benzaldehyt (9,2g, 33,7mmol), Pin_2B_2 (17,1g, 67,4mmol), KOAc (9,9g, 101,1mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,5g) trong 240ml 1,4-dioxan được khử khí bằng N_2 trong sáu lần. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 99°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, được lọc, sau đó được cho bay hơi ở 40°C dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:5) để thu được hợp chất đề mục (10g, chất thô) chứa sản phẩm phụ de-Br (được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm).

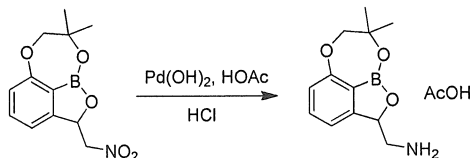
- c) 8,8-dimetyl-2-(nitrometyl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen



Dung dịch đã được khuấy chứa 3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (10g, 31,3mmol) và CH_3NO_2 (5,7g, 93,8mmol) trong 100ml THF được bổ sung dung dịch chứa NaOH (1,25g, 31,3mmol) trong 60ml nước ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, phản ứng được axit hóa bằng HCl đậm đặc đến độ pH=1 ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (100ml), được rửa bằng nước (30ml), sau đó nước muối (30ml), được làm khô bằng natri sulphat khan. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh

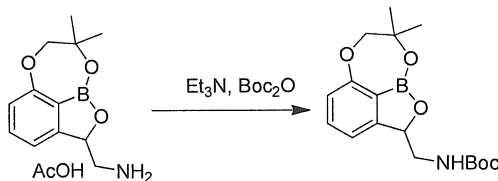
ché bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:10) để thu được hợp chất đề mục (3g, 36,5%) ở dạng chất dầu không màu.

- d) (8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin axetat



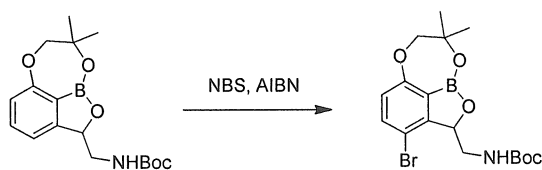
Dung dịch chứa 8,8-dimetyl-2-(nitrometyl)-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen (1g, 3,8mmol) và $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10%, 0,2g) trong 20ml axit axetic được hydro hóa ở 1atm H_2 ở rt trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc và dung môi được cho bay hơi ở 40°C dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đề mục (0,9g, chất thô) ở dạng chất dầu (muối axetat). LC-MS: 234,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- e) tert-butyl ((8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



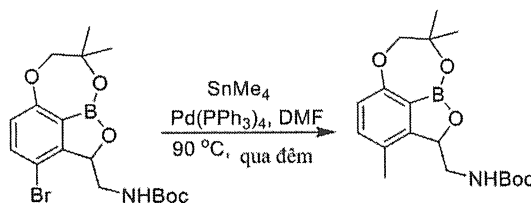
Dung dịch đã được khuấy chứa (8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin axetat (0,7g, 2,39mmol) trong 70ml CH_2Cl_2 được làm nguội xuống 0°C được bổ sung Et_3N (0,61g, 6,0mmol). Tiếp đó, Boc_2O (0,98g, 4,5mmol) được bổ sung theo một phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng HCl 0,3N (30ml), nước (30ml) và được làm khô bằng natri sulphat khan. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C ở áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:4) để thu được hợp chất đề mục (0,63g, 79%) ở dạng chất dầu. LC-MS: 234,1 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

- f) *tert*-butyl ((3-brom-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



Dung dịch chứa *tert*-butyl ((8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát (232g, 0,70mmol), NBS (143mg, 0,80mmol) và AIBN (20mg) trong 30ml axetonitril được khuấy ở hồi lưu trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C ở áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:4) để thu được hợp chất đề mục (260mg, 88,6%) ở dạng chất rắn. LC-MS: 312,0/314,0 [M+H-100]⁺.

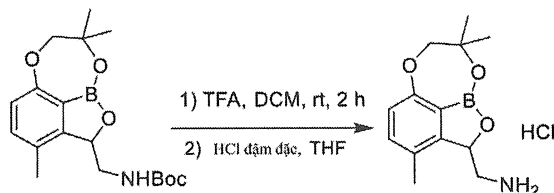
- g) *tert*-butyl ((3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



Dung dịch chứa *tert*-butyl ((3-brom-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát (1 đương lượng), tetrametylstannan (xấp xỉ 3,5-4,5 đương lượng, xấp xỉ 3,9 đương lượng) và Pd(Ph₃)₄ (xấp xỉ 0,01 đến 0,5 đương lượng, xấp xỉ 0,1 đương lượng) trong DMF có thể có thể được khử khí bằng N₂. Tiếp đó, hỗn hợp này có thể được gia nhiệt trong khoảng từ 50°C đến 150°C (ví dụ khoảng 90°C) trong khoảng từ 4 giờ đến 24 giờ (ví dụ 16 giờ). Hỗn hợp phản ứng có thể được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rồi hỗn hợp này có thể được rót vào nước, có thể được chiết bằng etyl axetat, và có thể được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ có thể được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn

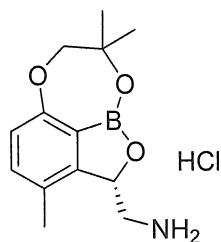
có thể được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ để thu được hợp chất đề mục.

- h) (3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua

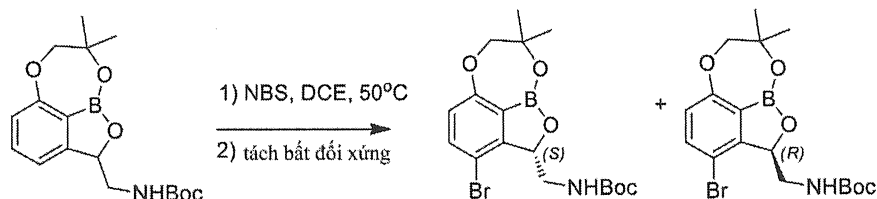


Dung dịch chứa tert-butyl ((3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát và TFA trong DCM có thể được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi có thể được cho bay hơi ở áp suất giảm và chất cặn có thể được xử lý bằng 2M HCl trong ete, sau đó có thể được rửa bằng ete để thu được hợp chất đề mục.

- Ví dụ 7 (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin



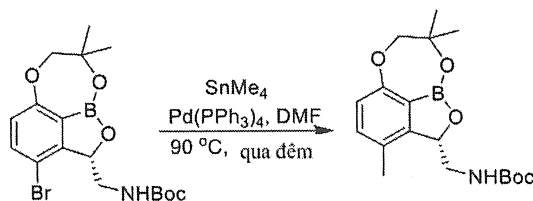
- a) (S)-tert-butyl ((3-brom-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát



Dung dịch chứa *tert*-butyl ((8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbamát (5,5g, 16,5mmol) và NBS (3,2g,

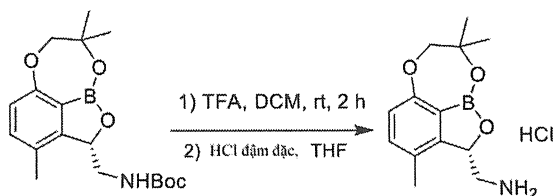
18,2mmol) trong 100ml dicloetan được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Dung môi được cho bay hơi ở 40°C dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ (1:10) để thu được hợp chất đề mục (5,9g, 86,5%) ở dạng chất dầu. Hợp chất raxemic được tách thông qua SFC (cột không đối xứng CHIRALPAK AD-H, được rửa giải bằng EtOH (20%) và CO₂ (80%)) để thu được 2,2g chất đồng phân dạng (S) (chất đồng phân rửa giải thứ nhất, RT = 3,0 phút) và 2,2g chất đồng phân dạng (R) (chất đồng phân rửa giải thứ hai, RT = 4,1 phút). LC-MS: 312,0/314,0 [M+H-100]⁺.

b) tert-butyl (S)-((3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)methyl)carbamate



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-((3-brom-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)methyl)carbamate (1 đương lượng), tetramethylstannan (xấp xỉ 3,5-4,5 đương lượng, xấp xỉ 3,9 đương lượng) và Pd(Ph₃)₄ (xấp xỉ 0,01 đến 0,5 đương lượng, xấp xỉ 0,1 đương lượng) trong DMF có thể có thể được khử khí bằng N₂. Tiếp đó, hỗn hợp này có thể được gia nhiệt trong khoảng từ 50°C đến 150°C (ví dụ khoảng 90°C) trong khoảng từ 4 giờ đến 24 giờ (ví dụ khoảng 16 giờ). Hỗn hợp phản ứng có thể được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rồi hỗn hợp này có thể được rót vào nước, có thể được chiết bằng etyl axetat, và có thể được rửa bằng nước và nước muối. Lóp hữu cơ có thể được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn có thể được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và ete dầu mỏ để thu được hợp chất đề mục.

- c) (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin hydroclorua



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-((3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat và TFA trong DCM có thể được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 10 phút đến 10 giờ, ví dụ, khoảng 2 giờ. Dung môi có thể được cho bay hơi ở áp suất giảm và chất cặn có thể được xử lý bằng 2M HCl trong ete, sau đó có thể được rửa bằng ete để thu được hợp chất đề mục.

