

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392637** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/538* (2006.01)
A61K 38/14 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.25

(54) **АНАЛОГИ РИФАМИЦИНА В КОМБИНАЦИИ С ВАНКОМИКИНОМ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/166,597**

(32) **2021.03.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/021922**

(87) **WO 2022/204499 2022.09.29**

(71) Заявитель:
**РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

Ниттоли Томас, Зумстег Анна (US)

(74) Представитель:

**Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям-аналогам рифамицина в комбинации с ванкомицином, а также к содержащим их фармацевтическим композициям и лекарственным формам, способным ингибировать рост бактерий (например, рост *S.aureus*) и лечить бактериальные инфекции (например, инфекции, вызванные *S.aureus*). Настоящее изобретение также относится к способам применения соединений-аналогов рифамицина в комбинации с ванкомицином для ингибирования роста бактерий, лечения бактериальных инфекций и лечения заболеваний. Настоящее изобретение также относится к способам повышения эффективности соединений-аналогов рифамицина и/или ванкомицина.

A1

202392637

202392637

A1

АНАЛОГИ РИФАМИЦИНА В КОМБИНАЦИИ С ВАНКОМИКИНОМ **И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США №63/166597, поданной 26 марта 2021 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для любых целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям — аналогам рифамицина, которые используются в комбинации с ванкомицином для ингибирования роста бактерий и лечения бактериальных инфекций, к фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим аналоги рифамицина и ванкомицин, а также к способам их применения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) представляет собой грамположительную бактерию округлой формы, которая является членом семейства Firmicutes и обычным составляющим микробиоты организма, часто обнаруживаемым в верхних дыхательных путях и на коже. Она часто дает положительные результаты в отношении восстановления нитратов и каталазы и является факультативным анаэробом, который может расти без кислорода. Хотя *S. aureus* обычно действует как симбионт микробиоты человека, он также может стать условно-патогенным микроорганизмом, являясь частой причиной кожных инфекций, включая абсцессы, респираторных инфекций, таких как синусит, и пищевых отравлений. Патогенные штаммы часто способствуют инфекциям, продуцируя факторы вирулентности, такие как мощные белковые токсины, а также экспрессию белка клеточной поверхности, который связывает и инактивирует антитела.

[0004] По оценкам, от 20% до 30% населения являются долговременными носителями *S. aureus*, которую можно обнаружить в составе нормальной флоры кожи, в ноздрях и как нормального обитателя женских нижних половых путей. *S. aureus* может вызывать целый ряд заболеваний: от легких кожных инфекций, таких как прыщи, импетиго, фурункулы, воспаление подкожной клетчатки, фолликулит, карбункулы, синдром ошпаренной кожи и абсцессы, до опасных для жизни заболеваний, таких как пневмония, менингит, остеомиелит,

эндокардит, синдром токсического шока, бактериемия и сепсис. Эта бактерия по-прежнему одна из пяти наиболее распространенных причин внутрибольничных инфекций, и она часто является причиной раневых инфекций после хирургического вмешательства. Ежегодно около 500000 пациентов в больницах США заражаются стафилококковой инфекцией, главным образом, вызванной *S. aureus*. Ежегодно до 50 000 смертей в США связаны с инфекциями, вызванными *S. aureus*. (Schlecht LM et al, 2015, Microbiology, 161, 1, 168–181). Несмотря на многочисленные исследования и разработки, в настоящее время не одобрена ни одна вакцина против *S. aureus*.

[0005] Первоначально методом выбора при инфекции *S. aureus* был пенициллин. Когда в 1943 году впервые появился пенициллин, устойчивость *S. aureus* к антибиотикам была редкостью. Но к 1950 году 40% больничных изолятов *S. aureus* были устойчивы к пенициллину; а к 1960 году этот показатель вырос до 80% (Chambers HF, 2001, Emerging Infectious Diseases, 7, 2, 178–82). Сегодня *S. aureus* стал устойчивым ко многим широко используемым антибиотикам.

[0006] Появление устойчивых к антибиотикам штаммов *S. aureus*, таких как метициллин-резистентный *S. Aureus* (MRSA), является мировой проблемой клинической медицины. Штаммы MRSA чаще всего обнаруживаются в таких учреждениях, как больницы, но становятся все более распространенными при внебольничных инфекциях. MRSA является одним из вызывающих наибольшие опасения штаммов *S. aureus*, которые стали устойчивы к большинству β -лактамовых антибиотиков. Инфекции MRSA как в больнице, так и во внебольничных условиях обычно лечат не- β -лактамовыми антибиотиками, такими как клиндамицин (линкозамин) и ко-тримоксазол (также широко известный как триметоприм/сульфаметоксазол). Устойчивость к этим антибиотикам также привела к использованию новых антиграмположительных антибиотиков широкого спектра действия, таких как линезолид, из-за его доступности в качестве перорального препарата. Терапией первой линии для серьезных инвазивных инфекций, вызванных MRSA, в настоящее время являются гликопептидные антибиотики (ванкомицин и тейкопланин). При использовании этих антибиотиков возникает ряд проблем, таких как необходимость внутривенного введения (препараты для перорального применения отсутствуют), токсичность и необходимость регулярного контроля уровня препарата с помощью анализов крови. Кроме того, гликопептидные антибиотики плохо проникают в инфицированные ткани (это особенно важно при инфекциях головного мозга и оболочек головного мозга, а также при эндокардите). Таким образом, существует острая неудовлетворенная потребность в новых антибиотиках для

лечения *S. aureus* в целом и борьбы с внутриклеточными инфекциями, вызванными *S. aureus*, в частности.

[0007] Рифамицины, подкласс семейства антибиотиков ансамицина, представляют собой группу антибиотиков, которые синтезируются либо естественным путем - бактерией *Amycolatopsis rifamycinica*, либо искусственно. Рифамицины особенно эффективны против микобактерий, и поэтому используются для лечения туберкулеза, проказы и инфекций комплекса *Mycobacterium avium* (MAC). Группа рифамицина включает «классические» препараты рифамицина, а также аналоги рифамицина, такие как рифампицин (или рифампин), рифабутин, рифапентин, рифалазил и рифаксимин. Рифамицин SV, продаваемый под торговым названием Aemcolo, одобрен FDA для лечения диареи путешественников при некоторых обстоятельствах.

[0008] Антибиотики класса рифамицина ингибируют бактериальную РНК-полимеразу (RNAP) и обладают высокой активностью против *S. aureus*. Однако монотерапия этим классом антибиотиков может привести к отбору резистентной популяции во время лечения. Поэтому, для улучшения результатов, рифамициновые антибиотики могут применяться в комбинации с антибиотиками первой линии, обычно при инфекциях, связанных с протезами или инородными устройствами.

[0009] Ванкомицин — это очень важный антибиотик для лечения грамположительных инфекций, включая инфекции, вызванные *S. aureus*. Было высказано предположение, что ванкомицин действует путем связывания с D-Ala-D-Ala-концами молекул липида II и/или образующегося пептидогликана, предотвращая созревание клеточной стенки. Ванкомицин используется для лечения инфекций, устойчивых к антибиотикам, включая устойчивые к антибиотикам инфекции, вызванные *S. aureus*. По этой причине ванкомицин называют «антибиотиком последней надежды», так как зачастую он остается последним вариантом лечения грамположительных инфекций, вызванных штаммами, которые стали устойчивыми ко всем другим антибиотикам. Устойчивость к ванкомицину впервые появилась около пятнадцати лет назад, и частота резистентности увеличивается. Предпринимались многочисленные попытки разработать дополнительные методы лечения для борьбы с возникающими штаммами, устойчивыми к ванкомицину.

[00010] Таким образом, существует острая неудовлетворенная потребность в разработке эффективных антибиотиков для борьбы с растущей проблемой устойчивых к антибиотикам бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы *S. aureus*. Также существует необходимость повышения эффективности ванкомицина и других существующих

антибиотиков.

[00011] Вышеизложенное обсуждение представлено исключительно для того, чтобы обеспечить лучшее понимание природы проблем, существующих в данной области техники, и не должно толковаться как существующий уровень техники, также как и цитирование какой-либо ссылки в настоящем документе не должно быть истолковано как признание того, что такая ссылка представляет собой «прототип» для настоящей заявки.

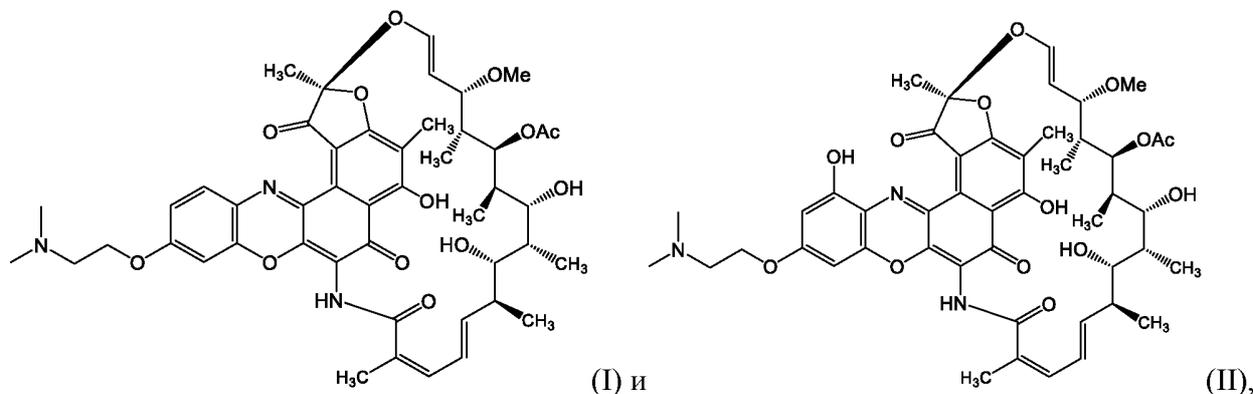
Краткое раскрытие настоящего изобретения

[00012] Как обсуждалось выше, существует острая необходимость в разработке эффективных методов лечения бактериальных инфекций в целом и инфекций, вызванных *S. aureus*, в частности. Настоящее изобретение удовлетворяет эти и другие потребности предлагая комбинации ванкомицина и соединений - аналогов рифамицина, содержащие их фармацевтические композиции и лекарственные формы, а также способы лечения на основе таких соединений и фармацевтических композиций.

[00013] Ниже описаны различные неограничивающие аспекты и варианты осуществления изобретения.

[00014] В одном из аспектов настоящее изобретение предлагает способ предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающий введение эффективного количества:

а) соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

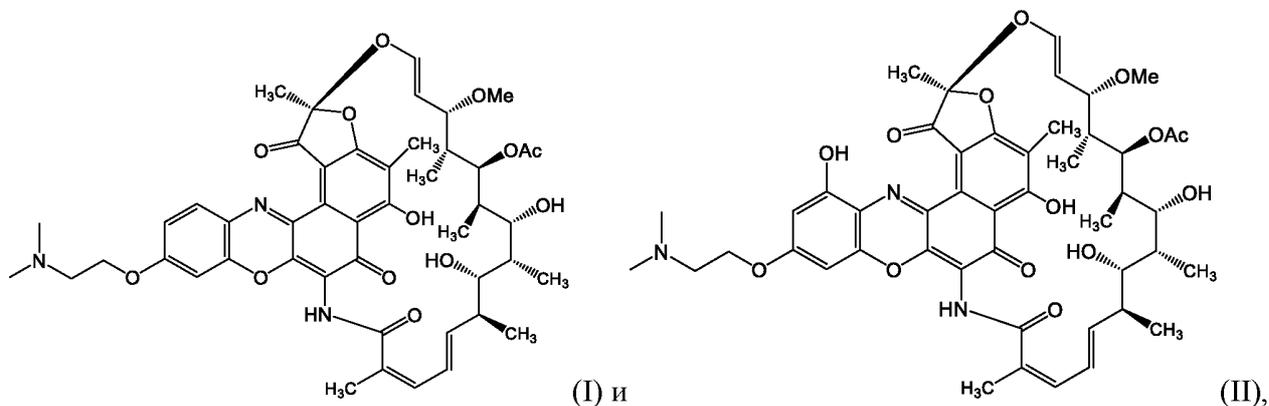
[00015] В одном из вариантов осуществления изобретения соединение а) представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение а) представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00016] В одном из вариантов осуществления изобретения бактерия представляет собой грамположительную бактерию. В одном из вариантов осуществления изобретения бактерия представляет собой бактерию, устойчивую к пенициллину или бактерию, устойчивую к метициллину.

[00017] В одном из вариантов осуществления изобретения бактерия представляет собой *Staphylococcus aureus*. В одном из вариантов осуществления изобретения бактерия выбрана из метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA). В одном из вариантов осуществления изобретения бактерия представляет собой метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA).

