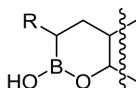


Производные оксаборинов: методы синтеза и потенциал терапевтического применения

Анна Н. Тевяшова^{1*}

¹ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе,
ул. Большая Пироговская, 11, Москва 119021, Россия; e-mail: chulis@mail.ru

Поступило 16.02.2020
Принято 12.03.2020



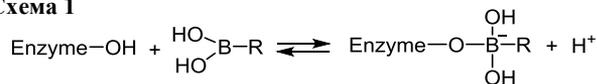
В мини-обзоре обобщены методы гетероциклизации, приводящие к производным оксаборинов, а также рассмотрена их биологическая активность. Материал охватывает ключевые работы, опубликованные за последние три года.

Ключевые слова: бензоксаборины, ингибиторы β-лактамаз, оксаборины, гетероциклизация, синтез.

Достижения в области химии и биологии борорганических соединений расширили применение производных этого класса в медицинской химии.^{1,2} Начиная с 2003 г. одобрение FDA получили два производных борной кислоты (бортезомиб (Velcade®) и иксазомиб (Ninlaro®)) и три гетероциклических оксаборольных препарата: таваборол (Kerydin®), кризаборол (Eucrisa®) и вабомер (Vabomere®).³ Одним из перспективных классов гетероциклических борсодержащих соединений с доказанной биологической активностью являются оксаборины, методам синтеза и терапевтическому потенциалу которых посвящен настоящий обзор.

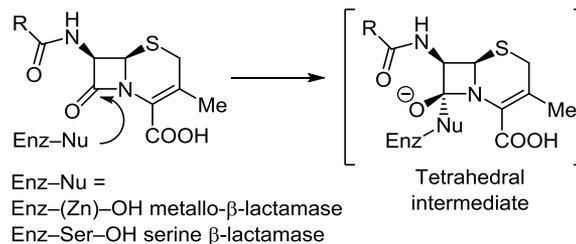
Уникальные свойства атома бора (высокая кислотность по Льюису и способность при физиологических условиях переходить из планарной (sp^2) в тетраэдрическую (sp^3) гибридизацию) являются основой разнообразных биологических свойств борсодержащих соединений, в частности их способности ингибировать различные протеазы путем образования тетраэдрического аддукта в активном центре фермента (схема 1).

Схема 1



Одним из наиболее исследованных типов биологической активности оксаборинов является их способность ингибировать сериновые или металло-β-лактамазы – ферменты, ответственные за инактивацию β-лактамовых антибиотиков в резистентных бактериях. Гидролизу β-лактамовой связи предшествует образование тетраэдрического комплекса антибиотика в активном центре фермента (схема 2).