Ví dụ 8 (S)-(3-etyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

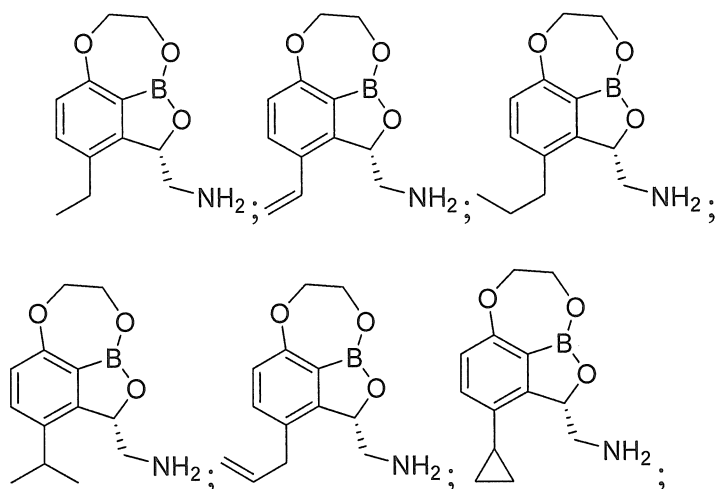
Ví dụ 9 (S)-(3-vinyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 10 (S)-(3-propyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 11 (S)-(3-isopropyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 12 (S)-(3-allyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 13 (S)-(3-xyclopropyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin



Các ví dụ 8-13 có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong ví dụ 2 -- (S)-(3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-yl)metanamin, thay thế hợp chất thiếc tetrametylstannan ở bước b) của ví dụ 18 bằng các hợp chất thiếc sau đây: ví dụ 8- tetraetylstannan hoặc etyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 9- tetravinylstannan hoặc vinyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 10- tetrapropylstannan hoặc propyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 11- tetraisopropylstannan hoặc isopropyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 12 - tetraallylstannan hoặc allyltri(n-butyl)stannan; và ví dụ 13 - tetraxyclopropylstannan hoặc xyclopropyltri(n-butyl)stannan.

Ví dụ 14 ((2S)-3-etyl-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-yl)metanamin

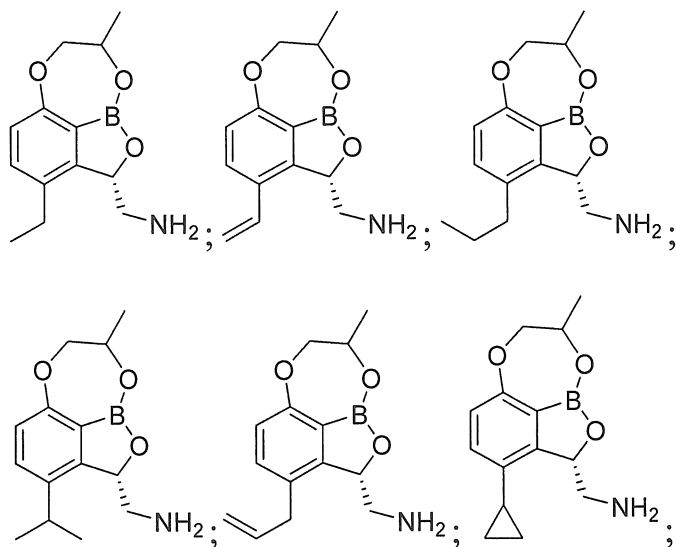
Ví dụ 15 ((2S)-3-vinyl-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 16 ((2S)-3-propyl-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 17 ((2S)-3-isopropyl-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 18 ((2S)-3-allyl-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 19 ((2S)-3-xyclopropyl-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin



Các ví dụ 14-19 có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong ví dụ 5 -- ((2S)-3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin, thay thế hợp chất thiếc tetramethylstannan ở bước g) của ví dụ 5 bằng các hợp chất thiếc sau: ví dụ 14 - tetraethylstannan hoặc etyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 15 - tetravinylstannan hoặc vinyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 16 - tetrapropylstannan hoặc propyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 17 - tetraisopropylstannan hoặc isopropyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 18 - tetraallylstannan hoặc allyltri(n-butyl)stannan; và ví dụ 19 - tetraxyclopropylstannan hoặc xyclopropyltri(n-butyl)stannan.

Ví dụ 20 (S)-(3-etyl-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

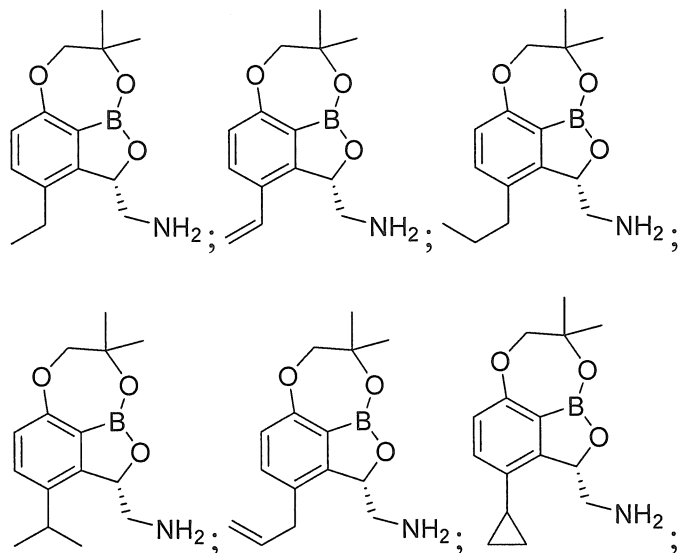
Ví dụ 21 (S)-(3-vinyl-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 22 (S)-(3-propyl-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 23 (S)-(3-isopropyl-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

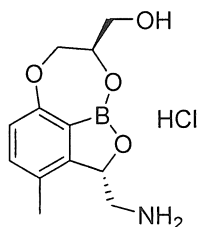
Ví dụ 24 (S)-(3-allyl-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

Ví dụ 25 (S)-(3-xyclopropyl-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin

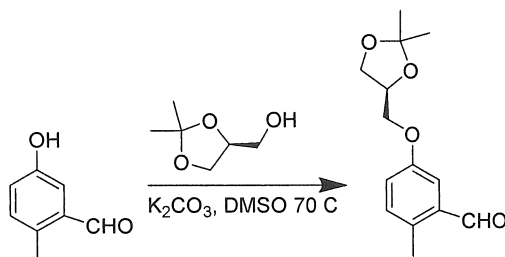


Các ví dụ 20-25 có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong ví dụ 7 -- (S)-(3,8,8-trimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metanamin, thay thế hợp chất thiếc tetramethylstannan trong bước b) của ví dụ 20 bằng các hợp chất thiếc sau: ví dụ 21 - tetraethylstannan hoặc etyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 22 - tetravinylstannan hoặc vinyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 23 - tetrapropylstannan hoặc propyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 24 - tetraisopropylstannan hoặc isopropyltri(n-butyl)stannan; ví dụ 25 - tetraallylstannan hoặc allyltri(n-butyl)stannan; và ví dụ 26 - tetraxyclopropylstannan hoặc xyclopropyltri(n-butyl)stannan.

Ví dụ 27 ((2S,8R)-2-(aminometyl)-3-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-8-yl)metanol

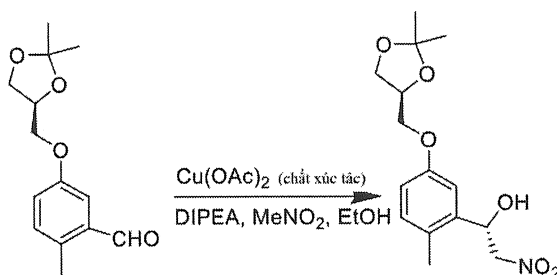


a) (S)-5-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-2-methylbenzaldehyt



Dung dịch chứa 5-hydroxy-2-metylbenzaldehyt (1 eq, 13,6 mmol), (*R*)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (xấp xỉ 1,1 đương lượng) và K_2CO_3 (xấp xỉ 1,25 đương lượng) trong DMSO có thể được khuấy ở nhiệt độ từ 50°C đến 150°C (ví dụ khoảng 70°C) trong khoảng từ 4 giờ đến 24 giờ (ví dụ khoảng 16 giờ). Tiếp đó, hỗn hợp này có thể được rót vào nước, có thể được chiết bằng etyl axetat, có thể được rửa bằng nước và nước muối, và có thể được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi có thể được cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn có thể được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ để thu được sản phẩm.

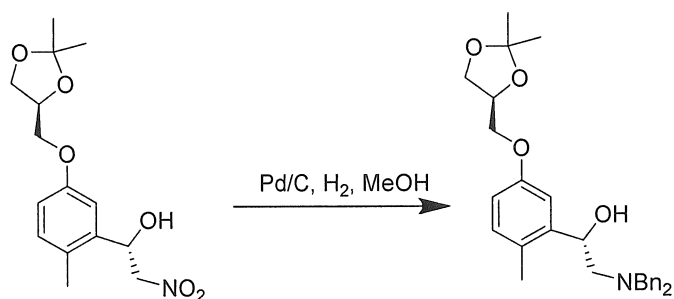
b) (S)-1-(5-(((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-2-methylphenyl)-2-nitroetan-1-ol



Hỗn hợp gồm đồng (II) axetat (1 đương lượng), (1*R*)-1,7,7-trimetyl-N-(pyridin-2-ylmetyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-amin (1,1 đương lượng) trong ethanol có thể được khuấy ở r.t. trong xấp xỉ 1h, sau đó dung dịch chứa (S)-5-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-2-metylbenzaldehyt (10 đương lượng) trong ethanol có thể được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng có thể được làm lạnh xuống khoảng từ -35°C đến -40°C, rồi nitrometan (100 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào, duy trì nhiệt độ dưới khoảng -35°C, tiếp theo là bổ sung

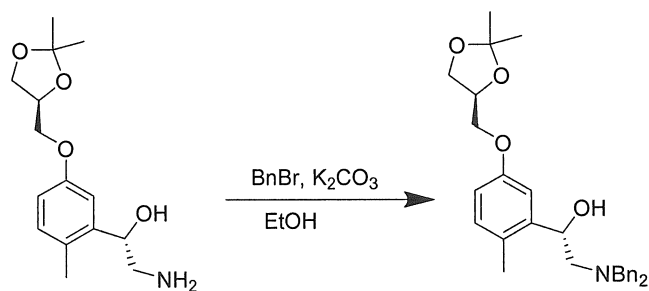
diisopropyletylamin (2,2 đương lượng). Phản ứng có thể được khuấy ở -35°C trong 24h, rồi có thể được làm dừng phản ứng bằng axit trifloaxetic (2,2 đương lượng). EtOAc có thể được bổ sung vào dung dịch tạo thành. Pha hữu cơ đã được tách có thể được rửa bằng nước rồi được cô trong chân không. Chất cặn có thể được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ để thu được sản phẩm.