[00018] В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества:

а) соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00019] В одном из вариантов осуществления изобретения соединение а) представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение а) представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

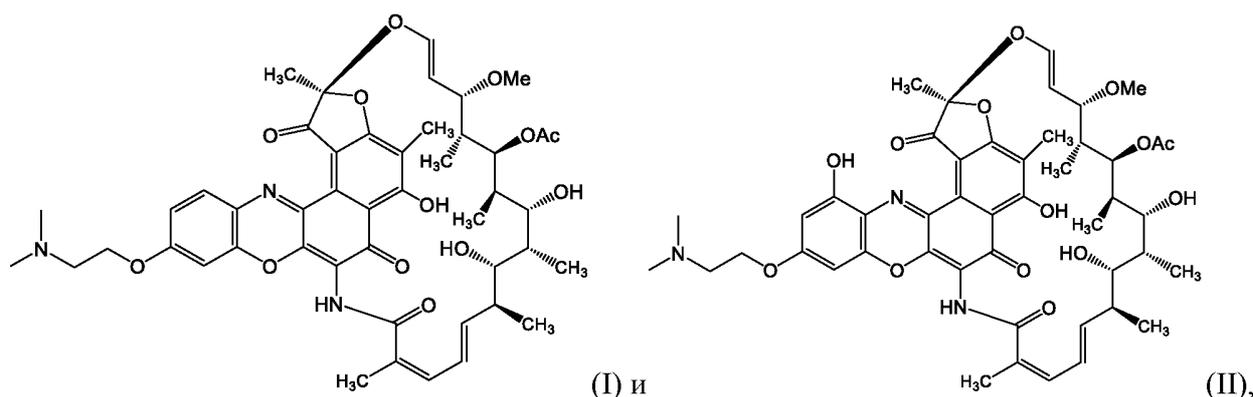
[00020] В одном из вариантов осуществления изобретения бактериальная инфекция вызвана грамположительной бактерией. В одном из вариантов осуществления изобретения бактериальная инфекция вызвана бактерией, устойчивой к пенициллину, или бактерией, устойчивой к метициллину.

[00021] В одном из вариантов осуществления изобретения бактериальная инфекция вызвана *Staphylococcus aureus*. В одном из вариантов осуществления изобретения

бактериальная инфекция вызвана бактерией, выбранной из метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA). В одном из вариантов осуществления изобретения бактериальная инфекция вызвана метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

[00022] В одном из вариантов осуществления изобретения бактериальная инфекция выбрана из воспаления подкожной клетчатки, бактериемии, дермонекроза, инфекции век, инфекции глаз, неонатального конъюнктивита, остеомиелита, импетиго, фурункулов, синдрома ошпаренной кожи, пищевого отравления, пневмонии, хирургической инфекции, инфекции мочевыводящих путей, ожоговой инфекции, менингита, эндокардита, септицемии, синдрома токсического шока, септического артрита, мастита, инфекции, связанной с протезированным суставом, инфекции, связанной с катетером, и инфекции, связанной с имплантатом.

[00023] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу предупреждения или лечения заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества а) соединения, выбранного из



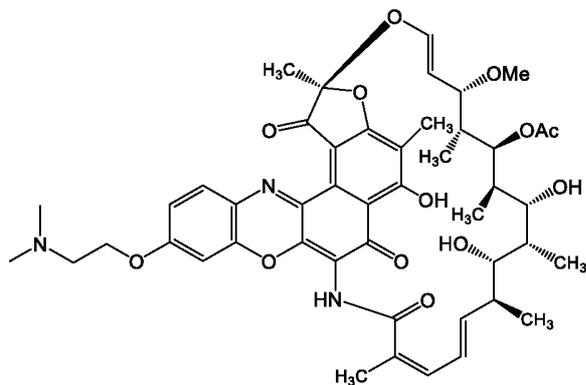
или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание выбрано из воспаления подкожной клетчатки, бактериемии, дермонекроза, инфекции век, инфекции глаз, неонатального конъюнктивита, остеомиелита, импетиго, фурункулов, синдрома ошпаренной кожи, пищевого отравления, пневмонии, хирургической инфекции, инфекции мочевыводящих путей, ожоговой инфекции, менингита, эндокардита, септицемии, синдрома токсического шока, септического артрита, мастита, инфекции, связанной с протезированным суставом, инфекции, связанной с катетером, и инфекции, связанной с имплантатом.

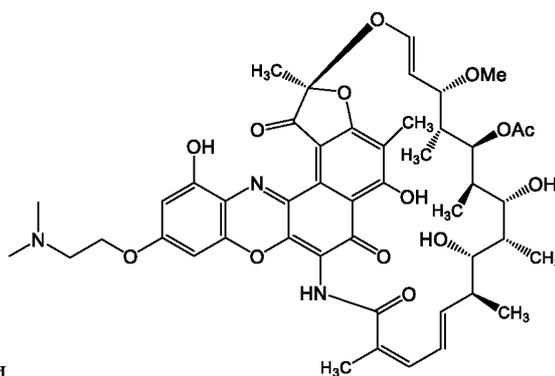
[00024] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу повышения

эффективности ванкомицина или его производного, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества:

а) соединения, выбранного из



(I) и

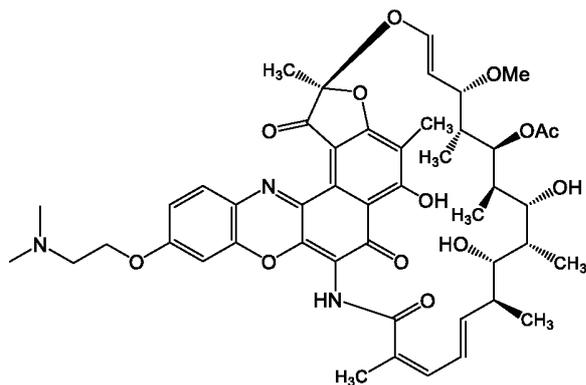


(II),

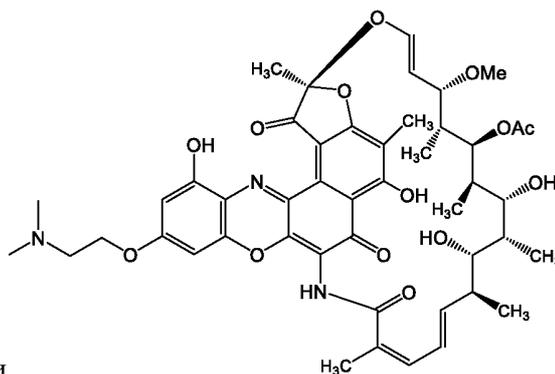
или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с

б) ванкомицином или его производным, или его фармацевтически приемлемой солью.

[00025] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу повышения эффективности соединения, выбранного из



(I) и



(II),

или их фармацевтически приемлемых солей, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения (I) или (II) в комбинации с ванкомицином или его производным, или его фармацевтически приемлемой солью.

[00026] В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, подкожно или внутривенно. В одном из вариантов осуществления изобретения ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, подкожно или внутривенно.

[00027] В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и ванкомицин или его производное или его

фармацевтически приемлемую соль вводят в одной лекарственной форме. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отдельных лекарственных формах.

[00028] В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в один и тот же день. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно.

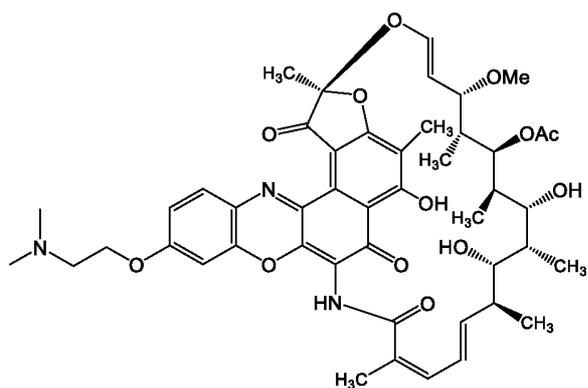
[00029] В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль не вводят в один и тот же день. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в последовательные дни.

[00030] В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разные, непоследовательные дни.

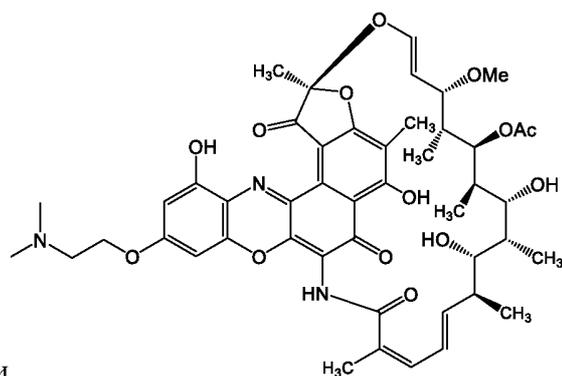
[00031] В одном из вариантов осуществления изобретения ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

[00032] В одном из вариантов осуществления изобретения субъектом является человек.

[00033] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей а) соединение, выбранное из



(I) и



(II),

или их фармацевтически приемлемых солей,

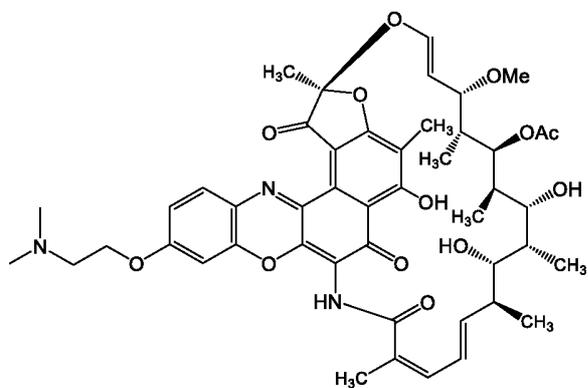
б) ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль, и

в) фармацевтически приемлемый носитель.

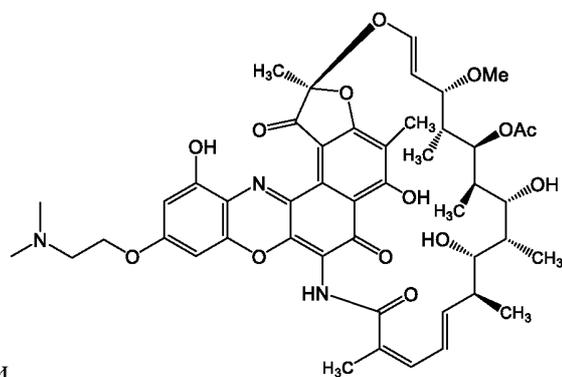
[00034] В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 5000 мг ванкомицина или его производного.

[00035] В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 5000 мг соединения (I) или (II). В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг соединения (I) или (II).

[00036] Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая а) соединение, выбранное из



(I) и



(II),

или их фармацевтически приемлемых солей,

б) ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль, и

в) фармацевтически приемлемый носитель.

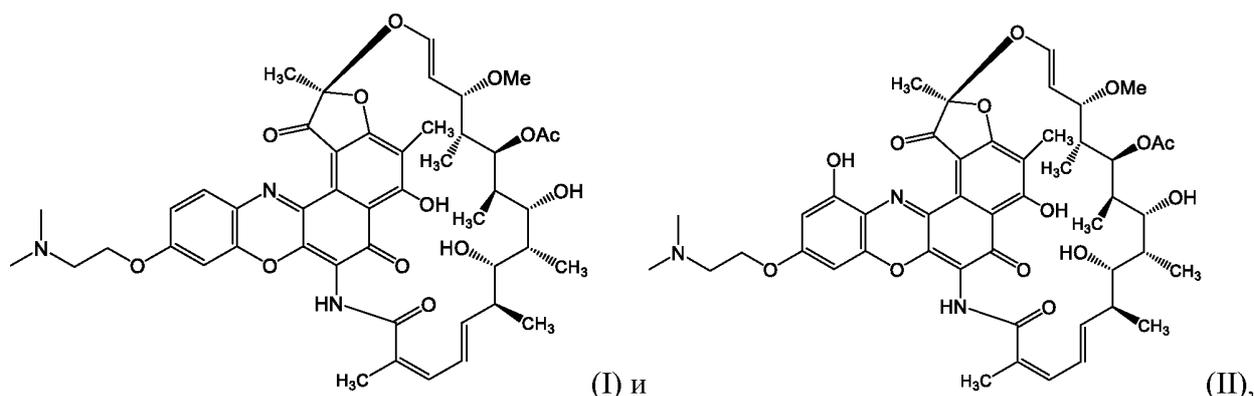
[00037] В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма включает лекарственную форму, представляющую собой лекарственную

форму для перорального введения или лекарственную форму для инъекций.

[00038] В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 5000 мг ванкомицина или его производного. В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма содержит от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 5000 мг соединения (I) или (II). В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг соединения (I) или (II).

[00039] В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма предназначена для однократного введения. В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма предназначена для многократного введения.

[00040] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему а) первый контейнер, содержащий соединение, выбранное из



или их фармацевтически приемлемых солей,

б) второй контейнер, содержащий ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль, и

в) инструкции по введению соединения (I) или (II) и ванкомицина или его производного.

[00041] В одном из вариантов осуществления изобретения первый контейнер содержит соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из вариантов осуществления изобретения первый контейнер содержит соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00042] Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения следующего подробного описания

изобретения, включая приложенную формулу изобретения.

Краткое описание фигур

[00043] На **Фигуре 1** приведена гистограмма медианной нагрузки на почки, вызванной штаммом NRS384 *S. aureus* у мышей, получавших рифампицин в комбинации с ванкомицином.

[00044] На **Фигуре 2** приведена гистограмма медианной нагрузки на почки, вызванной штаммом NRS384 *S. aureus* у мышей, получавших аналоги рифамицина (I) и (II), согласно изобретению, в комбинации с ванкомицином.