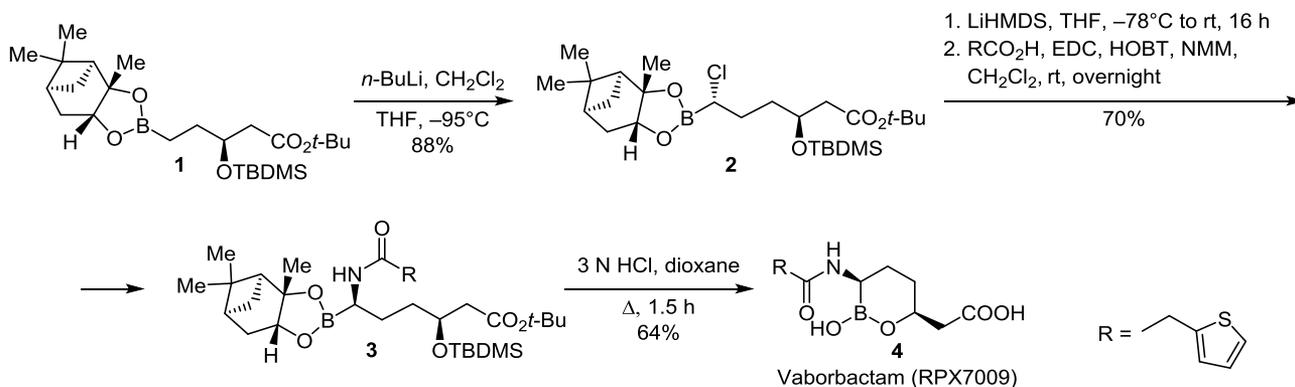
Схема 2



Хекер и сотр. впервые провели рациональный дизайн ингибиторов β-лактамаз на основе хиральных оксаборинов и синтезировали серию оксаборинов **4**, отличающихся структурой ацильного заместителя.⁴ (+)-Пинандиолборонат **1**, полученный в три стадии из доступного интермедиата,⁵ в реакции стереоселективного хлорметилирования по Маттесону с CH_2Cl_2 при $-100\text{ }^\circ\text{C}$ образует (*S*)-хлоргомолог **2** в виде смеси диастереомеров в соотношении 85:15. Стереоспецифичное замещение атома хлора в присутствии гексаметилдисилазида лития (LiHMDS) с последующим ацилированием *in situ* в присутствии 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимида (EDC), 1-гидроксибензотриазола (HOBT) и *N*-метилморфолина (NMM) приводит к ацилаמידоборонатам **3**. В результате удаления защитных групп на последней стадии образуется целевой циклический боронат **4** с общим выходом около 40% (схема 3).

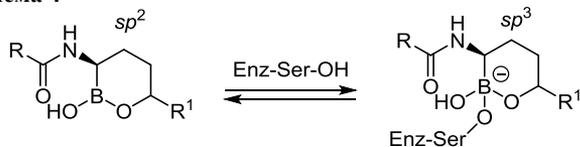
Среди серии производных оксаборинов наибольшую активность в отношении большинства сериновых β-лактамаз и карбапенемаз⁶ продемонстрировало тиофеновое производное ваборбактам (RPX7009).⁷ Замещение тиофена на другие гетероциклы (аминотиазол,

Схема 3



пиридин) или использование ацетильного, циклопропильного или замещенного фенильного фрагмента не приводило к увеличению активности. В 2017 г. препарат вабомер (Vabomere®), представляющий собой комбинацию антибиотика меропенема и ваборбактама, получил одобрение FDA для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей и пиелонефрита.⁸ Установлено, что механизм ингибирующего действия ваборбактама в отношении β -лактамаз и карбапенемаз основан на ковалентном присоединении гидроксигруппы фрагмента серина активного центра β -лактамаз к sp^2 -гибридному атому бора (схема 4). Это приводит к образованию стабильного комплекса, имитирующего тетраэдрический интермедиат, и блокированию фермента.⁹

Схема 4



Открытие ваборбактама стимулировало исследование в области разработки ингибиторов β -лактамаз на основе циклических боронатов,¹⁰ среди которых наиболее перспективными оказались производные бензоксаборинов. Рациональный дизайн производных бензоксаборинов осуществлялся для расширения спектра действия и появления активности в отношении металло- β -лактамаз.¹¹

С этой целью предполагалось ввести в структуру бензоксаборинов гидрофобный радикал для усиления вандерваальсовых взаимодействий лиганда и фермента в активном центре, при этом наличие карбоксильной группы в бензольном цикле, гидроксильной группы у атома бора и атома кислорода в боронатном цикле предположительно должно было обеспечить взаимодействие с атомом Zn^{2+} металло- β -лактамаз¹² (рис. 1)

Исходным для синтеза бензоксаборина **9** являлся (+)-пинандиолборонат **5**, получаемый в две стадии из коммерчески доступного предшественника.¹² Далее дважды проводили гомологизацию по реакции Маттесона: на первой стадии – с ClCH_2I , а на последующей – с CH_2Cl_2 , получая из соединения **6** (*S*)- α -хлорборонат **7**. Стереоселективное замещение атома хлора на

аминогруппу с последующим ацилированием различными кислотами в присутствии 3-оксида гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилена]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (HATU) и NMM приводило к соответствующим амидам **8**, которые после удаления защитных групп действием BCl_3 при -78°C циклизовались в целевые бензоксаборины **9** (схема 5). Среди изученных различных комбинаций гидрофобных (фенильных, циклоаклильных) и полярных (гуанидиновых, аминных, гидроксильных, карбоксильных) заместителей наибольшую активность в отношении сериновых и металло- β -лактамаз при хорошей проницаемости через мембрану грамотрицательных бактерий продемонстрировало производное VNRX-5133. Комбинация цефепима с таниборбактамом (VNRX-5133) находится на третьей фазе клинических испытаний для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей и пиелонефрита.¹³