- c) (S)-2-amino-1-(5-(((S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-2-metylphenyl)etan-1-ol



Dung dịch chứa (S)-1-(5-(((S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-2-metylphenyl)-2-nitroetan-1-ol và Pd/C trong metanol có thể được hydro hóa trong môi trường 1 atm H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 48h. Tiếp đó, nó có thể được lọc qua tấm Celite và chất lọc có thể được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Nó có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

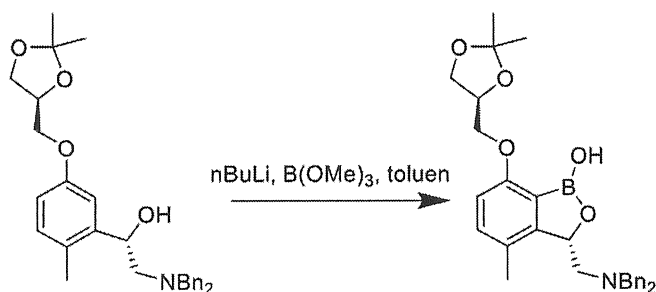
- d) (S)-2-(dibenzylamino)-1-(5-(((S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-2-metylphenyl)etan-1-ol



Dung dịch đã được khuấy chứa (S)-2-amino-1-(5-(((S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-2-metylphenyl)etan-1-ol (1 đương lượng) trong EtOH có thể được bổ sung thêm K_2CO_3 (2 đương lượng) và BnBr (2 đương lượng). Hỗn

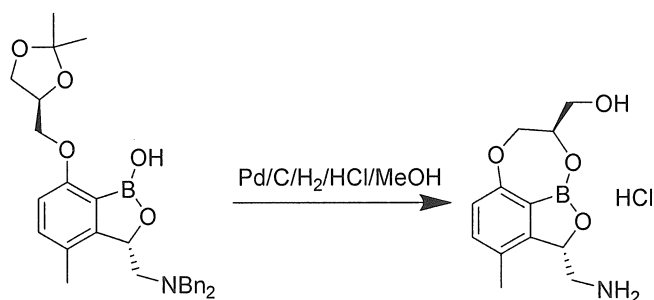
hợp phản ứng có thể được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi có thể được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất cặn có thể được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ để thu được sản phẩm.

- e) (S)-3-((dibenzylamino)metyl)-7-(((S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)-4-metylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



Dung dịch chứa (S)-2-(dibenzylamino)-1-(5-(((S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)-2-metylphenyl)etan-1-ol (1 đương lượng) trong toluen khan ở khoảng -30°C trong môi trường N_2 có thể được bổ sung thêm $n\text{-BuLi}$ (2,5M trong hexan, 7 đương lượng) từng giọt trong khoảng 30 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này có thể được khuấy ở khoảng 0°C trong 2h nữa, rồi được làm lạnh xuống khoảng -70°C ; trimetyl borat có thể được bổ sung từng giọt vào, duy trì nhiệt độ dưới khoảng -50°C . Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng có thể được làm ấm đến khoảng -40°C trong 3 giờ rồi được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. Phản ứng có thể được làm dừng phản ứng bằng nước NaHCO_3 5% và được khuấy mạnh liệt trong khoảng 15 phút, huyền phù thu được có thể được lọc và chất lọc có thể được tách. Lớp hữu cơ có thể được rửa bằng nước và có thể được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô.

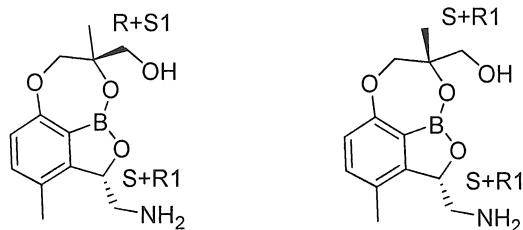
- f) Hợp chất nêu ở đề mục



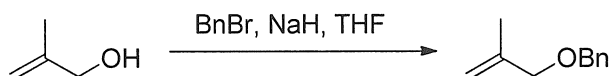
Dung dịch chứa (S)-3-((dibenzylamino)methyl)-7-(((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-4-methylbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1 đương lượng) và Pd/C (10%) trong metanol với 2ml HCl đậm đặc có thể được hydro hóa trong môi trường 1atm H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 48h. Tiếp đó, nó có thể được lọc qua tấm Celite và chất lọc có thể được cô ở áp suất giảm để thu được chất dầu. Sản phẩm thô có thể được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột Daisogel C18 10 μ (250 x 50mm) và có thể được rửa giải bằng gradien nước/axetonitril (0,05% TFA). Phân đoạn đã được thu gom có thể được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn có thể được hòa tan trong ete và HCl (khí) bão hòa trong ete và hỗn hợp này có thể được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1h. Chất rắn có thể được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng ete để thu được hợp chất đề mục.

Ví dụ 28 ((2S,8R)-2-(aminomethyl)-3,8-dimethyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxo-9a-borabenzoc[cd]azulen-8-yl)methanol

Ví dụ 29 ((2S,8S)-2-(aminomethyl)-3,8-dimethyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxo-9a-borabenzoc[cd]azulen-8-yl)methanol



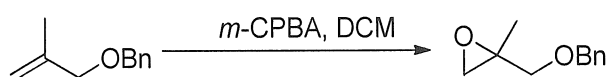
a) ((2-methylallyloxy)methyl)benzen



Dung dịch chứa rượu metallyl (80g, 1,1mol) trong THF (100ml) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa NaH (66g, 1,65mol) trong THF (800ml) ở 25°C trong môi trường argon. Sau 1h, dung dịch chứa benzyl bromua (207g, 1,2mol) trong THF (100ml) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được

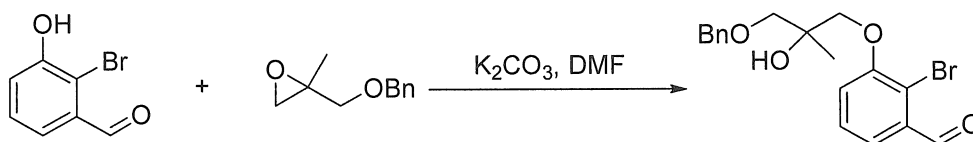
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12h. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (200ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 200ml). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (100ml) và nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất cặn được chưng cất để thu được sản phẩm mong muốn (134g, 74%) ở dạng chất dầu không màu. ^1H 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).

b) (2-(benzyloxymetyl)-2-metyloxiran



((2-metylallyloxy)metyl)benzen (41,5g, 256mmol) được hòa tan trong DCM (1200ml) và được làm nguội xuống 0°C . *m*-CPBA (69,7g, 384mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 12h. Sau khi chất kết tủa màu trắng được lọc hết, chất lọc được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (200ml), H_2O (200ml), và nước muối. Sau khi dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (1:20) để thu được sản phẩm tinh khiết (20g, 44%) ở dạng chất dầu không màu. ^1H 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).

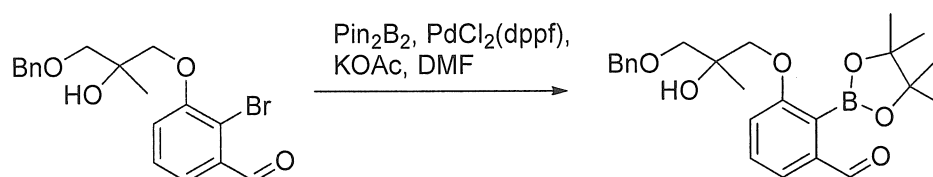
c) 3-(3-(benzyloxy)-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-2-brombenzaldehyt



Dung dịch chứa (2-(benzyloxymetyl)-2-metyloxiran (26g, 145,9mmol) trong DMF (700ml) được bổ sung K_2CO_3 (42g, 304,3mmol), tiếp theo là 2-brom-3-hydroxybenzaldehyt (30g, 149,3mmol). Huyền phù được khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước muối và được chiết bằng etyl axetat (200ml x 3). Dung môi hữu cơ

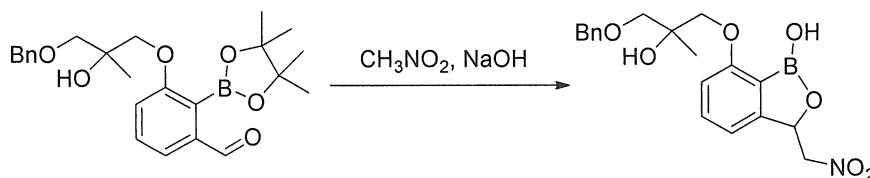
được loại bỏ trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (1:20) để thu được sản phẩm tinh khiết (27g, 49%) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,29 (s, 1H), 7,512 – 7,41 (m, 3H), 7,31 – 7,23 (m, 5H), 4,91 (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).

d) 3-(3-(benzyloxy)-2-hydroxy-2-methylpropoxy)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt



Dung dịch chứa 3-(3-(benzyloxy)-2-hydroxy-2-methylpropoxy)-2-bromobenzaldehyt (21,3g, 56,2mmol), Pin_2B_2 (28,6g, 112,4mmol), KOAc (6,1g, 61,9mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (1,23g, 1,7mmol) trong DMF (150ml) được khử khí 3 lần bằng nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 16h. Sau khi hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng etyl axetat và nước muối, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (1:20) để thu được sản phẩm mong muốn (15,3g, 64%) ở dạng chất dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 367,1 $[344+\text{Na}]^+$