[00045] На **Фигуре 3** приведена гистограмма медианной нагрузки на почки, вызванной штаммом NRS384 *S. aureus* у мышей, получавших рифампицин или аналог рифамицина (II) в соответствии с изобретением, в комбинации с ванкомицином или без него.

[00046] На **Фигуре 4** приведена гистограмма медианной нагрузки на почки, вызванной штаммом NRS384 *S. aureus* у мышей, получавших рифампицин или аналоги рифамицина (I) и (II), согласно изобретению, в комбинации с ванкомицином.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[00047] Подробные варианты осуществления настоящего изобретения раскрыты в настоящем документе; однако следует понимать, что раскрытые варианты осуществления изобретения являются лишь иллюстрацией изобретения, которое может быть воплощено в различных формах. Кроме того, каждый из примеров, приведенных в связи с различными вариантами осуществления изобретения, предназначен для иллюстрации, а не для ограничения. Следовательно, раскрытые здесь конкретные структурные и функциональные детали не должны интерпретироваться как ограничивающие, но лишь как репрезентативная основа для понимания специалистом в данной области техники различных вариантов использования настоящего изобретения.

Определения

[00048] **Определения**
[00049] Если не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[00050] При использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа «а», «an» и «the» включают ссылки на множественное число, если

из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «способ» включает один или несколько способов и/или стадий описанного здесь типа и/или тех, которые станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения настоящего описания.

[00051] Термины «лечить» или «лечение» состояния, расстройства или заболевания включают: (1) предотвращение, задержку или снижение частоты и/или вероятности появления по меньшей мере одного клинического или субклинического симптома состояния, расстройства или заболевания, развивающегося у субъекта, который может быть поражен или предрасположен к этому состоянию, расстройству или заболеванию, но еще не испытывает и не проявляет клинических или субклинических симптомов состояния, расстройства или заболевания; или (2) ингибирование состояния, расстройства или заболевания, т.е. остановку, уменьшение или задержку развития болезни или ее рецидива, или по меньшей мере одного ее клинического или субклинического симптома; или (3) облегчение болезни, т.е., приведение к регрессу состояния, расстройства или заболевания, или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов. Для подлежащего лечению субъекта результат лечения либо статистически значим, либо, по меньшей мере, ощутим для пациента или врача.

[00052] В контексте настоящего документа термины «субъект», или «пациент», или «индивидуум», или «животное» относятся к людям, ветеринарным животным (например, кошкам, собакам, коровам, лошадям, овцам, свиньям и т.д.) и экспериментальным животным моделям заболевания (например, мышам, крысам). В одном из вариантов осуществления изобретения субъектом является человек.

[00053] В контексте настоящего документа термин «эффективный» применительно к дозе или количеству относится к такому количеству соединения или фармацевтической композиции, которое при введении нуждающемуся в этом субъекту достаточно для достижения желаемой активности. Следует обратить внимание, что при введении комбинации активных ингредиентов эффективное количество комбинации может включать или не включать количества каждого ингредиента, которые были бы эффективны при индивидуальном введении. Точное необходимое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести состояния, подлежащего лечению, конкретного применяемого лекарства или лекарств, способа введения и т.п.

[00054] Фраза «фармацевтически приемлемый», используемая в связи с композициями по настоящему изобретению, относится к молекулярным соединениям и другим ингредиентам

таких композиций, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают нежелательных реакций при введении млекопитающему (например, человеку). В контексте настоящего документа, термин «фармацевтически приемлемый» предпочтительно означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или внесенный в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения у млекопитающих и, более конкретно, у людей.

[00055] В контексте настоящего документа фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, которое приводит к тому желаемому эффекту, ради которого его вводят. Точное количество будет зависеть от цели лечения и может быть установлено специалистом в данной области техники с использованием известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[00056] Диапазоны в настоящем документе могут быть выражены как от «приблизительно» или «около» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» или «около» другого конкретного значения. Когда приведен такой диапазон, другой вариант осуществления изобретения включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения.

[00057] Под «содержащим» или «содержащим в себе» или «включающим» подразумевается, что по меньшей мере названное соединение, элемент, частица или стадия способа присутствует в композиции, изделии или способе, но при этом не исключается присутствие других соединений, материалов, частиц или стадий способа, даже если другие такие соединения, материалы, частицы или стадии способа имеют ту же функцию, что и названные.

[00058] Соединения в соответствии с настоящим изобретением включают соединения, описанные здесь в общем, и дополнительно проиллюстрированные раскрытыми здесь классами, подклассами и видами. Если не указано иное, в настоящем документе применяются следующие определения. Для целей настоящего раскрытия химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics* (Справочник по химии и физике), 75-е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в “*Organic Chemistry*”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “*March's Advanced Organic Chemistry*”, 5-е изд., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2001, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Химию защитных групп можно найти, например, в Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4-е изд., John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 2006.

[00059] Если не указано иное, подразумевается, что изображенные здесь структуры также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S- конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры двойных связей, а также (Z) и (E) конформационные изомеры. Таким образом, в объем изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных) изомеров настоящих соединений.

[00060] Если не указано иное, в объем изобретения входят все таутомерные формы соединений по изобретению.

[00061] Кроме того, если не указано иное, изображенные здесь структуры также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, в объем настоящего изобретения входят соединения, имеющие указанную структуру, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода углеродом, обогащенным ^{11}C , или ^{13}C , или ^{14}C , или замены кислорода на кислород, обогащенный ^{17}O или ^{18}O , или замены азота азотом, обогащенным ^{15}N .

[00062] Также следует понимать, что упоминание одной или нескольких стадий способа не исключает присутствия дополнительных стадий способа или промежуточных стадий способа между этими явно указанными стадиями. Аналогично, также следует понимать, что упоминание одного или нескольких компонентов в устройстве или системе не исключает присутствия дополнительных компонентов или промежуточных компонентов между явно указанными компонентами.

[00063] Если не указано иное, все кристаллические формы соединений по изобретению и их солей также входят в объем изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в различных аморфных и кристаллических полиморфных формах, включая, помимо прочего, аморфные и кристаллические полиморфные формы, которые являются безводными, гидратированными, сольватированными или несольватированными. Примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению являются безводными и несольватированными. «Безводный» означает, что кристаллическая форма соединения по существу не содержит связанной воды в структуре кристаллической решетки, т.е. соединение не образует кристаллогидрат.

[00064] В контексте настоящего изобретения термин «кристаллическая форма» означает определенную конфигурацию решетки кристаллического вещества. Различные

кристаллические формы (полиморфные формы) одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (например, элементарные ячейки), которым приписываются разные физические свойства, характерные для каждой из кристаллических форм. В некоторых случаях разные конфигурации решетки содержат разное количество воды или растворителя. Различные кристаллические решетки можно идентифицировать с помощью методов определения характеристик твердого состояния, таких как порошковая рентгеновская дифракция (PXRD). Другие методы определения характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS), ЯМР твердого тела и прочие, дополнительно помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

[00065] Кристаллические формы вещества включают как сольватированные (например, гидратированные), так и несольватированные (например, безводные) формы. Гидратированная форма представляет собой кристаллическую форму, в кристаллическую решетку которой входит вода. Гидратированные формы могут быть стехиометрическими гидратами, когда вода присутствует в решетке в определенном соотношении вода/молекула, такими как полугидраты, моногидраты, дигидраты и т.д. Гидратированные формы также могут быть нестехиометрическими, когда содержание воды является переменным и зависимым от внешних условий, таких как влажность.

[00066] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению являются по существу выделенными. «По существу выделенный» подразумевает, что конкретное соединение по меньшей мере частично очищено от примесей. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединение согласно настоящему изобретению содержит менее, чем приблизительно 50%; менее, чем приблизительно 40%; менее, чем приблизительно 30%; менее, чем приблизительно 20%; менее, чем приблизительно 15%; менее, чем приблизительно 10%; менее, чем приблизительно 5%; менее, чем приблизительно 2,5; менее, чем приблизительно 1% или менее, чем приблизительно 0,5% примесей. Примеси обычно включают все, что не является по существу выделенным соединением, включая, например, другие кристаллические формы и другие вещества.

[00067] Используемый здесь термин «антибиотик» (abx или Abx) включает любую молекулу, которая специфически ингибирует рост или убивает микроорганизмы, такие как бактерии, но не является летальной для хозяина в применяемых концентрациях и интервалах дозирования. В конкретном аспекте антибиотик нетоксичен для хозяина в вводимой

концентрации и интервалах дозирования. Антибиотики, эффективные против бактерий, можно в общих чертах классифицировать как бактерицидные (т. е. непосредственно убивающие) или бактериостатические (т.е. предотвращающие деление). Антибактериальные антибиотики могут быть далее разделены на антибиотики узкого и широкого спектра действия. Антибиотик широкого спектра действия эффективен против широкого спектра бактерий, включая как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, в отличие от антибиотика узкого спектра действия, который эффективен против меньшего круга или конкретных семейств бактерий. Примеры антибиотиков включают: аминогликозиды, например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин, парамицин; ансамицины, например, гелданамицин, гербимицин; карбацефемы, например, лоракарбеф; карбапенемы, например, эртапенум, дорипенем, имипенем/циластатин, меропенем; цефалоспорины (первого поколения), например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин; цефалоспорины (второго поколения), например, цефлакlor, цефамандол, цефокситин, цефprozил, цефуроксим; цефалоспорины (третьего поколения), например, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон; цефалоспорины (четвертого поколения), например, цефепим; цефалоспорины (пятого поколения), например, цефтобипрол; гликопептиды, например, тейкопланин, ванкомицин; макролиды, например, акситромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин, спектиномицин; монобактамы, например, акстреонам; пенициллины, например, амоксициллин, ампициллин, аклоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин, пеперациллин, тикарциллин; антибиотики-полипептиды, например, бацитрацин, колистин, полимиксин В; хинолоны, например, ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, лемефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, орфлоксацин, тровафлоксацин; сульфаниламиды, например, мафенид, пронтозил, сульфациетамид, сульфаметизол, сульфаниламид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм, триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX); тетрациклины, например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин и другие, такие как арспенамин, хлорамфеникол, клиндамицин, линкомицин, этамбутол, фосфомицин, фузидовая кислота, фуразолидон, изониазид, линезолид, метронидазол, мупироцин, нитрофурантоин, платенсимицин, пиразинамид, хинупристин/далфопристин, рифампин/рифампицин или тимидазол.

[00068] Термин «метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*» (MRSA), также

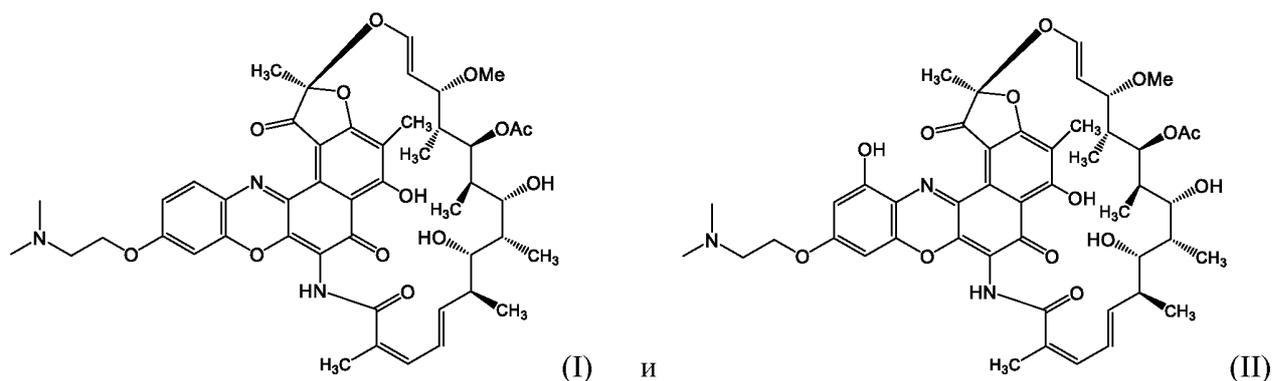
известный как *Staphylococcus aureus* с множественной лекарственной устойчивостью или оксациллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (ORSA), относится к любому штамму *Staphylococcus aureus* (золотистого стафилококка), который устойчив к бета-лактамам антибиотикам, в том числе пенициллинам. (например, метициллину, диклоксациллину, нафциллину, оксациллину и т. д.) и цефалоспорином. «Метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*» (MSSA) относится к любому штамму *Staphylococcus aureus*, чувствительному к бета-лактамам антибиотикам.

[00069] Термин «производное ванкомицина» в контексте настоящего документа относится к соединению, имеющему структуру, полученную из ванкомицина, которое проявляет ту же или по существу аналогичную биологическую активность и физико-химические свойства, что и ванкомицин. Примеры включают соли, сложные эфиры, амиды, соли сложных эфиров или амидов и N-оксиды ванкомицина, но не ограничены ими. В контексте настоящего раскрытия ссылка на биологическую активность ванкомицина относится к его ингибирующей или биоцидной активности в отношении роста грамположительных бактерий.