За последние три года также разработаны синтезы бензоксаборинов, обладающих другими типами биологической активности. Так, Акама с сотр. описали синтез содержащих амидный или сульфамидный заместитель в ароматическом цикле бензоксаборинов **13**, проявляющих антипротозойную активность.¹⁴ В качестве исходного использован (2-бромфенил)этанол, гидроксильную группу которого блокировали тетрагидропиранильной (THP) защитой. Атом брома в *орто*-положении производного **10** замещали на эфир борной кислоты металлизацией *n*-BuLi и $(i\text{-PrO})_3\text{B}$, полученный интермедиат после удаления защитных групп циклизовался в бензоксаборин **11**. Нитрование с последующим восстановлением и ацилированием нитробензоксаборина **12** ацил- или сульфонилхлоридами в

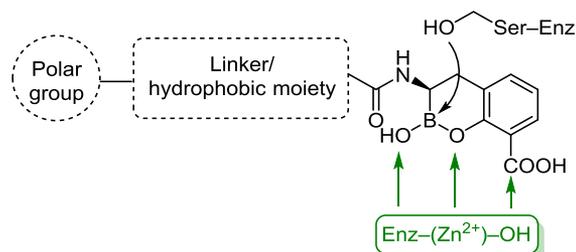


Рисунок 1. Структурная модификация бензоксаборинов для усиления их взаимодействия с металло- β -лактамазами.

Схема 5

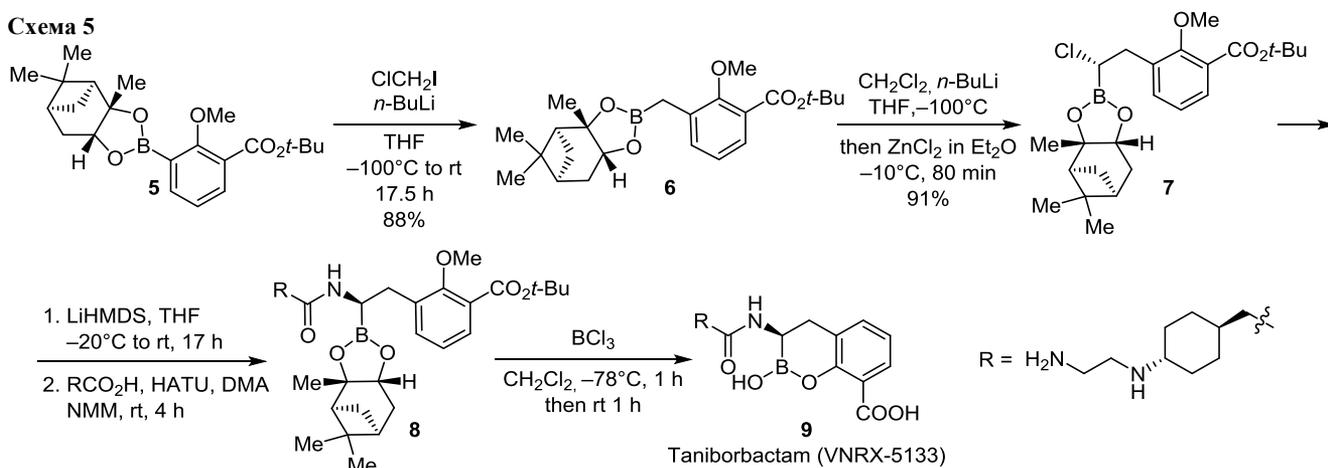
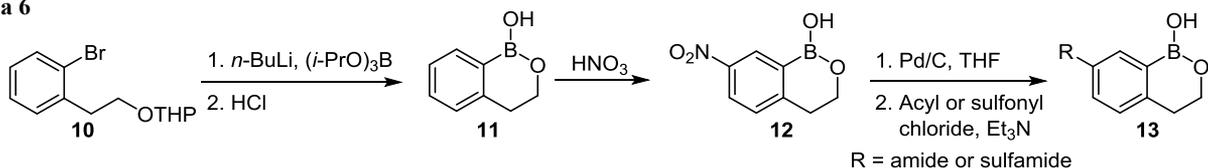


Схема 6



присутствии Et_3N привело к серии целевых производных бензоксаборинов **13** (схема 6).

Лу с сотр. описали синтез серии нафтооксаборинов **16**,¹⁵ демонстрирующих выраженную антиоксидантную активность и способность ингибировать агрегацию β -амилоидов – патологического процесса, играющего принципиальную роль в развитии болезни Альцгеймера.¹⁶ Ключевыми интермедиатами являлись реагенты Хорнера **14**, которые получали в три стадии из соответствующих замещенных бензальдегидов.¹⁵ Далее проводили олефинирование по Хорнеру в присутствии 2-метоксиметилзащищенных гидрокси-нафтальдегидов с последующим удалением защитных групп соединения **15** в присутствии HCl. Целевые нафтооксаборины **16**, содержащие различные комбинации гидрокси-, метокси- и диметиламиногрупп, получали циклизацией в присутствии BBr_3 в CH_2Cl_2 (схема 7). Наибольшей биологической активностью

обладали соединения, содержащие две гидроксильные группы в бензольном или нафталиновом цикле.