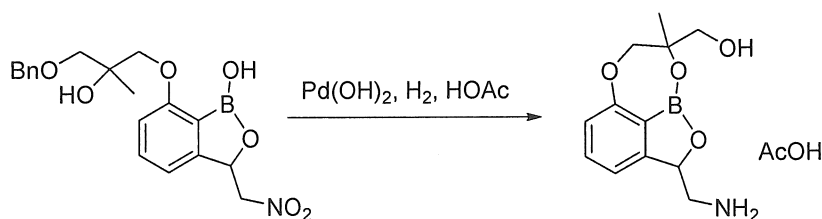
e) (3-(benzyloxy)-2-hydroxy-2-methylpropoxy)-3-(nitromethyl)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 3-(3-(benzyloxy)-2-hydroxy-2-methylpropoxy)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (18,8g, 44,1mmol) trong THF được bổ sung dung dịch chứa NaOH (1,76g, 44,1mmol) trong nước (100ml). Sau khi khuấy trong 15 phút, CH_3NO_2 (3,3g,

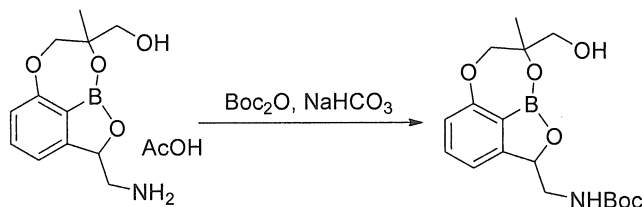
53mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15h. Dung dịch phản ứng được axit hóa bằng AcOH đến độ pH 3-5. Huyền phù được chiết bằng etyl axetat (50ml x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được cho bay hơi trong chân không, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (1:10) để thu được sản phẩm tinh khiết (6,8g, 40%) ở dạng chất dầu không màu. LC-MS: 386,0 [M-1]⁻

- f) (2-(aminometyl)-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-8-yl)metanol axetat



Pd(OH)₂/C (200mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(3-(benzyloxy)-2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3- (nitrometyl)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (1g, chất thô) trong AcOH (20ml). Dung dịch được khử khí 3 ba lần bằng H₂, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và chất lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (1g, chất thô) ở dạng chất rắn màu vàng.

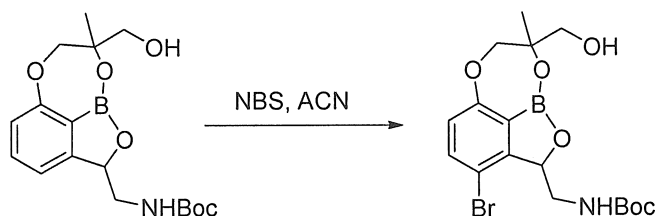
- g) tert-butyl ((8-(hydroxymetyl)-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat



NaHCO₃ (437mg, 5,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2-(aminometyl)-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-8-yl)metanol axetat (650mg, 2,1mmol) trong t-BuOH (10ml) và H₂O (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 15 phút, (Boc)₂O (854mg, 3,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Hỗn

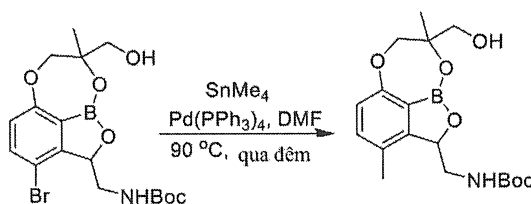
hợp này được axit hóa bằng AcOH đến độ pH 6-7 và được chiết bằng DCM (30ml x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cho bay hơi trong chân không, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (1:3) để thu được sản phẩm mong muốn (400mg, 55%) ở dạng chất dầu dễ chảy. LC-MS: 294,1 [M-55]⁺

- h) tert-butyl ((3-brom-8-(hydroxymetyl)-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat



Dung dịch chứa tert-butyl ((8-(hydroxymetyl)-8-metyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat (200mg, 0,57mmol) trong ACN (10ml) được bổ sung thêm NBS (102mg, 0,57mmol), và dung dịch được khuấy ở 90°C trong 1h. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl, được chiết bằng etyl axetat (20ml x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô trong chân không. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (1:3) để thu được sản phẩm (230mg, chất thô) ở dạng chất rắn màu xám. LC-MS: 328,1 [M-Boc+H]⁺.

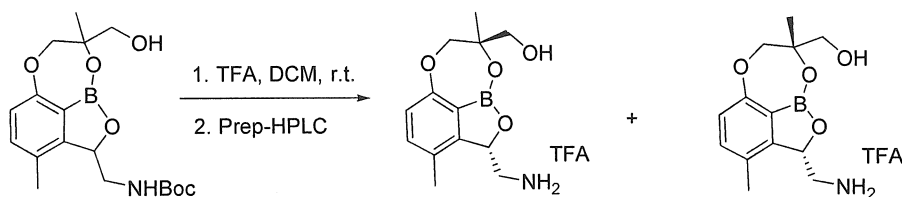
- i) tert-butyl ((8-(hydroxymetyl)-3,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat



Dung dịch chứa tert-butyl ((3-brom-8,8-dimetyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-yl)metyl)carbammat (1 đương lượng), tetramethylstannan (xấp xỉ 3,5-4,5 đương lượng, xấp xỉ 3,9 đương lượng) và

$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (xấp xỉ 0,01 đến 0,5 đương lượng, xấp xỉ 0,1 đương lượng) trong DMF có thể có thể được khử khí bằng N_2 . Tiếp đó, hỗn hợp này có thể được gia nhiệt trong khoảng từ 50°C đến 150°C (ví dụ 90°C) trong khoảng từ 4 giờ đến 24 giờ (ví dụ khoảng 16 giờ). Hỗn hợp phản ứng có thể được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rồi hỗn hợp này có thể được rót vào nước, có thể được chiết bằng ethyl axetat, và có thể được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ có thể được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Chất cặn có thể được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng hỗn hợp gồm ethyl axetat và ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

j) Các hợp chất nêu ở đề mục



tert-butyl ((3,8,8-trimethyl-7,8-dihydro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-yl)methyl)carbamate (chất thô) có thể được hòa tan trong dung dịch chứa TFA trong DCM (khoảng 1:2 đến khoảng 1:20; ví dụ 1:10). Dung dịch có thể được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng từ 10 phút đến 10 giờ, ví dụ 1 giờ, rồi có thể được cô trong chân không. Sản phẩm thô có thể được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột Daisogel C18 10 μ và có thể được rửa giải bằng gradien nước/axetonitril (0,05% TFA). Phân đoạn đã được thu gom có thể được cô dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất nêu ở đề mục.

Thử nghiệm in vitro

Ví dụ 30

Xác định MIC đối với mycobacterium

Việc xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với chủng *M. tuberculosis* đối với mỗi hợp chất thử nghiệm được thực hiện trên các đĩa vi chuẩn làm bằng

polystyren, đáy phẳng có 96 lỗ với thể tích cuối là 100uL. Việc pha loãng được chất gấp 10 lần trong DMSO nguyên chất bắt đầu từ 50mM được thực hiện. Các dung dịch được chất được thêm vào môi trường Middlebrook 7H9 (Difco) và isoniazid (INH) (Sigma Aldrich) được sử dụng làm mẫu đối chứng dương với các dịch pha loãng INH gấp 2 lần bắt đầu từ 160ug/ml. Chất để cấy chủng được chuẩn hóa đến khoảng 1×10^7 cfu/ml và được pha loãng theo tỷ lệ 1:100 trong Middlebrook 7H9 broth (Difco). Chất để chủng này (100uL) được bổ sung vào toàn bộ đĩa nhưng các lỗ G-12 và H-12 được sử dụng làm mẫu đối chứng trống. Tất cả các đĩa đều được đặt vào hộp kín để ngăn việc hóa khô của các lỗ ngoại vi và được ủ ở 37°C mà không cần lắc trong sáu ngày. Dung dịch Resazurin được chuẩn bị bằng cách hòa tan một viên Resazurin (viên nén Resazurin dùng cho thử nghiệm Milk Testing; Ref 330884Y' VWR International Ltd) trong 30ml PBS (nước muối được đệm phosphat) tiết trùng. 25uL dung dịch này được cho vào mỗi lỗ. Độ phát huỳnh quang được đo (Spectramax M5 Molecular Devices, Excitation 530nm, Emission 590nm) sau 48 giờ để xác định trị số MIC.

Ví dụ 31

Thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn chung

Hoạt tính kháng khuẩn toàn tế bào được xác định bằng dịch vi pha loãng canh thang bằng cách sử dụng quy trình được khuyến nghị bởi Viện tiêu chuẩn thí nghiệm và lâm sàng (the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)), Tài liệu M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically".

Bảng 1 thể hiện các trị số MIC đối với chủng vi khuẩn K12; *E. coli* K12 tolC/Tn10; *A. baumannii* ATCC 17978; và *P. aeruginosa* PA01 đối với các hợp chất so sánh (C1-C15) được thể hiện ở bảng 4 và đối với G26-CH₃. Như có thể thấy ở bảng 1, các hợp chất so sánh nói chung không có hoạt tính đáng kể đối với một số vi khuẩn gram âm mang mầm bệnh, cũng như *E. coli* không có cơ chế đẩy thuốc (efflux pump deficient *E. coli*). Tương tự, hợp chất G26-CH₃ (ví dụ 2) có ít hoạt tính đối với các vi khuẩn gram âm này.