[00070] **Соединения, согласно изобретению**

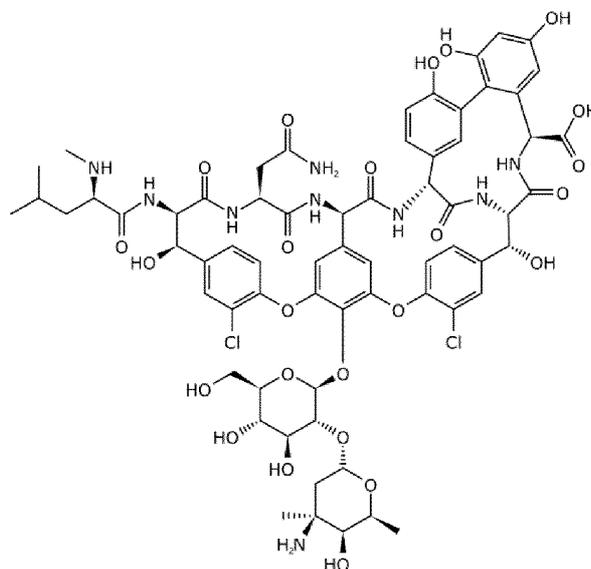
[00071] В соответствии с вышеуказанной и другими задачами, настоящее изобретение относится к соединениям-аналогам рифамицина в комбинации с ванкомицином и их фармацевтически приемлемым солям, а также содержащим их фармацевтическим композициям и лекарственным формам и способам ингибирования роста бактерий и/или лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта.

[00072] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к аналогам рифамицина (I) и (II), соответствующим следующим структурам:



или их фармацевтически приемлемым солям в комбинации с ванкомицином или его фармацевтически приемлемой солью.

[00073] Ванкомицин представляет собой антибиотик, используемый для лечения ряда бактериальных инфекций, например, для лечения сложных кожных инфекций, инфекций кровотока, эндокардита, инфекций костей и суставов и менингита, вызванного *S. aureus*, например, MRSA. Ванкомицин имеет следующую химическую структуру:



[00074] В одном из вариантов осуществления изобретения аналог рифамицина применяют в комбинации с ванкомицином. В другом варианте осуществления изобретения аналог рифамицина применяют в комбинации с производным ванкомицина. В одном из вариантов осуществления изобретения применяемое здесь производное ванкомицина имеет структуру, полученную из ванкомицина, и проявляет ту же или по существу аналогичную биологическую активность и физико-химические свойства, что и ванкомицин. Примеры включают соли, сложные эфиры, амиды, соли сложных эфиров или амидов и N-оксиды ванкомицина, но не ограничены ими. В контексте настоящего раскрытия ссылка на биологическую активность ванкомицина относится к его ингибирующей или биоцидной активности в отношении роста грамположительных бактерий.

[00075] В одном из вариантов осуществления изобретения аналог рифамицина, применяемый в комбинации с ванкомицином или его производным, представляет собой аналог рифамицина (I) или его фармацевтически приемлемые соли.

[00076] В одном из вариантов осуществления изобретения аналог рифамицина, применяемый в комбинации с ванкомицином, представляет собой аналог рифамицина (II) или его фармацевтически приемлемые соли.

[00077] В одном аспекте аналог рифамицина (I) или (II) применяется в комбинации с даптомицином.

[00078] В одном из аспектов аналог рифамицина (I) или (II) применяется в комбинации с β -лактамым антибиотиком. Неограничивающие примеры включают пенициллин и его производные (пенамы), цефалоспорины и их производные (цефемы), монобактамы, карбапенемы и карбацефемы.

[00079] В одном из аспектов аналог рифамицина применяется в комбинации с ванкомицином или его производным и дополнительно в комбинации с третьим активным агентом, например, третьим антибиотиком.

[00080] В одном из вариантов осуществления изобретения третий антибиотик эффективен против *Staphylococcus aureus*.

[00081] В одном из вариантов осуществления изобретения третий антибиотик выбран из аминокгликозида, бета-лактама, макролида, циклического пептида, тетрациклина, фторхинолина, фторхинолона и оксазолидинона.

[00082] Настоящее изобретение также включает соли описанных здесь соединений. Используемый здесь термин «соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму. Примеры солей включают соли минеральных кислот (таких как, HCl, HBr, H₂SO₄) или органических кислот (таких как уксусная кислота, бензойная кислота), соли трифторуксусной кислоты с основными остатками, такими как амины; щелочными металлами (такие как Li, Na, K, Mg, Ca) или органические (такие как триалкиламмоний) соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты, и т.п. Согласно настоящей заявке, соли могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с использованием стандартных химических методов. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения могут быть использованы неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил (ACN).

[00083] Настоящая заявка также включает фармацевтически приемлемые соли описанных здесь соединений. «Фармацевтически приемлемые соли» включают подмножество «солей», описанных выше, которые представляют собой обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985, с. 1418 и Berge C.M.

и др. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1, 1-19. Фраза «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках обоснованного медицинского решения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных, не приводя к чрезмерной токсичности, раздражению, аллергической реакции или другим проблемам или осложнениям, соизмеримым с разумным соотношением польза/риск.

[00084] Приведенные здесь соединения-аналоги рифамицина включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы соединения; например, R- и S- конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры двойных связей, а также (Z) и (E) конформационные изомеры. Таким образом, в объем изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси настоящих соединений. Все представленные здесь таутомерные формы соединений также входят в объем изобретения.

[00085] Описанные здесь соединения-аналоги рифамицина также включают все соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, в объем настоящего изобретения входят соединения, имеющие представленную структуру, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода на углерод, обогащенный ^{11}C , или ^{13}C , или ^{14}C , или замены кислорода на кислород, обогащенный ^{17}O или ^{18}O , или замены азота на азот, обогащенный ^{15}N .

[00086] В объем настоящего изобретения также входят кристаллические формы соединений по изобретению и их солей. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в различных аморфных и кристаллических полиморфных формах, включая, помимо прочего, аморфные и кристаллические полиморфные формы, которые являются безводными, гидратированными, несольватированными или сольватированными. Примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению являются безводными и несольватированными. Под «безводным» подразумевается, что кристаллическая форма соединения по существу не содержит связанной воды в структуре кристаллической решетки, т.е. соединение не образует кристаллогидрат.

[00087] **Фармацевтические композиции и лекарственные формы**

[00088] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим описанные здесь соединения-аналоги рифамицина и ванкомицин. При применении в качестве фармацевтических препаратов аналоги рифамицина и ванкомицин

можно вводить в форме фармацевтических композиций, которые представляют собой комбинацию ванкомицина и аналогов рифамицина и фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции могут быть получены хорошо известными в фармацевтической области методами, и могут вводиться различными способами. Такие фармацевтические композиции могут вводиться системно. В контексте настоящего изобретения термин «системный» включает парентеральное, местное, чрескожное, пероральное, ингаляционное/легочное, ректальное, назальное, буккальное и сублингвальное введение. Используемый здесь термин «парентеральный» включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутричерепное и внутрибрюшинное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения для лечения бактериальных инфекций (например, инфекций, вызванных *S. aureus*) соединения вводят перорально, местно, интраназально, внутривенно, внутримышечно или подкожно в терапевтически эффективных количествах.

[00089] Фармацевтические композиции, содержащие аналоги рифамицина и ванкомицин могут быть приготовлены в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При изготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или помещают внутрь такого носителя в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как переносчик, носитель или среда для активного ингредиента. Так, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас. % действующего вещества, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций, стерильных фасованных порошков.

[00090] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению находится в жидкой форме. Жидкие формы в качестве неограничивающих примеров включают эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, взвеси, дисперсии, коллоиды и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, находится в жидкой, полутвердой или твердой (например, порошковой) форме. В конкретных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, находится в полутвердой форме, например, в виде геля, гелевой матрицы, крема, пасты и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения полутвердые формы содержат

жидкий носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой твердую лекарственную форму, такую как таблетка, гранула, саше или порошок. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в форме растворяющейся таблетки, растворяющейся пластинки, капсулы или гелевой капсулы. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе, содержат твердый носитель (например, используемый в таблетках) и/или газообразный носитель (например, используемый в DPI).

[00091] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция представляет собой стандартную лекарственную форму для перорального, интраназального, внутривенного или другого введения пациенту. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

[00092] Аналоги рифамицина по настоящему изобретению в комбинации с ванкомицином могут быть эффективны в широком диапазоне доз и обычно вводятся в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения и/или комбинации соединений обычно будет определяться врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, включая подлежащее лечению состояние, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

[00093] В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию или стандартную лекарственную форму, описанную в настоящем документе, вводят в виде эмульсии, раствора, суспензии, сиропа, взвеси, дисперсии, коллоида, растворяющейся таблетки, растворяющейся пластинки, капсулы, гелевой капсулы, геля в полутвердой или твердой форме, гелевой матрицы, крема, пасты, таблетки, гранулы, саше, порошка и т.п.

[00094] В некоторых аспектах пациенту вводят от приблизительно 0,000001 мг до приблизительно 10000 мг, от приблизительно 0,00001 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,005 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно

200 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 600 мг, или от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг; или приблизительно 50 мг, или приблизительно 75 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 150 мг, или приблизительно 200 мг, или приблизительно 250 мг, или приблизительно 300 мг, или приблизительно 400 мг, или приблизительно 500 мг, или приблизительно 600 мг, или приблизительно 700 мг, или приблизительно 750 мг, или приблизительно 1000 мг аналога рифамицина (I) или (II) в день или на дозу.

[00095] В некоторых аспектах пациенту вводят от приблизительно 0,0001 мг/кг до приблизительно 10000 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 5000 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 750 мг/кг, или от приблизительно 0,125 мг/кг до приблизительно 600 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг, или от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,002 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или приблизительно 0,02 мг/кг от приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг аналога рифамицина (I) или (II) в день или на дозу.

[00096] В некоторых аспектах пациенту вводят от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 10000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 750 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 200 мг, или приблизительно 250 мг, или приблизительно 300 мг, или приблизительно 400 мг, или приблизительно 500 мг, или приблизительно 600 мг, или приблизительно 700 мг, или приблизительно 750 мг, или приблизительно 1000 мг, или приблизительно 1500 мг или приблизительно 2000 мг ванкомицина или его производного в день или на дозу.

[00097] В некоторых аспектах пациенту вводят от 0,0001 мг/кг до приблизительно 10000 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 5000 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 750 мг/кг

или от приблизительно 0,125 мг/кг до приблизительно 600 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг, или от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,002 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг ванкомицина или его производного в день или на дозу.

[00098] При приготовлении препарата перед объединением с другими ингредиентами активное соединение можно измельчить до получения частиц соответствующего размера. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размолоть до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение хорошо растворимо в воде, размер частиц можно регулировать путем измельчения, чтобы обеспечить по существу равномерное распределение в препарате, например, около 40 меш. Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием методик, известных в данной области.

[00099] Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь аналога рифамицина и ванкомицин. Когда идет речь об этих предварительных композициях как гомогенных, каждый активный ингредиент обычно диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от 0,001 до примерно 5000 мг каждого активного ингредиента, согласно настоящей

заявке.

[000100] Таблетки или пилюли, содержащие аналог рифамицина и ванкомицин, могут быть покрыты оболочкой или иным образом приготовлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут содержать дозу внутреннего компонента и дозу внешнего компонента, причем последний находится в форме оболочки, окружающей первый. Два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который препятствует распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту пройти в двенадцатиперстную кишку в неизменном виде или высвободиться с задержкой. Для получения таких кишечнорастворимых слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

[000101] Жидкие формы, в которые могут быть включены аналоги рифамицина и ванкомицин и композиции, содержащие аналог рифамицина и ванкомицин, согласно настоящей заявке, предназначенные для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, сиропы с соответствующим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

[000102] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят пероральным или назально-дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из небулайзера или распылительное устройство можно прикрепить к дыхательной маске или дыхательному аппарату с прерывистым положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют состав подходящим образом.

[000103] Композиции, вводимые пациенту, могут быть представлены в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть простерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно

отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как они есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением смешивают со стерильным водным носителем. Обычно pH составных препаратов составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9. Следует понимать, что использование некоторых из вышеуказанных эксципиентов, носителей или стабилизаторов приводит к образованию фармацевтических солей.

[000104] Терапевтическая дозировка соединений по настоящему изобретению, т.е. ванкомицина и аналогов рифамицина, может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и самочувствия пациента и решения врача, назначившего препарат. Пропорции или концентрация соединений по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозу, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы в соответствии с кривыми «доза-ответ», полученными на основе тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

[000105] **Наборы**

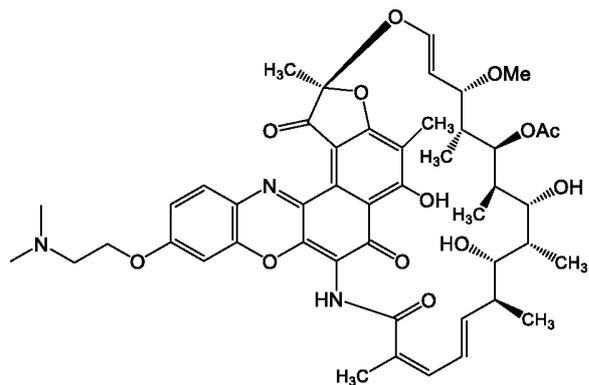
[000106] Настоящая заявка также включает фармацевтические наборы, полезные, например, для лечения бактериальных инфекций (например, инфекций, вызванных *S. aureus*), которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество ванкомицина и аналога рифамицина. Такие наборы могут дополнительно включать, если желательно, один или несколько различных обычных компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., как будет очевидно специалистам в данной области. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендаций по применению и/или рекомендаций по смешиванию компонентов.