Натсутани с сотр. описали синтез спирооксиндольных производных бензоксаборинов **20**.¹⁷ Ключевой интермедиат **17** получали в три стадии из доступных *o*-фторнитробензолов. Тандемные реакции восстановления и циклизации в присутствии Fe в среде AcOH приводили к образованию 3,3-дизамещенных оксиндолов **18**, трет-бутилоксикарбонильную группу которых удаляли TFA. Оптимизированные условия позволили проводить тандемную реакцию окисления по полочению 3 оксиндольного цикла соединения **19** и отщепления пинаколового эфира в присутствии NaIO_4 и HCl, что привело к образованию целевых производных **20** (схема 8). Spiroоксиндольные бензоксаборины **20**, содержащие атомы фтора, хлора или заместитель CF_3 в бензольном цикле и проявившие метаболическую устойчивость, высокую способность

Схема 7

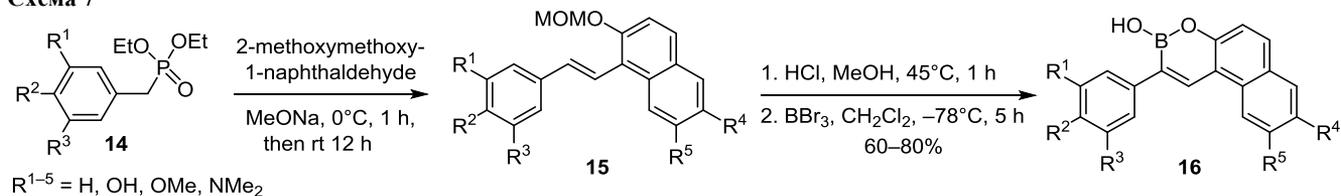
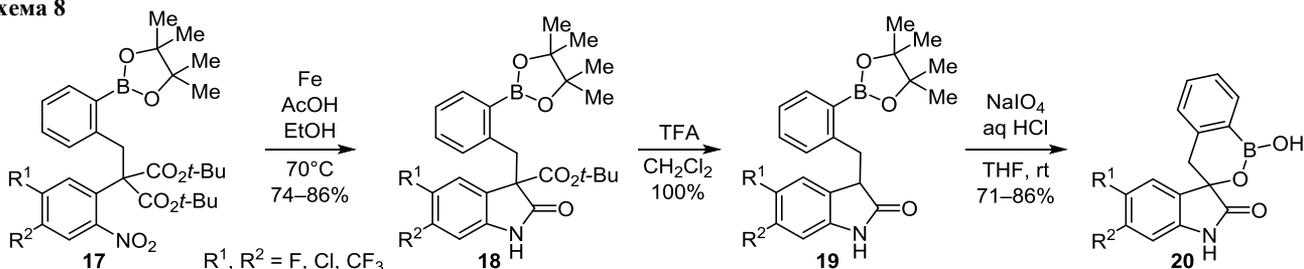


Схема 8



проникать через модельные мембраны, являются перспективными скаффолдами для создания на их основе нового класса терапевтических агентов.

Таким образом, оксаборины обладают уникальной молекулярной структурой, которая в сочетании с низкой биотоксичностью и высокой специфичностью делает их привлекательными для разработки новых терапевтических агентов с различными видами фармакологической активности. Исходя из имеющихся на данный момент немногочисленных данных, можно предположить, что необходимыми условиями биологической активности оксаборинов являются: наличие в структуре атома со свободной валентностью и свободной гидроксильной группы у атома бора и наличие амидного, сульфамидного или биоизостерного им плоского бензольного заместителя. Развитие этой новой области медицинской химии требует совершенствования существующих и создания новых методов гетероциклизации оксаборинов, а также углубленных исследований механизма действия борсодержащих гетероциклов.