Bảng 1 thể hiện các trị số MIC đối với các chủng không phải *Mycobacterium* của các hợp chất benzoxaborol được thể

Hợp chất	MIC: <i>E. coli</i> K12 [ug/ml]	MIC: <i>E. coli</i> K12 tolC::Tn 10 [ug/ml]	MIC: <i>A.</i> <i>baumannii</i> ATCC 17978 [ug/ml]	MIC: <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> PA01 [ug/ml]	MIC: <i>S.</i> <i>pneumoniae</i> ATCC 6301	MIC <i>S. aureus</i> ATCC 29213
Ví dụ 2 G26-CH ₃	>64	>64	>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-Cl ₂	-	-	-	-		
C8-Cl	-	-	-	-		
C9-Cl	-	-	-	-		
C10-H	-	-	-	-		
C11-H	2	2	4	2		
C12-H	4	2	4	16		
C13-Cl	-	-	-	-		
C14-Cl ₂	-	-	-	-		
C15-F	-	-	-	-		

Ví dụ 32

Biểu hiện và tinh chế LeuRS

Đối với các phân tích sinh hóa LeuRS đích sáu histidin đầu chặn mạch N được biểu hiện ở *Escherichia coli* mà là *E. coli* được tối ưu hóa codon (GenScript, Piscataway NJ, USA), từ ty thể và tế bào chất người, và *M. tuberculosis*. Các protein LeuRS đích sáu histidin đầu chặn mạch N được biểu hiện quá mức và

được tinh chế theo Novagen (Madison, WI, USA) bằng cách sử dụng chủng biểu hiện quá mức E. coli BL21(DE3) T7 RNA polymeraza.

Ví dụ 34

Thử nghiệm aminoaxyl hóa

Các thử nghiệm được thực hiện trong các đĩa vi chuẩn loại 96 lỗ, bằng cách sử dụng 80µl các hỗn hợp phản ứng chứa 50mM HEPES-KOH (độ pH 8,0), 30mM MgCl₂ 30mM KCl, 13µM L-[¹⁴C]leuxin (306 mCi/mmol, Perkin-Elmer), 15uME. coli tRNA tổng (Roche, Switzerland), 0,02% (trọng lượng/thể tích) BSA, 1mM DTT, 0,2pM LeuRS và 4mM ATP ở 30°C. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 4mM ATP. Sau 7 phút, các phản ứng được làm dừng và tRNA được kết tủa bằng cách bổ sung 50µl 10% (trọng lượng/thể tích) TCA và chuyển vào các đĩa vi chuẩn màng nitroxenluloza có 96 lỗ (Millipore Multiscreen HTS, MSHAN4B50). Tiếp theo, mỗi lỗ được rửa ba lần bằng 100µl 5% TCA. Sau đó, các đĩa lọc được làm khô dưới đèn nhiệt và L-[¹⁴C]leuxin tRNA_{Leu} đã kết tủa được định lượng bằng cách đếm nhấp nháy lỏng (liquid scintillation counting) bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng (liquid scintillation counter) Wallac MicroBeta Trilux model 1450 (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). Sự khác biệt duy nhất là có LeuRS tế bào chất người nếu sử dụng tRNA được phân lập từ nấm men Brewer (Roche Diagnostics GmbH).

Ví dụ 35

Xác định IC₅₀

Để xác định nồng độ ức chế, mà làm giảm hoạt tính enzym xuống 50% (IC₅₀), các hợp chất với nồng độ gia tăng (Anacor Pharmaceuticals Inc., Palo Alto, CA, USA) được ủ với LeuRS enzyme, tRNA và L-leuxin 20 phút. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 4mM ATP. Các phản ứng được dừng sau 7 phút và được kết tủa và được đếm để định lượng độ phóng xạ. Các trị số IC₅₀ được

xác định bằng cách sử dụng gói phần mềm Graphpad Prism (Graphpad Software Inc. (La Jolla, CA, USA).

Ví dụ 36

Thử nghiệm độc lực tế bào HepG2

Các tế bào HepG2 (HB-8065) được cho vào môi trường mới (Essential Minimum Eagle Medium, EMEM, được bổ sung 5% huyết thanh thai bò và 2mM L-glutamin) vào ngày trước khi nuôi cấy cấp hai vào các đĩa. Vào ngày cấy đĩa, huyền phù tế bào chứa 100.000 tế bào/ml trong môi trường nuôi cấy được chuẩn bị. Huyền phù tế bào (100uL) được bổ sung vào mỗi lỗ của vi đĩa màu đen loại 96 lỗ có đáy trong, được phủ collagen (Becton Dickinson) ngoại trừ cột 11, mà chỉ được phân tán 100uL môi trường nuôi cấy. Các đĩa này được ủ trong 24h. Được chuẩn bị sẵn khoảng 10 liều lượng hợp chất thử nghiệm bằng cách chuẩn bị loạt dịch pha loãng theo tỷ lệ 1:2 từ dung dịch gốc trong 100% DMSO và điều chế dịch pha loãng theo tỷ lệ 1:200 mỗi liều trong môi trường, để thu được nồng độ cuối là 0,5% DMSO. Sau 24h, môi trường nuôi cấy được loại bỏ khỏi đĩa và 150uL các dịch pha loãng hợp chất thử nghiệm được bổ sung hai lần và 150uL 0,5% DMSO trong môi trường nuôi cấy vào các cột 11 và 12 (mẫu đối chứng trống). Các đĩa được ủ trong 48 và ở 37°C, 5% CO₂, độ ẩm tương đối 95%. Sau đó, môi trường được loại bỏ và 200uL môi trường nuôi cấy mới và 50uL dung dịch Resazurin được bổ sung vào mỗi lỗ và được ủ trong 1,5h. Các đĩa được lấy khỏi máy ủ để cho phép phát huỳnh quang ổn định ở nhiệt độ trong phòng được bảo vệ khỏi ánh sáng trong 15 phút. Để đọc tình trạng sống của tế bào, các tác giả sử dụng Resazurine (BDH). Resazurin được sử dụng làm chất chỉ thị oxy hóa-khử mà tạo ra sự thay đổi màu sắc và tín hiệu huỳnh quang đáp ứng với hoạt tính chuyển hóa. Khi tế bào phát triển, hoạt tính chuyển hóa gây ra sự khử hóa học Resazurin được chỉ thị bởi sự thay đổi từ dạng màu xanh không phát huỳnh quang sang màu hồng phát huỳnh quang. Vì vậy, độ phát huỳnh quang của Resazurin là chỉ thị cho số lượng tế bào còn sống trong hệ nuôi cấy. Độ phát huỳnh

quang được xác định ở bước sóng kích thích là 515nm và bước sóng chiếu xạ là 590nm trong máy đếm Multilabel HTS đọc vi đĩa 1420, Victor 2, (Wallac).

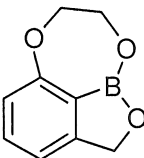
Trị số huỳnh quang của mỗi đĩa được hiệu chỉnh bằng cách lấy trị số tuyệt đối trừ đi trị số nền (trị số trung bình của cột 11). Phần trăm ức chế được tính một cách tương đối cho các lỗ đối chứng chứa DMSO (trị số trung bình của cột 12). Đối với mỗi hợp chất, trị số của các mẫu lặp lại được tính và đường cong được lấy khớp với bình sai đường cong hồi quy không tuyến tính (độ dốc biến thiên) đáp ứng liều sigmoid (variable slope) (GraphPad) để tính trị số IC₅₀ (Tox50).

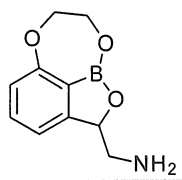
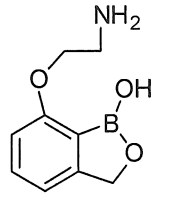
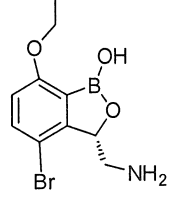
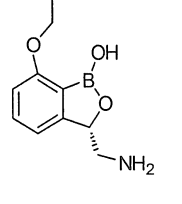
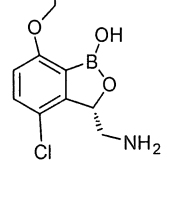
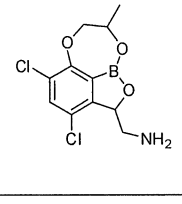
Ví dụ 37

Hiệu quả của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này đối với *Mycobacterium tuberculosis*

Các hợp chất so sánh benzoxaborol được thế C1-C14 được thử nghiệm về hoạt tính kháng khuẩn đối với các chủng *Mycobacterium tuberculosis* và cũng được thử nghiệm về độ độc với tế bào gan người bằng cách sử dụng các tế bào HepG2. Hợp chất ví dụ G26-CH₃ của sáng chế được so sánh với các hợp chất so sánh từ C1-H đến C14-Br, như được thể hiện ở bảng 2 so với bảng 3.