[000107] В одном из вариантов осуществления изобретения набор может содержать соединение-аналог рифамицина и ванкомицин в одном контейнере.

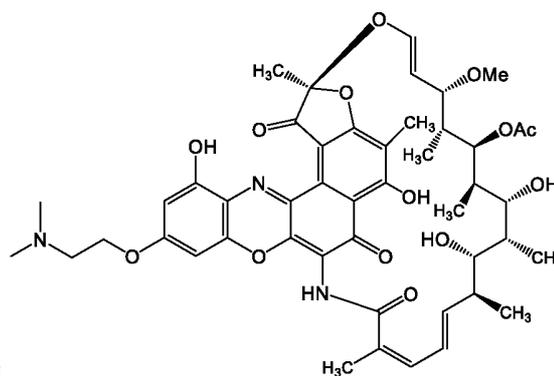
[000108] В другом варианте осуществления изобретения набор может содержать

соединение-аналог рифамицина и ванкомицина в разных контейнерах.

[000109] В одном из вариантов осуществления изобретения предложен набор, включающий а) первый контейнер, содержащий соединение, выбранное из



(I) и



(II),

или их фармацевтически приемлемых солей,

б) второй контейнер, содержащий ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль, и

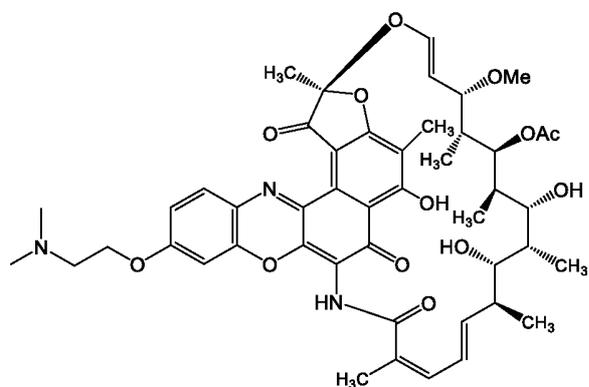
в) инструкции по применению соединения (I) или (II) и ванкомицина.

[000110] Устройства доставки важны не только для доставки соединений по изобретению, но также для обеспечения подходящей среды для хранения. Они должны включать защиту от микробного загрязнения и химического разложения. Устройство и состав должны быть совместимыми, чтобы избежать потенциального выщелачивания или адсорбции. Устройство доставки (или его упаковка) может быть дополнительно снабжено этикеткой и/или инструкциями по применению, указывающими, как следует использовать композицию(и).

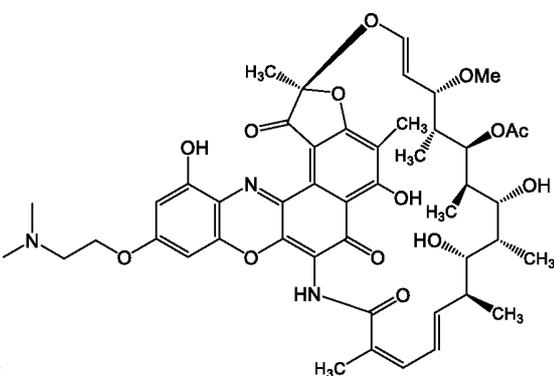
[000111] **Способы применения**

[000112] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающему введение эффективного количества:

а) соединения, выбранного из



(I) и

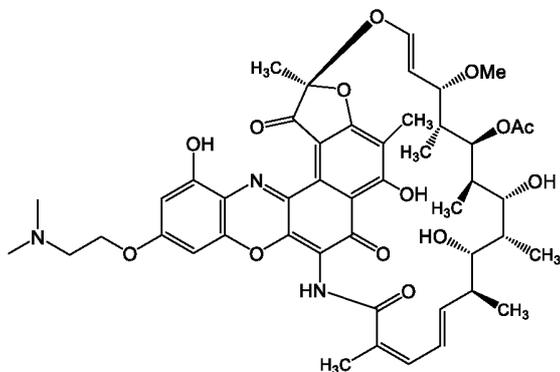


(II),

или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

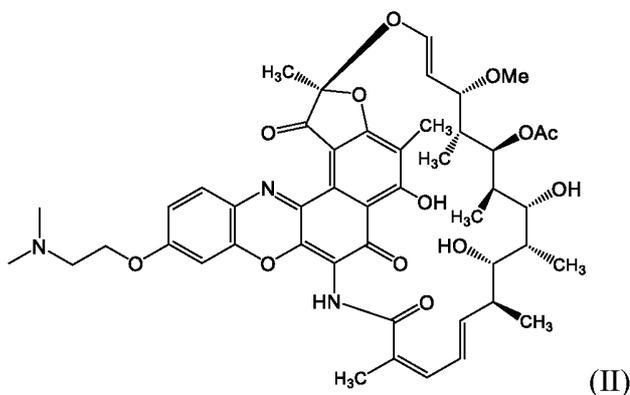
[000113] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающему введение эффективного количества:



или его фармацевтически приемлемой соли, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

[000114] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способ предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающий введение эффективного количества:



или его фармацевтически приемлемой соли, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

[000115] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающему введение эффективного количества а) соединения (I) или (II) или их фармацевтически приемлемых солей, и б) ванкомицина или его производного или его фармацевтически приемлемой соли, где бактерия представляет собой грамположительную бактерию.

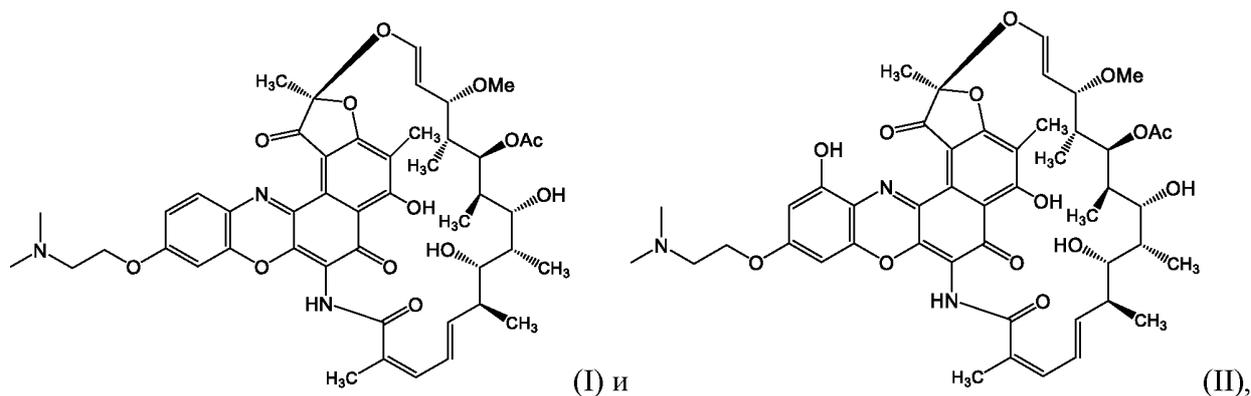
[000116] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к

способу предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающему введение эффективного количества а) соединения (I) или (II) или их фармацевтически приемлемых солей, и б) ванкомицина или его производного или его фармацевтически приемлемой соли, где бактерия представляет собой бактерию, устойчивую к пенициллину, или бактерию, устойчивую к метициллину.

[000117] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающему введение эффективного количества а) соединения (I) или (II) или их фармацевтически приемлемых солей, и б) ванкомицина или его производного или его фармацевтически приемлемой соли, где бактерия представляет собой *Staphylococcus aureus*, например, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA).

[000118] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества:

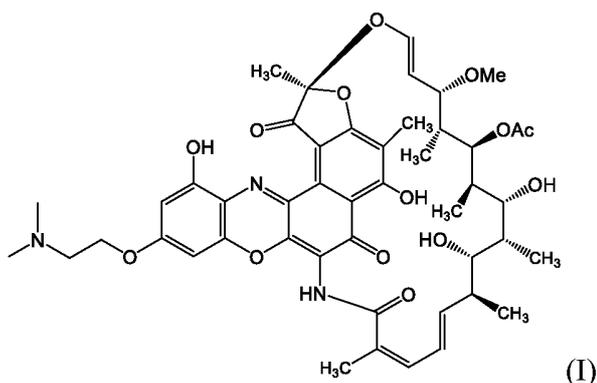
а) соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

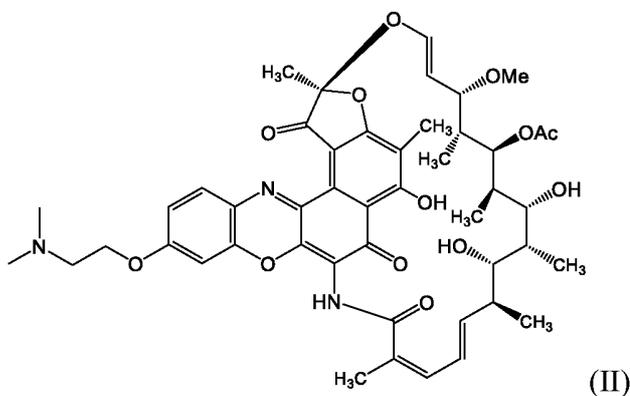
[000119] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества:



или его фармацевтически приемлемой соли, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

[000120] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества:



или его фармацевтически приемлемой соли, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

[000121] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества а) соединения (I) или (II) или их фармацевтически приемлемых солей, и б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли, где бактерия представляет собой грамположительную бактерию.

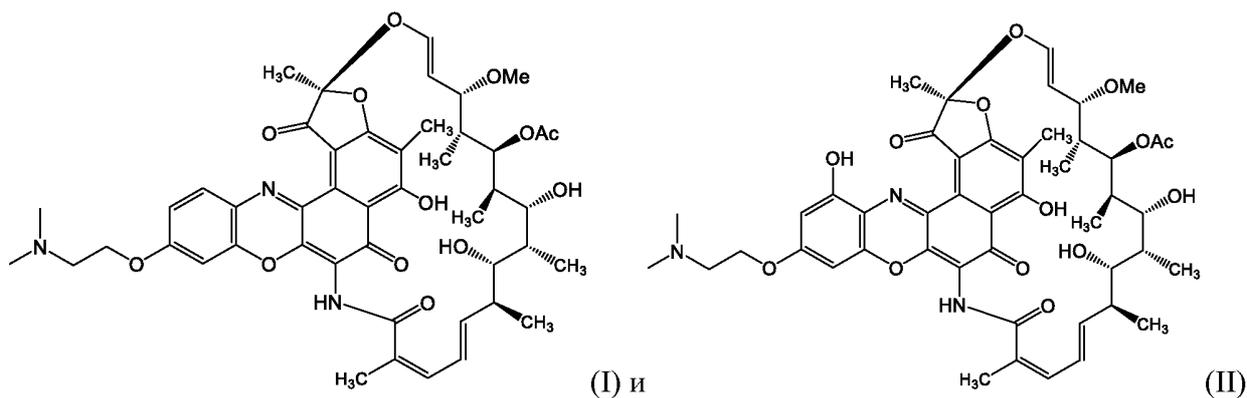
[000122] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества а) соединения (I) или (II) или их фармацевтически приемлемых солей, и б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли, где бактерия представляет собой бактерию, устойчивую к

пенициллину или бактерии, устойчивую к метициллину.

[000123] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества а) соединения (I) или (II) или их фармацевтически приемлемых солей, и б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли, где бактерией является *Staphylococcus aureus*, например, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA).

[000124] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества а) соединения (I) или (II) или их фармацевтически приемлемых солей, и б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли, где бактериальная инфекция выбрана из воспаления подкожной клетчатки, бактериемии, дермонекроза, инфекции век, инфекции глаз, неонатального конъюнктивита, остеомиелита, импетиго, фурункулов, синдрома ошпаренной кожи, пищевого отравления, пневмонии, хирургической инфекции, инфекции мочевыводящих путей, ожоговой инфекции, менингита, эндокардита, септицемии, синдрома токсического шока, септического артрита, мастита, инфекции, связанной с протезированным суставом, инфекции, связанной с катетером, и инфекции, связанной с имплантатом.