Список литературы

1. Fernandes, G. F. S.; Denny, W. A.; Santos, J. L. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 179, 791.
2. (a) Tevyashova, A. N.; Korolev, A. M.; Trenin, A. S.; Dezhenkova, L. G.; Shtil, A. A.; Polshakov, V. I.; Savelyev, O. Y.; Olsufyeva E. N. *J. Antibiot.* **2016**, 69, 549. (b) Tevyashova, A. N.; Bychkova, E. N.; Korolev, A. M.; Isakova, E. B.; Mirchink, E. P.; Osterman, I. A.; Erdei, R.; Szücs, Z.; Batta, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 276. (c) Tevyashova, A. N.; Korolev, A. M.; Mirchink, E. P.; Isakova, E. B.; Osterman, I. A. *J. Antibiot.* **2019**, 72, 22.
3. Farfán-García, E. D.; Castillo-García, E. L.; Soriano-Ursúa, M. A. *World J. Transl. Med.* **2018**, 7, 1.
4. Hecker, S. J.; Reddy, K. R.; Totrov, M.; Hirst, G. C.; Lomovskaya, O.; Griffith, D. C.; King, P.; Tsivkovski, R.; Sun, D.; Sabet, M.; Tarazi, Z.; Clifton, M. C.; Atkins, K.; Raymond, A.; Potts, K. T.; Abendroth, J.; Boyer, S. H.; Loutit, J. S.; Morgan, E. E.; Durso, S.; Dudley, M. N. *J. Med. Chem.* **2015**, 56, 3682.
5. Vrielynck, S.; Vandewalle, M.; Garcia, A. M.; Mascarenas, J. L.; Mourino, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9023.
6. Tooke, C. L.; Hinchliffe, P.; Bragginton, E. C.; Colenso, C. K.; Hirvonen, V. H. A.; Takebayashi, Y.; Spencer, J. J. *Mol. Biol.* **2019**, 431, 3472.
7. Lomovskaya, O.; Sun, D.; Rubio-Aparicio, D.; Nelson, K.; Tsivkovski, R.; Griffith, D. C.; Dudley, M. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, 61, e01443.
8. (a) Petty, L. A.; Henig, O.; Patel, T. S.; Pogue, J. M.; Kaye, K. S. *Infect. Drug Resist.* **2018**, 1461. (b) Dhillon, S. *Drugs* **2018**, 78, 1259.
9. Cahill, S. T.; Tyrrell, J. M.; Navratilova, I. H.; Calvopiña, K.; Robinson, S. W.; Lohans, C. T.; McDonough, M. A.; Cain, R.; Fishwick, C. W. G.; Avison, M. B.; Walsh, T. R.; Schofield, C. J.; Brem, J. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2019**, 1863, 742.
10. Krajnc, A.; Lang, P. A.; Panduwawala, T. D.; Brem, J.; Schofield, C. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, 50, 101.
11. Krajnc, A.; Brem, J.; Hinchliffe, P.; Calvopiña, K.; Panduwawala, T. D.; Lang, P. A.; Kamps, J. J. A. G.; Tyrrell, J. M.; Widlake, E.; Seward, B. G.; Walsh, T. R.; Spencer, J.; Schofield, C. J. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8544.
12. Liu, B.; Trout, R. E. L.; Chu, G.-H.; McGarry, D.; Jackson, R. W.; Hamrick, J. C.; Daigle, D. M.; Cusick, S. M.; Pozzi, C.; De Luca, F.; Benvenuti, M.; Mangani, S.; Docquier, J. D.; Weiss, W. J.; Pevear, D. C.; Xerri, L.; Burns, C. J. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 2789.
13. Papp-Wallace, K. M. *Expert Opin. Pharmacother.* **2019**, 20, 2169.
14. Akama, T.; Easom, E.; Freund, Y.; Plattner, J. J.; Sligar, J.; Chen, D.; Freeman, J.; Perales, J. WO Patent 2014121124.
15. Lu, C.-J.; Hu, J.; Wang, Z.; Xie, S.; Pan, T.; Huang, L.; Li, X. *MedChemComm* **2018**, 9, 1862.
16. Dos Santos Picanco, L. C.; Ozela, P. F.; de Fatima de Brito Brito, M.; Pinheiro, A. A.; Padilha, E. C.; Braga, F. S.; de Paula da Silva, C. H. T.; Dos Santos, C. B. R.; Rosa, J. M. C.; da Silva Hage-Melim, L. I. *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 3141.
17. Natsutani, I.; Iwata, R.; Yamai, Y.-s.; Ishida, K.; Nagaoka, Y.; Sumiyoshi, T. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, 93, 657.