Bảng 2 thể hiện các trị số IC₅₀ ức chế LeuRS, các trị số MIC đối với chủng *M. tuberculosis* chuẩn Mtb H37Rv, các trị số độ độc đối với các tế bào HepG2 người, và các trị số độ chọn lọc đối với các hợp chất benzoxaborol được thể nhất định

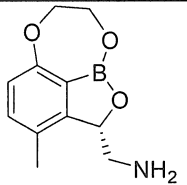
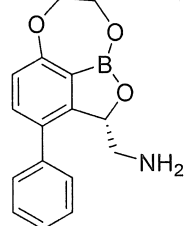
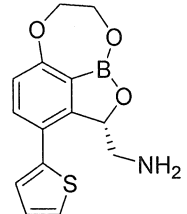
Ký hiệu hợp chất	Cấu tạo của hợp chất	IC ₅₀ LeuRS Mtb (uM)	IC ₅₀ LeuRS tế bào người (μM)	IC ₅₀ LeuRS ty thể người (μM)	MIC Mtb H37Rv (μM) (B)	Tox50 Tế bào HepG2 48h (μM) (A)	Hệ số chọn lọc (A/B)
C1-H		12,2	101	-	31	-	-

Ký hiệu hợp chất	Cấu tạo của hợp chất	IC ₅₀ LeuR S Mtb (uM)	IC ₅₀ LeuRS tế bào người (μM)	IC ₅₀ LeuRS ty thể người (μM)	MIC Mtb H37Rv (μM) (B)	Tox50 Tế bào HepG2 48h (μM) (A)	Hệ số chọn lọc (A/B)
C2-H (raxemic)		0,506	272	>300	1,88	>50	>26
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

Ký hiệu hợp chất	Cấu tạo của hợp chất	IC ₅₀ LeuR S Mtb (uM)	IC ₅₀ LeuRS tế bào người (μM)	IC ₅₀ LeuRS ty thể người (μM)	MIC Mtb H37Rv (μM) (B)	Tox50 Tế bào HepG2 48h (μM) (A)	Hệ số chọn lọc (A/B)
C8-Cl		6,05	-	-	>5,0	>50	10
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

Bảng 3 thể hiện các trị số IC₅₀ ức chế LeuRS, các trị số MIC đối với chủng *M. tuberculosis* chuẩn Mtb H27Rv, các trị số độc lực tế bào HepG2 người, và các trị số độ chọn lọc đối với các hợp chất minh họa nhất định theo sáng chế.

Bảng 3

Ký hiệu hợp chất	Cấu tạo của hợp chất	IC ₅₀ LeuRS Mtb (uM)	IC ₅₀ LeuRS tế bào người (μM)	IC ₅₀ LeuRS ty thể người (μM)	MIC Mtb H37Rv (μM) (B)	Tox ₅₀ Tế bào HepG2 48h (μM) (A)	Hệ số chọn lọc (A/B)
Ví dụ 2 G26-CH ₃		0,53	171	0,2	971	4853	>600
Ví dụ 3 G27-phenyl		12,0		8,75			
VÍ DỤ 4 G28-thienyl		300		40,1			

Như có thể thấy ở bảng 3, các ví dụ 2, (G26-CH₃) độ chọn lọc gia tăng mạnh quan sát được đối với G26-CH₃ trong việc kìm hãm sự phát triển của *M. tuberculosis* đối với độc lực tế bào HepG2 người so với các hợp chất so sánh.

Bảng 2 và bảng 3 thể hiện sự so sánh giữa các hợp chất so sánh là benzoxaborol được thế nhất định (được thể hiện ở dạng đóng vòng) có và không có phần tử thế halogen hoặc alkyl ở các vị trí khác nhau trên vòng benzoxaborol, các hợp chất benzoxaborol được thế nhất định (được thể hiện ở dạng đóng vòng) có và không có phần tử thế halogen hoặc alkyl ở vị trí 4 của cấu trúc vòng benzoxaborol, và các hợp chất benzoxaoborol được thế nhất định khác. Từ các trị số MIC đối với Mtb H37Rv (B), và các trị số Tox₅₀ sau 48 giờ đối với tế bào HepG2 (A), có thể xác định độ chọn lọc đối với sự ức chế *M. tuberculosis* so với sự ức chế (độc) đối với tế bào người của các hợp chất này (xem cột từ thứ hai đến cột ngoài cùng bên phải của bảng 2 và bảng 3).

Hợp chất từ ví dụ 2, G26-CH₃ được phát hiện là có hệ số chọn lọc (SI) đối với *M. tuberculosis* là 4853 (xem bảng 3) so với các hợp chất so sánh tốt nhất C4-Br và C6-Cl thể hiện các hệ số chọn lọc lần lượt là 320 và 363, (xem bảng 2). Ngoài ra, như được thể hiện ở bảng 3, trị số IC₅₀ của G26-CH₃ đối với *M. tuberculosis* được phát hiện là dưới micromol, với lượng 0,53 micromol. Hệ số chọn lọc (SI) của ví dụ 2 G26-CH₃ đối với *M. tuberculosis* được cải thiện bất ngờ so với các hợp chất benzoxaborol được thể khác ở bảng 2. Ví dụ 2 G26-CH₃, mà là benzoxaborol được thể có phần tử thể methyl ở vị trí C-4 của vòng benzoxaborol và phần tử thể aminomethyl ở vị trí C3 của vòng benzoxaborol có hóa lập thể tương đối “(S)” ở tâm lập thể C với phần tử thể aminomethyl, và có hoạt tính chọn lọc hơn một cách bất ngờ đối với *M. tuberculosis* so với các hợp chất benzoxaborol được thể khác mà không có một số trong số các dấu hiệu này so với việc ức chế (độc lực) đối với tế bào người của các hợp chất này. Ngoài ra, các trị số MIC đối với chủng *M. tuberculosis* H37Rv, ví dụ 2 G26-CH₃ là 0,2μM, ngược lại với các hợp chất benzoxaborol được thể khác được so sánh.

Do đó, như được thể hiện ở bảng 3, các hợp chất ví dụ 2 G26-CH₃ được bất ngờ phát hiện thấy rằng có SI đối với *Mycobacterium tuberculosis* là 4853. Trị số SI này là tốt hơn một cách bất ngờ với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất so sánh được đưa ra trong bảng 2.

Ngoài phần tử thể alkyl ở C4 của vòng benzoxaborol mang lại sự gia tăng về hệ số chọn lọc so với các hợp chất benzoxaborol được thể khác mà không có alkyl ở C4 của vòng benzoxaborol. Bảng 3 thể hiện các trị số IC₅₀ ức chế LeuRS, các trị số MIC đối với chủng *M. tuberculosis* chuẩn Mtb H37Rv, các trị số độc lực đối với các tế bào HepG2 người, các trị số hệ số chọn lọc (SI), và việc ức chế các trị số tổng hợp protein ở các tế bào của động vật có vú của benzoxaborol được thể theo sáng chế trong đó hợp chất (G26-CH₃, được thể hiện ở dạng ba vòng đóng) có methyl ở C4 của vòng benzoxaborol và phần tử thể aminomethyl ở vị trí C3 của vòng benzoxaborol có hóa lập thể tương đối “(S)” ở tâm lập thể.

Như có thể thấy ở bảng 3, G26-CH₃ cũng được phát hiện thấy là có hoạt tính tốt đối với Leucyl tRNA synthetaza từ *M. tuberculosis* và thể hiện sự ảnh hưởng thấp lên việc tổng hợp protein tế bào động vật có vú.

Bất ngờ là đã phát hiện thấy rằng các hợp chất benzoxaborol được thể nhất định mà có khả năng tồn tại ở trạng thái cân bằng, trong các điều kiện dung môi nhất định, giữa dạng mở vòng và dạng đóng vòng, trong đó hợp chất ở dạng đóng vòng có vòng thứ ba bao gồm các vị trí 1 và 7 của vòng benzoxaborol, thể hiện sự gia tăng bất ngờ về hệ số chọn lọc. C4-Br, chất đồng phân đối hình (S) của hợp chất so sánh là benzoxaborol được thể có Br ở vị trí C4 của vòng benzoxaborol mà không có khả năng tồn tại ở trạng thái cân bằng giữa dạng mở vòng và dạng đóng vòng trong các dung môi hệ nước, có SI là 320, trong khi đó C6-Cl, chất đồng phân đối hình (S) của benzoxaborol được thể có Cl ở vị trí C-4 mà cũng không có khả năng tồn tại ở trạng thái cân bằng giữa dạng mở vòng và dạng ba vòng đóng trong các dung môi hệ nước, có SI là 363. Điều này là ngược hoàn toàn với ví dụ 2 G26-CH₃, chất đồng phân đối hình (S) của benzoxaborol được thể bằng -CH₃ ở vị trí C-4 mà có khả năng tồn tại ở trạng thái cân bằng giữa dạng mở vòng và dạng đóng vòng trong các dung môi hệ nước, có SI là >4850.

Nếu so sánh SI của ví dụ 2 G26-CH₃ với SI của C5-H, chất đồng phân đối hình (S) của hợp chất so sánh là benzoxaborol được thể bằng H ở vị trí C4 của vòng benzoxaborol, có thể thấy rằng SI của hợp chất không có phần tử thể methyl ở C4 như vậy chỉ là 3, cho thấy hợp chất như vậy có độ chọn lọc rất thấp đối với sự ức chế *M. tuberculosis* tiêu diệt tế bào người. Ngược lại, ví dụ 2 C26-CH₃, hợp chất có -CH₃ ở vị trí C4 của vòng benzoxaborol mà thể hiện là tồn tại ở dạng cân bằng giữa dạng mở vòng và dạng đóng vòng trong các dung môi hệ nước, có hệ số chọn lọc (SI) là >4850.

Các phần tử thể nhất định của các hợp chất benzoxaborol được thể có khả năng tồn tại, trong các môi trường nhất định, ở trạng thái cân bằng giữa dạng mở vòng và dạng đóng vòng, do đó mang lại sự gia tăng bất ngờ về hệ số chọn lọc. Ngược lại, đối với các hợp chất so sánh C9-Cl (hợp chất benzoxaborol ba vòng

có phần tử thế clo ở C4 và phần tử thế $-\text{CH}_3$ ở R^3 và R^4 của vòng 7 cạnh) và C10-H (hợp chất benzoxaborol ba vòng có hydro ở C4 và phần tử thế $-\text{CH}_3$ ở R^3 và R^4 của vòng 7 cạnh) các hệ số SI là 10. Có thể cho rằng điều này biểu thị rằng phần tử thế ở các vị trí R^3 và R^4 là không được ưu tiên về độ chọn lọc với *M. tuberculosis* về sự ức chế (độc lực) đối với các tế bào người của các hợp chất cụ thể này. Nó cũng gợi ý rằng sự có mặt của halogen ở vị trí C4 của vòng benzoxaborol (xem C9-Cl) là không đủ để khắc phục hiệu quả âm của phần tử thế metyl ở cả R^3 lẫn R^4 của vòng ba vòng có 7 cạnh ở vị trí R^3/R^4 .