[000125] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества а) соединения, выбранного из



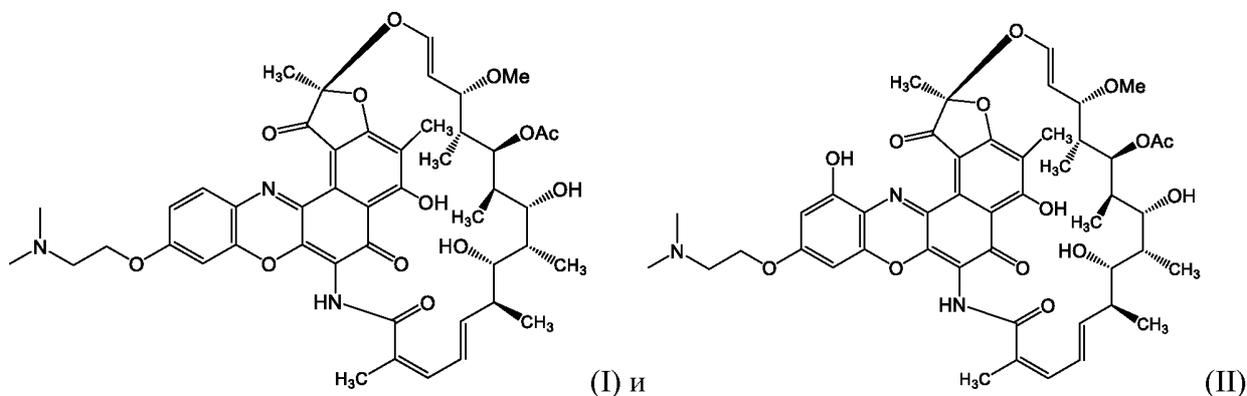
или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом заболевание выбрано из воспаления подкожной клетчатки, бактериемии, дермонекроза, инфекции век, инфекции глаз, неонатального конъюнктивита, остеомиелита, импетиго, фурункулов, синдрома ошпаренной кожи, пищевого отравления, пневмонии, хирургической инфекции, инфекции мочевыводящих путей, ожоговой инфекции, менингита, эндокардита, септицемии, синдрома токсического шока, септического артрита, мастита, инфекции, связанной с протезированным суставом, инфекции, связанной с катетером, и инфекции, связанной с имплантатом.

[000126] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу повышения эффективности ванкомицина или его производного, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества:

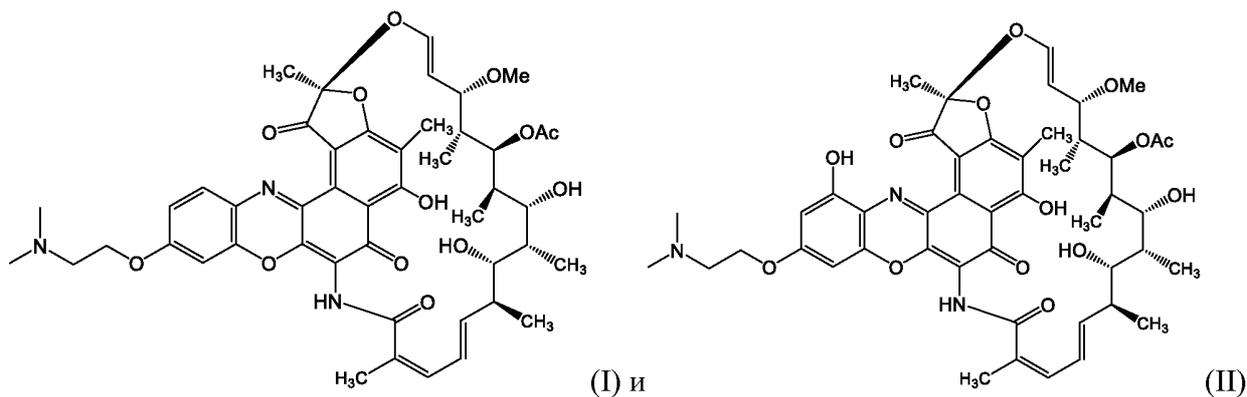
а) соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с

б) ванкомицином или его производным, или его фармацевтически приемлемой солью.

[000127] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу повышения эффективности соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения (I) или (II) в

комбинации с ванкомицином или его производным, или его фармацевтически приемлемой солью.

[000128] В одном из вариантов осуществления любого из описанных здесь способов соединения (I) или (II) и ванкомицин могут вводиться системно. В контексте настоящего изобретения термин «системный» включает парентеральное, местное, чрескожное, пероральное, ингаляционное/легочное, ректальное, назальное, буккальное и сублингвальное введение. Используемый здесь термин «парентеральный» включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутричерепное и внутрибрюшинное введение.

[000129] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, для лечения бактериальных инфекций (например, инфекций, вызванных *S. aureus*) соединения (т.е. соединения (I) или (II) и ванкомицин) вводят перорально, местно, интраназально, внутривенно, внутримышечно или подкожно в терапевтически эффективных количествах.

[000130] В одном из вариантов осуществления любого из описанных здесь способов одно или оба соединения вводят перорально.

[000131] В другом варианте осуществления любого из описанных здесь способов одно или оба соединения вводят парентерально, т.е. внутривенно, внутримышечно или подкожно.

[000132] В другом варианте осуществления любого из описанных здесь способов одно или оба соединения вводят местно.

[000133] В еще одном варианте осуществления любого из описанных здесь способов одно или оба соединения вводят интраназально.

[000134] В одном из вариантов осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъектом является млекопитающее. В одном варианте осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъектом является человек.

[000135] В одном из вариантов осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, способ включает введение третьего терапевтического агента. В одном из вариантов осуществления изобретения третий терапевтический агент представляет собой третий антибиотик. В одном из вариантов осуществления изобретения третий антибиотик эффективен против *Staphylococcus aureus*.

[000136] В одном из вариантов осуществления изобретения третий антибиотик выбран из аминогликозида, бета-лактама, макролида, циклического пептида, тетрациклина, фторхинолина, фторхинолона и оксазолидинона.

[000137] В одном из вариантов осуществления изобретения третий антибиотик выбран из клиндамицина, новобиоцина, ретапамулина, даптомицина, ситафлоксацина, тейкопланина, триклозана, нафтиридона, радезолида, доксорубицина, ампициллина, имипенема, дорипенема, гемцитабина, далбаванцина и азитромицина.

[000138] В одном варианте осуществления любого из вышеуказанных способов способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей аналог рифамицина и ванкомицин или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтической лекарственной формы, содержащей аналог рифамицина и ванкомицин или их фармацевтически приемлемые соли, в соответствии с настоящим раскрытием.

[000139] В одном из вариантов осуществления изобретения композицию или лекарственную форму вводят субъекту перорально, местно, интраназально, внутривенно, внутримышечно или подкожно.

[000140] В одном варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в одной лекарственной форме. Эта лекарственная форма может представлять собой твердую или жидкую лекарственную форму, содержащую оба активных агента.

[000141] В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в отдельных лекарственных формах.

[000142] Отдельные лекарственные формы могут представлять собой как твердые лекарственные формы, так и жидкие лекарственные формы, или одну жидкую и одну твердую лекарственные формы.

[000143] В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственная форма, содержащая аналог рифамицина (I) или (II), представляет собой лекарственную форму для перорального введения, а лекарственная форма, содержащая ванкомицин, представляет собой лекарственную форму для внутривенного или подкожного введения.

[000144] В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственная форма, содержащая аналог рифамицина (I) или (II), представляет собой лекарственную форму для перорального введения, а лекарственная форма, содержащая ванкомицин, представляет собой лекарственную форму для внутривенного введения.

[000145] В другом варианте осуществления изобретения обе лекарственные формы

предназначены для внутривенного или подкожного введения.

[000146] В еще одном варианте осуществления изобретения обе лекарственные формы предназначены для перорального введения.

[000147] Отдельные лекарственные формы могут вводиться одновременно. В некоторых вариантах осуществления изобретения отдельные лекарственные формы могут вводиться одновременно в один и тот же день, или с интервалом в 30 минут, или с интервалом в 1 час.

[000148] Отдельные лекарственные формы могут вводиться в разное время. Когда отдельные лекарственные формы вводят в разное время, они могут вводиться в один и тот же день или в разные дни, например, в последовательные дни или непоследовательные дни. В некоторых вариантах осуществления изобретения отдельные лекарственные формы могут вводиться в разное время в один и тот же день. В некоторых вариантах осуществления изобретения отдельные лекарственные формы могут вводиться с интервалом по меньшей мере 1 день, или с интервалом, по меньшей мере, 2 дня, или с интервалом, по меньшей мере, 3 дня, или с интервалом, по меньшей мере, 4 дня.

[000149] В одном варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в один и тот же день. В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в один и тот же день в отдельных лекарственных формах.

[000150] В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно. В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно в отдельных лекарственных формах.

[000151] В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль не вводятся в один и тот же день.

[000152] В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его

производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в последовательные дни.

[000153] В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в разные не последовательные дни.

[000154] В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день.

[000155] В другом варианте осуществления любого из вышеуказанных способов соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в день.

[000156] В некоторых аспектах любого из вышеуказанных способов пациенту вводят от приблизительно 0,000001 мг до приблизительно 10000 мг, от приблизительно 0,00001 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,005 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 125 до приблизительно 600 мг, или от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг, или приблизительно 50 мг, или приблизительно 75 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 150 мг, или приблизительно 200 мг, или приблизительно 250 мг, или приблизительно 300 мг или приблизительно 400 мг, или приблизительно 500 мг, или приблизительно 600 мг, или приблизительно 700 мг, или приблизительно 750 мг, или приблизительно 1000 мг аналога рифамицина (I) или (II), представленного в настоящем документе, в день или на дозу.

[000157] В некоторых аспектах любого из вышеуказанных способов пациенту вводят от приблизительно 0,0001 мг/кг до приблизительно 10000 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 5000 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 750 мг/кг, от приблизительно 0,125 мг/кг до приблизительно 600 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг, или от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,002 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг

до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг аналога рифамицина (I) или (II) в день или на дозу.

[000158] В некоторых аспектах любого из вышеуказанных способов пациенту вводят от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 10000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 750 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 200 мг, или приблизительно 250 мг, или приблизительно 300 мг, или приблизительно 400 мг, или приблизительно 500 мг, или приблизительно 600 мг, или приблизительно 700 мг, или приблизительно 750 мг, или приблизительно 1000 мг, или приблизительно 1500 мг, или приблизительно 2000 мг ванкомицина или его производного в день или на дозу.

[000159] В некоторых аспектах любого из вышеуказанных способов пациенту вводят от 0,0001 мг/кг до приблизительно 10000 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 5000 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 750 мг/кг, или от приблизительно 0,125 мг/кг до приблизительно 600 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг, или от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,002 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг ванкомицина или его производного в день или на дозу.

ПРИМЕРЫ

[000160] Следующие примеры иллюстрируют конкретные аспекты настоящего описания. Примеры не следует рассматривать как ограничивающие, поскольку примеры просто обеспечивают конкретное понимание и практическое применение вариантов осуществления изобретения и их различных аспектов.

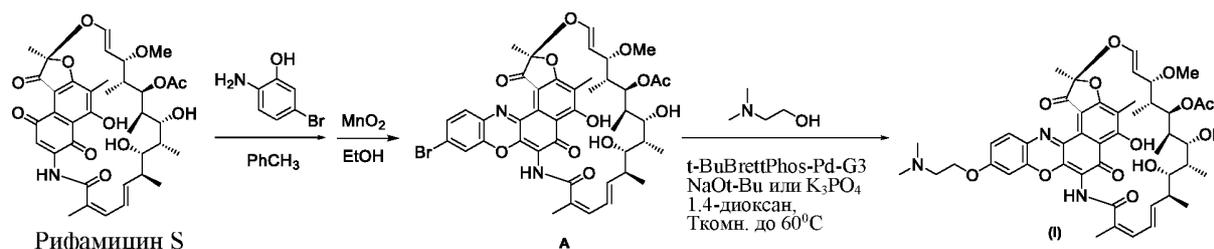
[000161] В контексте настоящего документа символы и условные обозначения,

используемые в способах и примерах, соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе, например, в Журнале Американского химического общества или Журнале биологической химии, если не указано иное.

Пример 1: Синтез аналога рифамицина (I)

[000162] Аналог рифамицина (I) синтезировали из рифамицина S, как показано на **Схеме 1** ниже и как описано далее.

Схема 1



[000163] Синтез промежуточного соединения А. К перемешиваемому в атмосфере аргона раствору рифамицина S (2,0 г, 2,87 ммоль) в 80 мл толуола при комнатной температуре добавляли 2-амино-5-бромфенол (0,54 г, 2,87 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем реакционную смесь упаривали досуха, темный остаток растворяли в 20 мл этанола и к этанольному раствору добавляли одной порцией 300 мг оксида марганца (MnO₂). Вязкую смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 15 ч. После фильтрации нерастворимых материалов с использованием целита фильтрат упаривали при пониженном давлении. Темный остаток очищали на колонке с силикагелем HP Gold RediSep 120 г с применением ISCO (системы химического окисления in situ) (градиент элюции: 5 → 95% этилацетат в гексане). Чистые фракции выпаривали и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке Промежуточное соединение А в виде темно-красного твердого вещества (1,6 г, 65%). MS (ESI, pos.): рассчитано для C₄₃H₄₇BrN₂O₁₃, 862,23; найдено 863,1 и 865,1 (M+H), 885,1 и 888,0 (M+Na). ¹H ЯМР (500 МГц; DMSO-d₆): δ 9.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 3.6, 2.9, 1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.74 (m, 1H), 6.06 - 6.05 (m, 1H), 5.84 (dt, J = 2.6, 1.4 Hz, 2H), 5.25 - 5.23 (m, 2H), 4.80 (dt, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.10 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 4H), 1.96 (s, 4H), 1.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (dq, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 0.90 (dt, J = 2.1, 1.1 Hz, 2H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 0.69 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 5H).