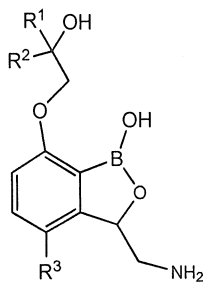
Do đó, các hợp chất benzoxaborol được thể theo sáng chế, cụ thể là ví dụ 2 G26- CH_3 , thể hiện các trị số SI cao hơn bất ngờ so với các trị số SI của các hợp chất benzoxaborol được thể tương tự đối với *M. tuberculosis* đối với tế bào người.

Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp của các khía cạnh với tất cả các khía cạnh thích hợp khác và/hoặc các phương án minh họa được mô tả trong bản mô tả này.

Cần phải hiểu rằng các ví dụ và các phương án được mô tả trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa và các cải biến hoặc thay đổi dựa vào chúng sẽ được đề xuất bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được bao gồm trong phạm vi và nội dung của sáng chế nộp đơn và phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả các công bố, các patent và các đơn đăng ký sáng chế được đề cập trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ nội dung vào bản mô tả này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có cấu tạo như được thể hiện ở công thức III:



Công thức III

trong đó:

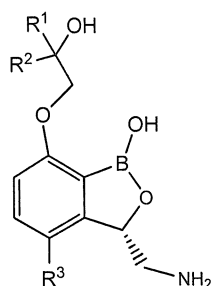
R^3 là $-\text{CH}_3$; và

mỗi R^1 và R^2 độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$ và trong đó R^1 là H và R^2 là H.

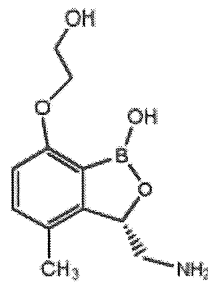
3. Hợp chất theo điểm 1, có cấu tạo như được thể hiện ở công thức IIIa:



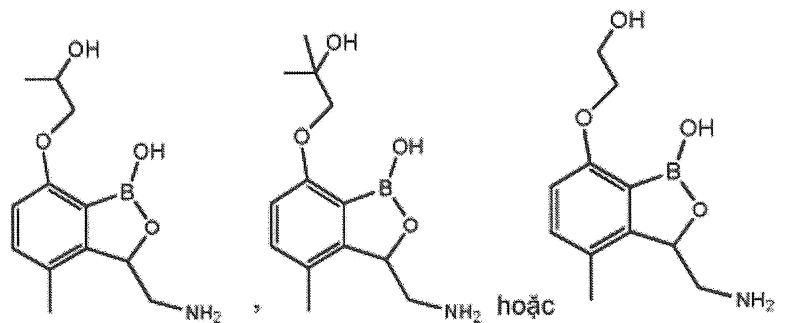
Công thức IIIa

trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$; và

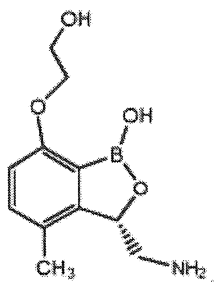
R^1 là H và R^2 là H, hoặc muối được dụng của nó, sao cho hợp chất này có công thức sau đây:



4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức:



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, có mẫu cộng hưởng từ hạt nhân NMR trạng thái rắn về cơ bản là như được thể hiện trên Fig.4, trong đó hợp chất này có công thức sau đây:



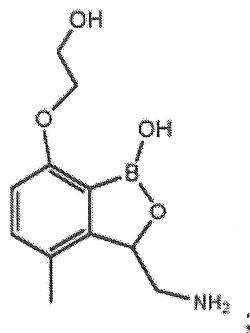
6. Dược phẩm bao gồm:

hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên; và

tá dược, chất phụ gia hoặc chất pha loãng được dụng.

7. Tổ hợp bao gồm:

chất trị liệu thứ nhất hoặc muối được dụng của nó, trong đó chất trị liệu thứ nhất có công thức như được thể hiện dưới đây:



và chất trị liệu thứ hai.

8. Tổ hợp theo điểm 7, trong đó muối được dụng được chọn từ muối hydroclorua, hydrobromua, hydriôđua, nitrit, carbonat, monohydrocarbonat, phosphat, monohydrophosphat, dihydrophosphat, sulfat, monohydrosulfat, dihydrosulfat, hoặc phosphonat, tốt hơn là muối hydroclorua hoặc muối dihydrosulfat.

9. Tổ hợp theo điểm 7 hoặc 8, còn bao gồm chất trị liệu tùy ý thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu, trong đó chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu này là chất trị liệu được cấp phép hoặc được khuyến nghị để điều trị bệnh lao, tốt hơn là trong đó chất trị liệu thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu này độc lập được chọn từ isoniazid, rifampin, pyrazinamid, ethambutol, moxifloxacin, rifapentine, clofazimine, bedaquiline (TMC207), nitroimidazo-oxazine PA-824, delamanid (OPC-67683), oxazolidinon tốt hơn là được chọn từ linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), hoặc posizolid (AZD-5847), chất tương tự EMB SQ109, benzothiazinon, dinitrobenzamid và thuốc kháng virut bao gồm thuốc kháng retrovirut.

10. Tổ hợp theo điểm 9, trong đó thuốc kháng retrovirut là zidovudine, didanosine, lamivudine, zalcitabine, abacavir, stavudine, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudine, todoxil, emtricitabine, alovudine, amdoxovir, elvucitabine, nevirapine, delavirdine, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirine, lersivirine, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirine, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtide, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 và BMS-626529, 5-Helix,

raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosine, tenofovir, lopinavir, hoặc darunavir, tốt hơn là trong đó thuốc kháng retrovirus là GSK1349572 hoặc GSK1265744.

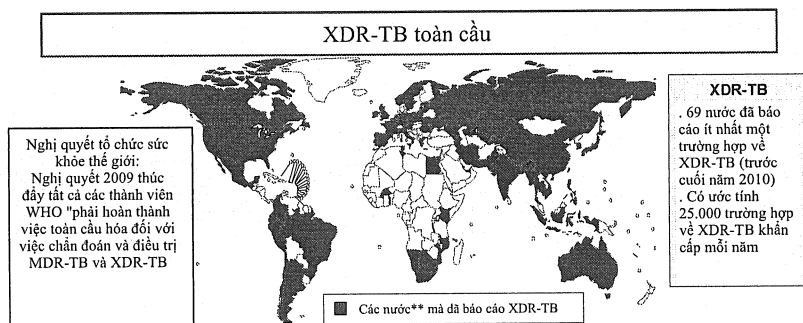


FIG. 1

Sự lan truyền *M. tuberculosis*

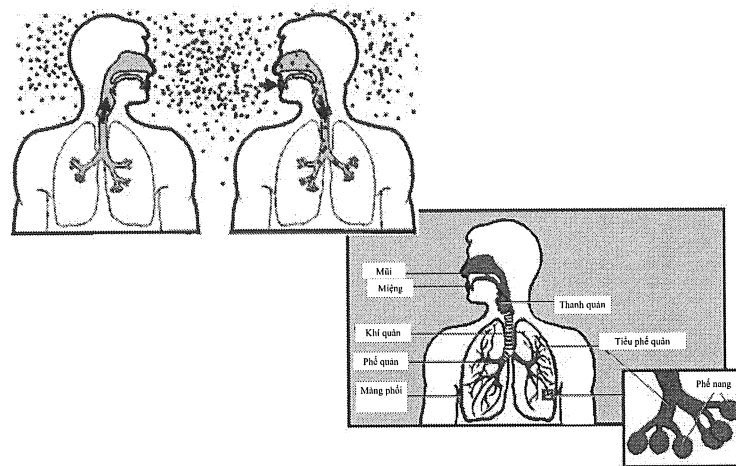


FIG. 2

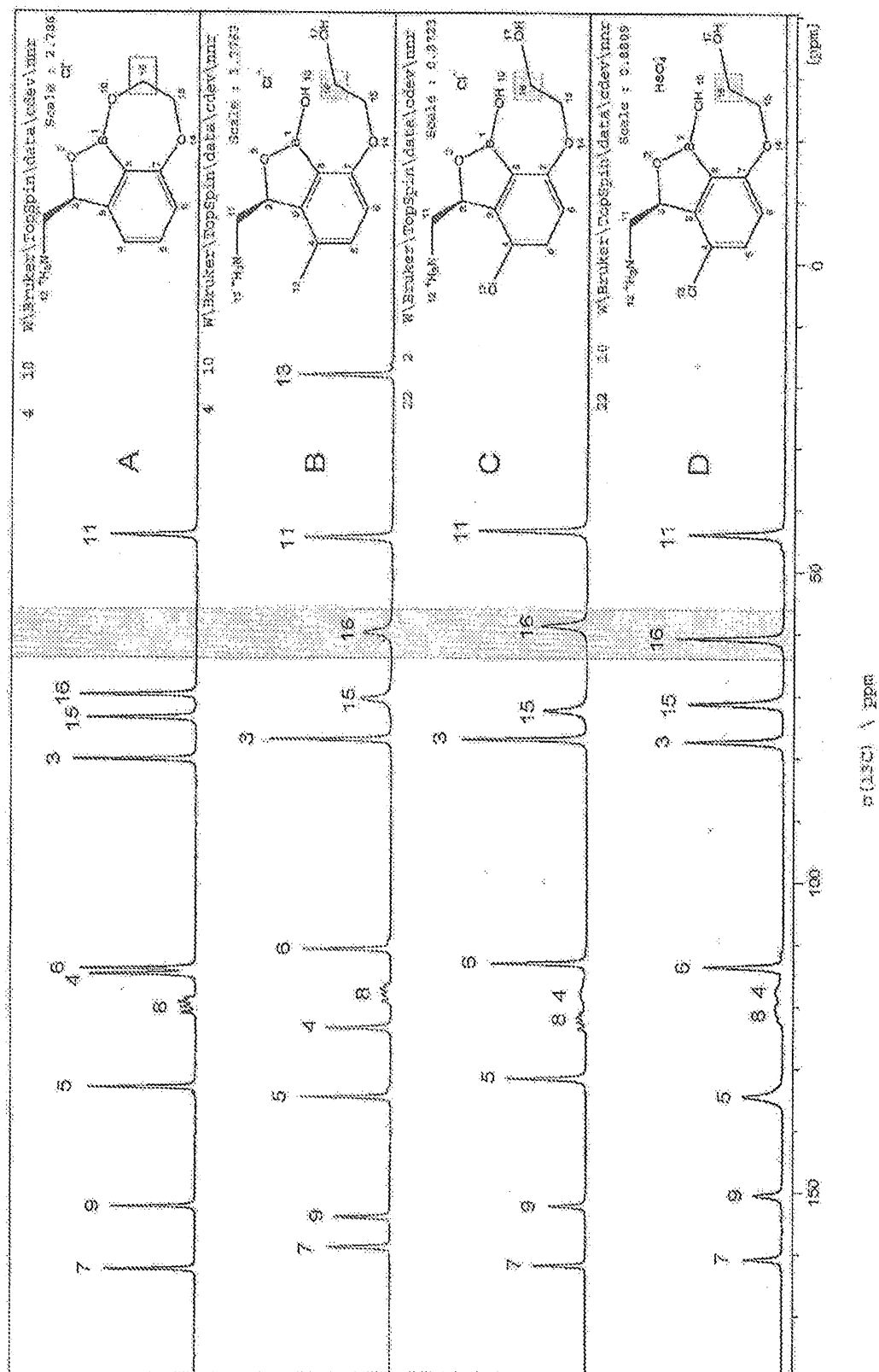


Fig. 3

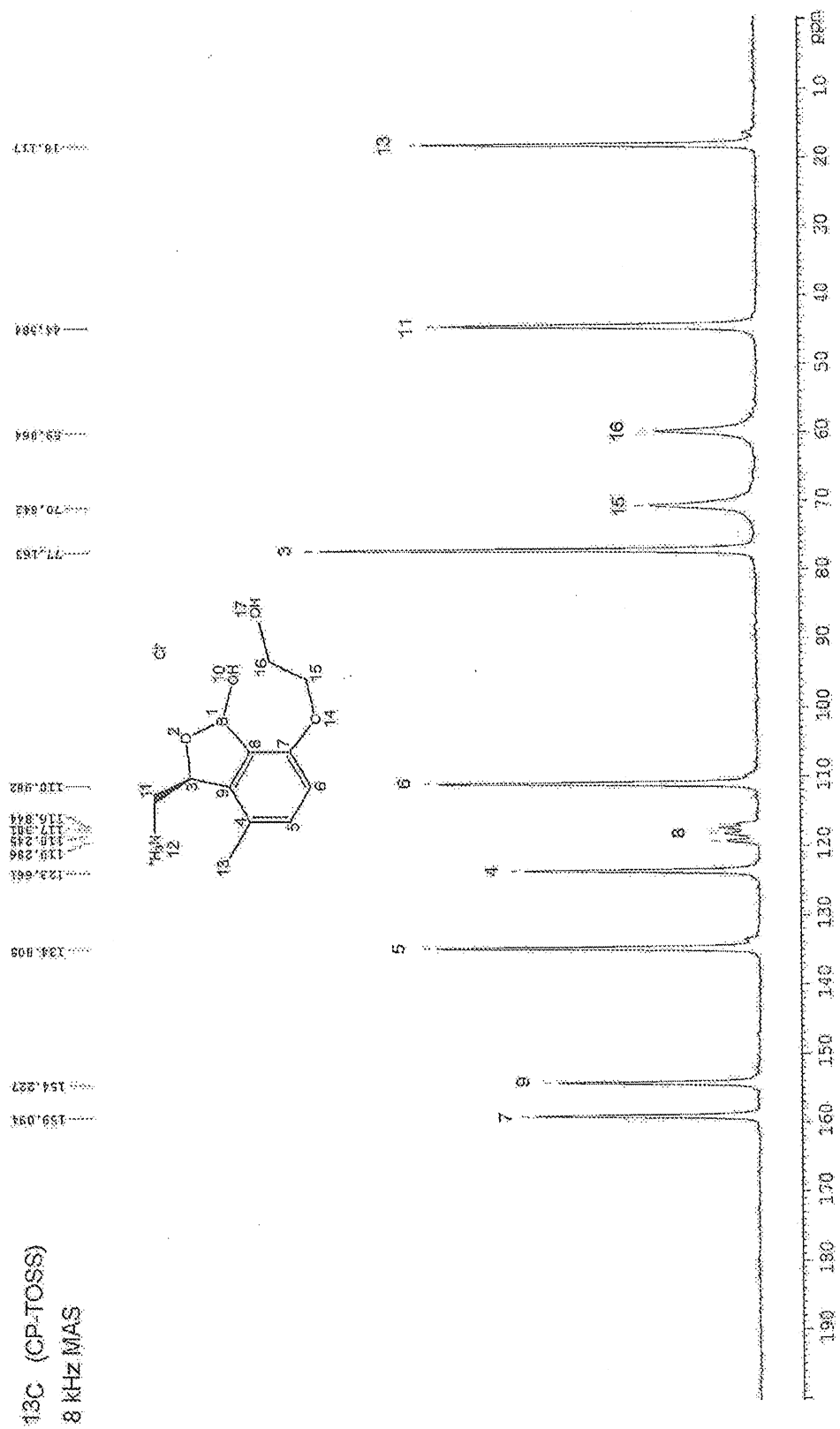


Fig. 4

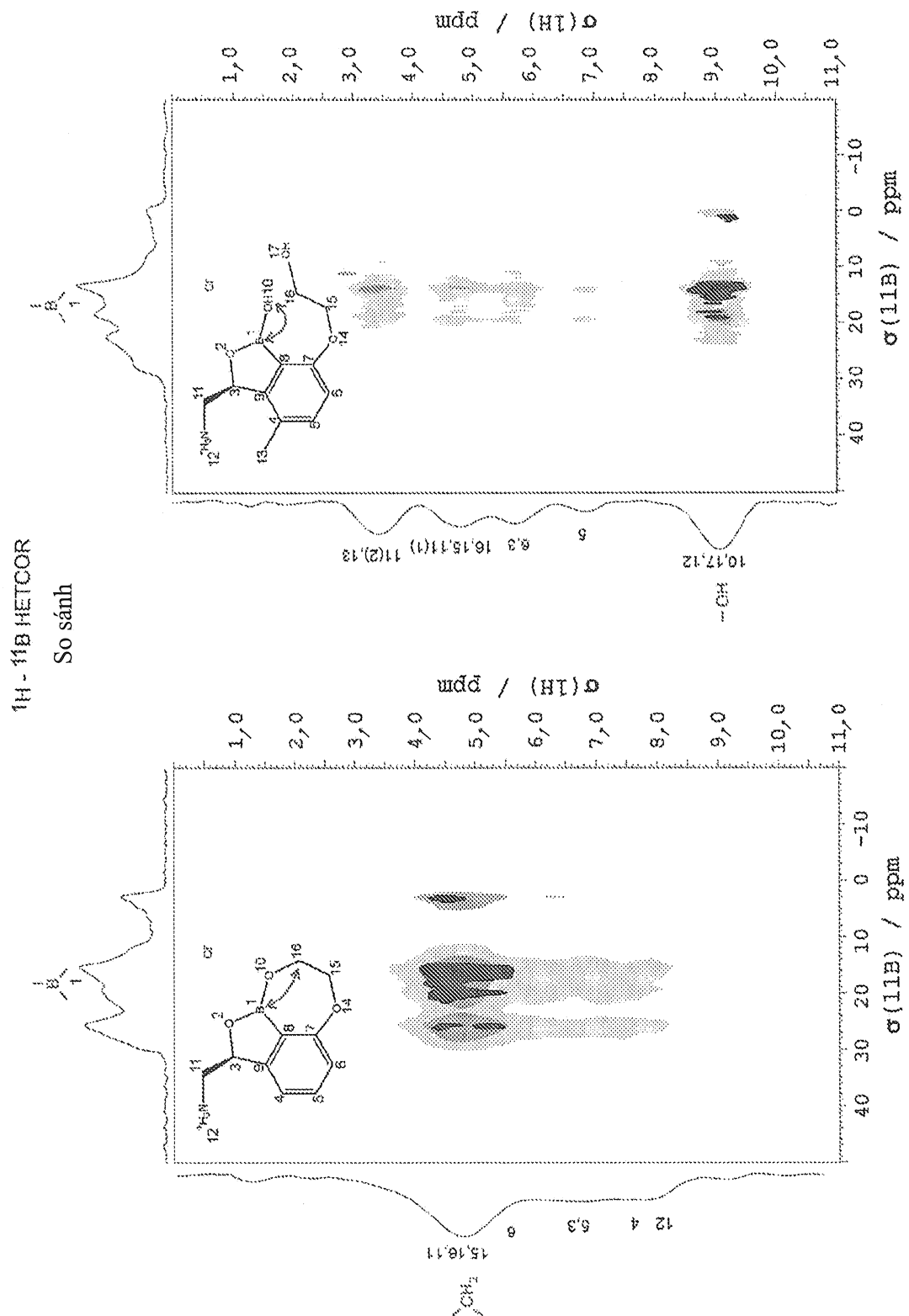


Fig. 5