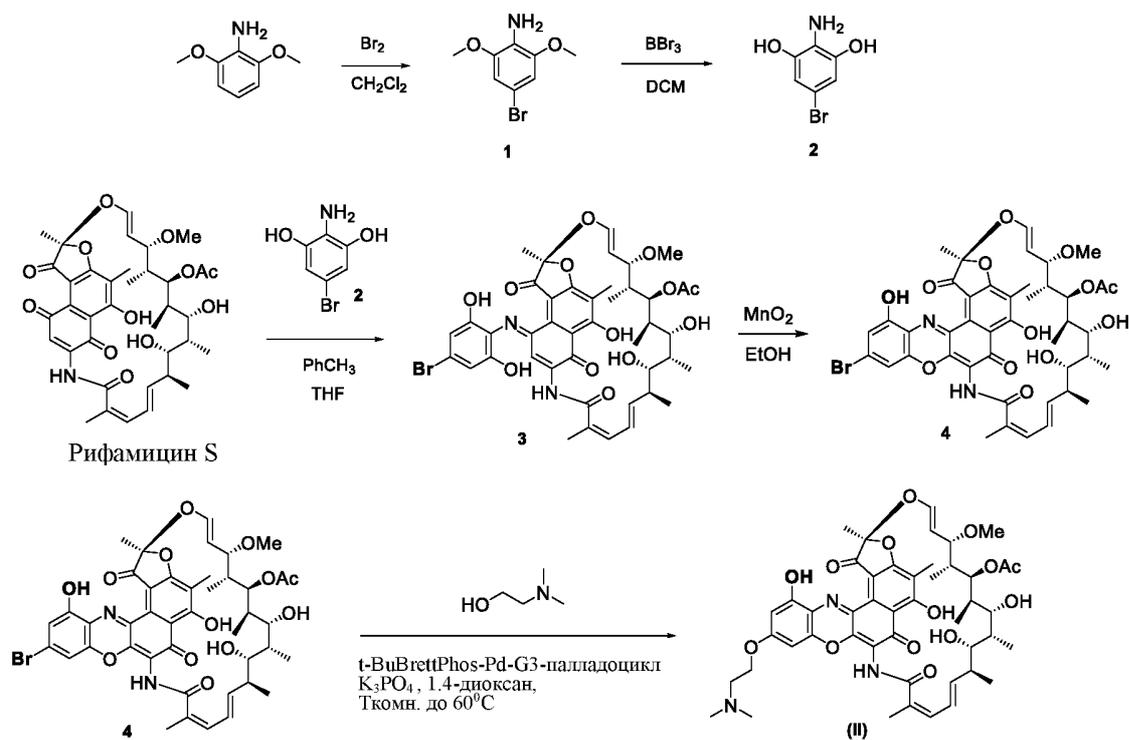
[000164] Синтез аналога рифамицина (I). Используя метод, аналогичный описанному

Buchwald SL *et al.* (*Org. Lett.* **2018**, *20*, 1580), для получения указанного в заголовке аналога рифамицина (I) использовали СО-сочетание первичных спиртов с промежуточным соединением А, катализируемое палладием. В высушенную в печи пробирку объемом 2 драм с завинчивающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой и закрытую завинчивающейся крышкой, помещали промежуточное соединение А (40 мг, 0,0463 ммоль, 1,00 экв.), 2-(диметиламино)этан-1-ол (42 мг, 0,462 ммоль, 10 экв.), tBuBrettPhos Pd G3-палладацикл (11,8 мг, 30 мол%) и NaOt-Bu (5 мг, 0,051 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную пробирку закупоривали крышкой и для вакуумирования протыкали приложенной иглой, затем снова заполняли аргоном (этот процесс повторяли дважды), после чего через шприц добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 55 ± 5 °С на масляной бане под давлением аргона в течение 15 ч, реакции давали остыть до комнатной температуры, затем фильтровали через слой целита® и промывали EtOAc. Неочищенный материал концентрировали в вакууме и очищали на 15,5 г колонке C18 Aq Gold (градиент элюции: 10–95% MeCN в воде, с добавлением 0,05% уксусной кислоты в обе жидкости). Фракции продукта объединяли, замораживали на сухом льду и лиофилизировали, получая указанный в заголовке аналог рифамицина (I) в виде темно-красного твердого вещества (12,5 мг, 32%). MS: рассчитано для C₄₇H₅₇N₃O₁₃, 871,39; найдено 872,3 (M+H), 870,2 (MH). ¹H ЯМР (300 МГц; ДМСО-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23—7.16 (m, 2H), 6.83 (dt, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 2.3, 1.5 Hz, 2H), 5.24 (dt, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.83—4.75 (m, 1H), 4.24 (d, J = 29.9 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 0.5 Hz, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.78 (t, J = 0.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.22 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.68 (s, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.69 (t, J = 1.2 Hz, 3H).

Пример 2: Синтез аналога рифамицина (II)

[000165] Аналог рифамицина (II) получали, как показано на **Схеме 2** ниже и описано далее.

Схема 2



[000166] *Синтез Соединения 1.* К перемешиваемому раствору 2,6-диметоксианилина (9,0 г, 58,7 ммоль, 1,0 экв.) в 350 мл безводного DCM при 4 °С в течение 30 мин по каплям добавляли раствор Br₂ в 50 мл безводного DCM. Еще 200 мл добавляли к суспензии для получения полугомогенного раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Темно-коричневую смесь охлаждали до 4 °С и подщелачивали добавлением 1,0 М раствора NaOH (около 100 мл) до pH = 10-11. Смесь разбавляли 200 мл DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (общий объем 200 мл). Объединенные слои DCM промывали водой, солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования в вакууме получали неочищенный продукт в виде слегка красноватого осадка. Остаток растворяли в DCM (8 мл), наносили на колонку с силикагелем HP Gold RediSep 220 г и очищали с применением системы ISCO (градиент элюции: 5-95% этилацетата в гексане), чистые фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме. Осадок растирали с DCM и гексаном и фильтровали. Грязновато-белый осадок сушили в вакууме, получая указанное в заголовке Соединение 1 в виде грязновато-белого твердого вещества (9,4 г, 70%). MS (ESI, поз.): рассчитано для C₈H₁₀BrNO₂, 230,99; найдено 231,9 и 234,0 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц; CDCl₃) δ 6.66 (s, 2H), 3.84 (s, 6H).

[000167] *Синтез Соединения 2.* Соединение 1 (2,2 г, 9,47 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 10 мл безводного DCM и в течение 10 мин при 4 °С добавляли по каплям раствор BBr₃ (10 мл, 1,0

М раствор в DCM). Реакция была экзотермической и приводила к образованию осадка. Добавляли дополнительное количество VBr_3 (9 мл, 94,7 ммоль, 10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Красноватую суспензию проверяли методом LC/MS для подтверждения желаемого продукта. Реакционную смесь переносили в колбу емкостью 250 мл и охлаждали до 4 °С. Смесь осторожно гасили водой, и затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до получения $\text{pH} = 7-8$. Смесь экстрагировали DCM, и охлаждали водный слой до 4 °С с получением темно-коричневого осадка. Смесь фильтровали, коричневый осадок растворяли в 10 мл метанола и сушили над Na_2SO_4 с получением желаемого продукта **2** (1,9 г, 100%). MS (ESI, pos.): рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}_2$, 202,96; найдено 204,0 и 206,1 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц; CD_3OD) δ 6.45 (s, 2H), 4.87 (s, 2H).

[000168] *Синтез Соединения 4*. К перемешиваемому раствору соединения **2** (0,146 г, 0,72 ммоль) в смеси толуола (20 мл) и THF (20 мл) при комнатной температуре добавляли рифамицин S (0,5 г, 0,72 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре с получением желаемого продукта **3**. Растворители удаляли в вакууме, темный остаток растворяли в 10 мл этанола, а затем добавляли 100 мг диоксида марганца (MnO_2). Вязкую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После фильтрации нерастворимых материалов с использованием целита фильтрат упаривали в вакууме. Темный остаток очищали на колонке с силикагелем HP Gold RediSep 120 г с применением системы ISCO (градиент элюции: 5-95% этилацетата в гексане). Чистые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение **4** в виде темно-красного твердого вещества (270 мг, 43%). MS (ESI, pos.): рассчитано для $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{BrN}_2\text{O}_{13}$, 878,23; найдено 879,2 и 880,2 (M+H), 878,1 и 879,1 (M-1). ^1H ЯМР (500 МГц; DMSO-d_6) δ 10.22 (br. s., 1H), 9.52 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.04 (br. s., 1H), 5.83 (br. s., 2H), 5.21 (d, $J = 6.35$ Hz, 2H), 4.89 (t, $J = 10.50$ Hz, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 2H), 3.02 (br. s., 4H), 2.80 (t, $J = 8.55$ Hz, 1H), 2.21 (br. s., 3H), 2.08 (br. s., 1H), 1.96 (s, 4H), 1.99 (s, 4H), 1.78 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 3H), 1.60 (br. s., 1H), 1.47 (br. s., 1H), 0.84 (d, $J = 6.84$ Hz, 6H), 0.69 (br. s., 6H).

[000169] *Синтез аналога рифамицина (II)*. В высушенный в печи флакон с завинчивающейся крышкой емкостью 8 мл, снабженный магнитной мешалкой, помещали соединение **4** (60 мг, 0,069 ммоль, 1,00 экв.), 2-(диметиламино)этан-1-ол (61 мг, 0,69 ммоль, 10 экв.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-палладацикл (31 мг, 0,0345 ммоль, 0,5 экв.) и K_3PO_4 (30 мг, 0,141 ммоль, 2,0 экв.). Реакционный флакон закрывали резиновой крышкой. Для вакуумирования

крышку прокалывали прилагаемой иглой, и заполняли аргоном (этот процесс повторяли дважды) с последующим добавлением 1,4-диоксана (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60 °С под давлением аргона в течение 15 часов, давали реакции остыть до комнатной температуры, фильтровали через слой целита (Celite®) и промывали MeOH. Неочищенный материал концентрировали в вакууме и очищали на 50 г колонке C18 Aq (градиент элюции: 10-95% MeCN в воде, с добавлением 0,05% уксусной кислоты в обе жидкости). Фракции продукта объединяли и лиофилизировали, получая указанный в заголовке аналог рифамицина (II) в виде темно-красного твердого вещества (21 мг, 35%). МС (ESI, pos.): рассчитано для C₄₇H₅₇N₃O₁₄, 887,38; найдено 888,3 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц; DMSO-d₆) δ 10.12 (br. s., 1H), 9.39 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.03 (br. s., 1H), 5.77 (d, J = 15.14 Hz, 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.83 - 4.90 (m, 1H), 4.15 - 4.30 (m, 2H), 4.08 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 3.03 (br. s., 3H), 2.87 (br. s., 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.19 (br. s., 3H), 1.93 - 2.11 (m, 7H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 3H), 1.53 - 1.65 (m, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.32 - 1.45 (m, 1H), 0.76 - 0.94 (m, 6H), 0.68 (br. s., 5H).

Пример 3: Мышиная модель распространенной диссеминированной инфекции *S. aureus* IV

[000170] Для оценки эффективности аналогов рифамицина (I) и (II), согласно данному раскрытию, в комбинированной терапии с ванкомицином *in vivo* использовали 4-дневную модель внутривенной диссеминированной инфекции. Штамм NRS384 *S. aureus* MSRA или N315, когда указано, выращивали в течение ночи в триптиказо-соевом бульоне (TSB) и субкультивировали до среднелогарифмической фазы. Затем бактерии дважды промывали PBS и ресуспендировали в PBS в концентрации 1,5x10⁸ КОЕ/мл NRS384 или 6,0x10⁸ КОЕ/мл N315. Далее шестинедельных мышей Balb/c инфицировали внутривенно через хвостовую вену 100 мкл бактериальной суспензии для получения итоговой инфекционной дозы 1,5x10⁷ КОЕ/мышь NRS384 или 6,0x10⁷ КОЕ/мышь N315. В течение одного-трех дней после заражения указанным мышам подкожно вводили ванкомицин в дозе 110 мг/кг два раза в день, когда указано. Аналоги рифамицина (I) или (II) вводили подкожно в указанной дозе через два дня после заражения. На протяжении всего заражения мониторили потерю веса у мышей и оценивали физическое состояние в баллах. Через четыре дня после заражения мышей подвергали эвтаназии и количественно определяли нагрузку на почки, вызванную *S. aureus*, путем гомогенизации тканей с последующим подсчетом колониеобразующих единиц посредством серийного разведения в PBS и посева на чашки с триптиказо-соевым агаром.

Точки данных представляют собой нагрузку на почки у отдельных протестированных мышей.

Пример 3А: Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом NRS384 *S. aureus*, у мышей, получавших рифампицин в комбинации с ванкомицином

[000171] В этом эксперименте мышам, инфицированным штаммом NRS384 *S. aureus* MSRA, вводили только ванкомицин (контроль), ванкомицин в комбинации с рифампицином в дозе от 0,002 до 25 мг/кг и коммерчески доступный аналог рифамицина в качестве контроля.

[000172] Как показано на **Фигуре 1** и в **Таблице 1**, внутривенное заражение штаммом NRS384 *S. aureus* MSRA приводит к высокой бактериальной нагрузке в почках. Лечение только ванкомицином приводит лишь к снижению почечной нагрузки, вызванной *S. aureus*, примерно на 2–3 логарифма. Комбинированное лечение рифампицином и ванкомицином дополнительно снижает нагрузку на почки при более высоких дозах рифампицина, как показано ниже.

Таблица 1

Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом NRS384 *S. aureus*, у мышей, получавших рифампицин в комбинации с ванкомицином

Лечение	Доза (мг/кг)	Введение ванкомицина	Медиана КОЕ/две почки	Среднеквадратичное отклонение
Неинфицированный контроль		-	2.50E+02	0.00E+00
Инфицированный контроль		-	4.25E+08	1.25E+08
Ванкомицин Контроль	110 мг/кг два раза в день	+	1.30E+06	1.43E+06
Рифампицин	25	+	2.50E+02	0.00E+00
	0,25	+	2.50E+02	8.94E+05
	0,05	+	2.75E+06	3.10E+06
	0,01	+	3.00E+06	1.95E+06
	0,002	+	3.38E+06	2.46E+06

Нет смертности в исследовании

Предел обнаружения = 250

[000173] Рифампицин в дозах 25 и 0,25 мг/кг был эффективен в комбинации с ванкомицином, но при более низких дозах эффективность снижалась.

Пример 3В: Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом NRS384 *S. aureus* у мышей, получавших аналоги рифамицина (I) или (II) в комбинации с ванкомицином

[000174] В этом эксперименте мышам, инфицированным штаммом NRS384 *S. aureus* MSRA, вводили только ванкомицин (контроль) или ванкомицин в комбинации с 0,01–0,25 мг/кг аналога рифамицина (I) или 0,01–0,25 мг/кг аналога рифамицина (II).

[000175] Как показано на **Фигуре 2** и в **Таблице 2**, внутривенное заражение штаммом *S. aureus* MRSA NRS384 приводит к высокой бактериальной нагрузке в почках. Лечение только ванкомицином приводило лишь к снижению нагрузки на почки, вызванному *S. aureus*, примерно на 2–3 логарифма. Комбинированное лечение аналогами рифамицина (I) и (II) с ванкомицином еще больше снижало нагрузку на почки.

Таблица 2

Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом NRS384 *S. aureus*, у мышей, получавших аналоги рифамицина (I) и (II) в комбинации с ванкомицином

Лечение	Доза (мг/кг)	Введение ванкомицина	Медиана КОЕ/две почки	Среднеквадратичное отклонение
Неинфицированный контроль		-	2.50E+02	0.00E+00
Инфицированный контроль		-	8.88E+08	5.14E+08
Ванкомицин Контроль	110 мг/кг два раза в день	+	3.50E+06	2.55E+06
Аналог рифамицина (II)	0,25	+	3.38E+05	2.51E+05
	0,05	+	2.50E+02	2.24E+02
	0,01	+	2.50E+02	1.33E+05
Аналог рифамицина (I)	0,25	+	2.50E+02	0.00E+00
	0,05	+	5.75E+03	3.86E+05
	0,01	+	5.88E+04	2.05E+04

Нет смертности в исследовании

Предел обнаружения = 250

[000176] Аналоги рифамицина (I) и (II) в комбинации с ванкомицином эффективны для снижения нагрузки на почки, вызванной *S. aureus*, при более низких дозах, чем рифампицин в комбинации с ванкомицином (**Пример 3А**). Например, аналог рифамицина (II) снижал нагрузку на почки, вызванную *S. aureus*, до уровня ниже предела обнаружения даже при самой низкой испытанной дозе 0,01 мг/кг.

Пример 3С: Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом NRS384 *S. aureus*, у мышей, получавших рифампицин или аналог рифамицина (II) в комбинации с ванкомицином или без него

[000177] В этом эксперименте мышам, инфицированным штаммом NRS384 *S. aureus* MRSA, вводили 25 мг/кг рифампицина (контроль) или 0,002–0,25 мг/кг аналога рифамицина (II) отдельно или в комбинации с ванкомицином, с использованием ванкомицина отдельно в качестве контроля.

[000178] Как показано на **Фигуре 3** и в **Таблице 3**, внутривенное заражение штаммом NRS384 *S. aureus* MRSA приводит к высокой бактериальной нагрузке в почках. Лечение только ванкомицином приводило лишь к снижению нагрузки на почки, вызванному *S. aureus*, примерно на 2-3 log. Рифампицин в дозе 25 мг/кг в комбинации с ванкомицином снижал нагрузку на почки, но в качестве монотерапии был неэффективен. Аналог рифамицина (II) при применении в качестве монотерапии в дозе 0,25 мг/кг снижал нагрузку на почки, вызванную *S. aureus*, примерно на 3 log.

Таблица 3

Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом NRS384 *S. aureus*, у мышей, получавших рифампицин или аналог рифамицина (II) в комбинации с ванкомицином или без него

Лечение	Доза (мг/кг)	Введение ванкомицина	Медиана КОЕ/две почки	Среднеквадратичное отклонение
Неинфицированный контроль		-	2.50E+02	0.00E+00
Инфицированный контроль		-	3.88E+07	1.10E+08
Рифампицин	25*	-	7.07E+08	3.83E+08
Аналог рифамицина (II)	0,25	-	2.13E+04	1.50E+05
	0,05*	-	1.52E+08	4.91E+07

	0,01	-	5.13E+06	4.13E+08
	0,002	-	2.75E+07	1.27E+08
Ванкомицин Контроль	110 мг/кг два раза в день	+	1.13E+06	7.88E+05
Рифампицин	25	+	2.50E+02	0.00E+00
Аналог рифамицина (II)	0,25	+	3.75E+02	1.96E+05
	0,05	+	2.50E+02	1.68E+02
	0,01	+	2.50E+02	5.59E+01
	0,002	+	2.50E+02	2.34E+05

*Смертность у 1/5
мышей.

Предел обнаружения = 250

[000179] Как показано в **Таблице 3** и на **Фигуре 3**, аналог рифамицина (II) обладает высокой эффективностью в низких дозах, включая дозы 0,05 и 0,002 мг/кг, снижая бактериальную нагрузку до уровня ниже предела обнаружения при применении в комбинации с ванкомицином. Аналог рифамицина (II) в комбинации с ванкомицином более эффективен в снижении бактериальной нагрузки, чем монотерапия, т. е. монотерапия аналогом рифамицина (II) или только ванкомицином.

[000180] Как показано в **Таблице 3** и на **Фигуре 3**, эффективность аналога рифамицина (II) повышается при его применении в комбинации с ванкомицином. Эффективность ванкомицина повышается при его применении в комбинации с аналогом рифамицина (II).

Пример 3D: Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом NRS384 *S. aureus*, у мышей, получавших рифампицин или аналоги рифамицина (I) или (II) в комбинации с ванкомицином

[000181] В этом эксперименте мышам, инфицированным штаммом N315 *S. aureus* MSRA, вводили 25 мг/кг рифампицина (контроль), 0,01–0,75 мг/кг аналога рифамицина (I) или 0,002–0,25 мг/кг аналога рифамицина (II) в комбинации с ванкомицином и только ванкомицин в качестве контроля.

[000182] Как показано на **Фигуре 4** и в **Таблице 4**, внутривенное заражение штаммом N315 MRSA *S. aureus* приводит к высокой бактериальной нагрузке в почках. Лечение только ванкомицином привело к снижению нагрузки на почки, вызванной *S. aureus*, примерно на 4

log. Лечение рифампицином в дозе 25 мг/кг, аналогом рифамицина (I) в дозе 0,01–0,75 мг/кг или аналогом рифамицина (II) в дозе 0,002–0,25 мг/кг в комбинации с ванкомицином еще больше снижало нагрузку на почки до уровня, близкого к пределу обнаружения для эксперимента.

Таблица 4

Медианная нагрузка на почки, вызванная штаммом N315 *S. aureus* у мышей, получавших рифампицин или аналоги рифамицина (I) или (II) в комбинации с ванкомицином

Лечение	Доза (мг/кг)	Введение ванкомицина	Медиана КОЕ/две почки	Среднеквадратичное отклонение
Неинфицированный контроль		-	250	не определяли
Инфицированный контроль		-	7.50E+07	1.15E+08
Ванкомицин Контроль	110 мг/кг два раза в день	+	3.88E+04	1.71E+05
Рифампицин	25	+	2.50E+02	0.00E+00
Аналог рифамицина (II)	0,25	+	2.50E+02	1.12E+02
	0,05	+	6.25E+02	2.27E+04
	0,01	+	2.50E+02	1.34E+05
	0,002	+	2.50E+02	1.68E+05
Аналог рифамицина (I)	0,75	+	2.50E+02	5.59E+01
	0,25	+	2.50E+02	1.68E+02
	0,05	+	2.50E+02	1.12E+02
	0,01	+	2.50E+02	2.80E+02

Нет смертности в исследовании

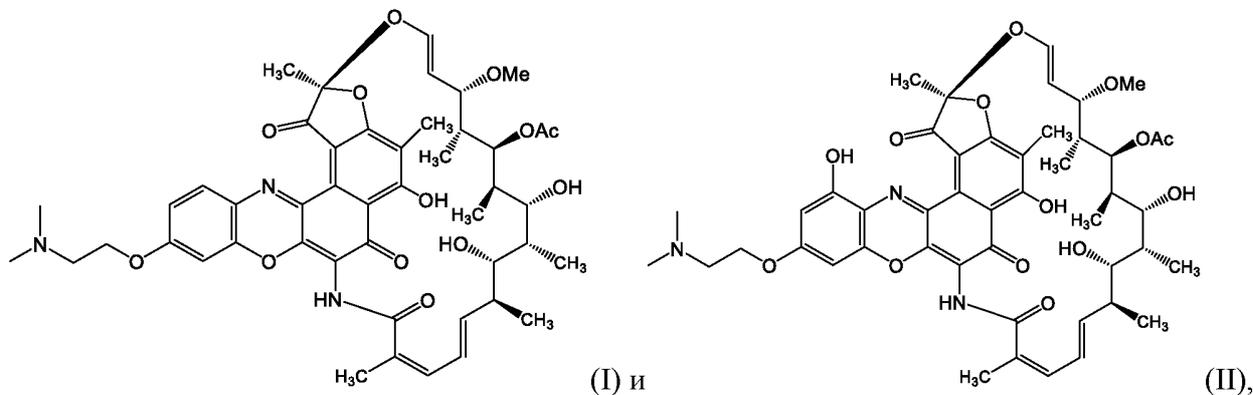
Предел обнаружения = 250

[000183] Аналог рифамицина (I) в дозе 0,01 мг/кг был эффективен в комбинации с ванкомицином для снижения бактериальной нагрузки до уровня ниже предела обнаружения. Аналог рифамицина (II) в дозе 0,002 мг/кг был эффективен в сочетании с ванкомицином для снижения бактериальной нагрузки до уровня ниже предела обнаружения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Способ предотвращения или ингибирования роста бактерий, включающий введение эффективного количества:

а) соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение а) представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение а) представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что бактерия представляет собой грамположительную бактерию.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что бактерия представляет собой бактерию, устойчивую к пенициллину или бактерию, устойчивую к метициллину.

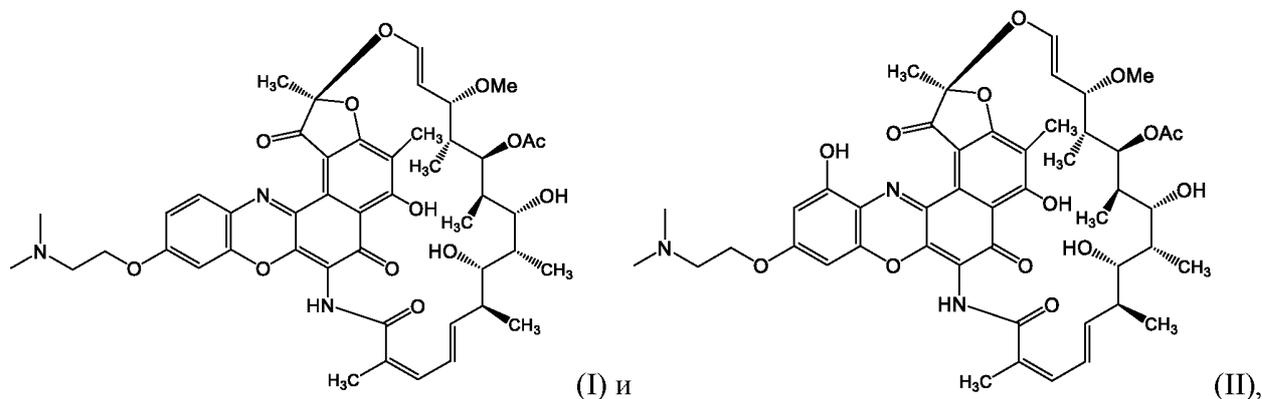
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что бактерия представляет собой *Staphylococcus aureus*.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что бактерия выбрана из метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA).

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что бактерия представляет собой метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA).

9. Способ лечения бактериальной инфекции у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества:

а) соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что соединение а) представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что соединение а) представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Способ по любому из пп.9-11, отличающийся тем, что бактериальная инфекция вызвана грамположительной бактерией.

13. Способ по любому из пп.9-12, отличающийся тем, что бактериальная инфекция вызвана бактерией, устойчивой к пенициллину, или бактерией, устойчивой к метициллину.

14. Способ по любому из пп.9-13, отличающийся тем, что бактериальная инфекция вызвана *Staphylococcus aureus*.

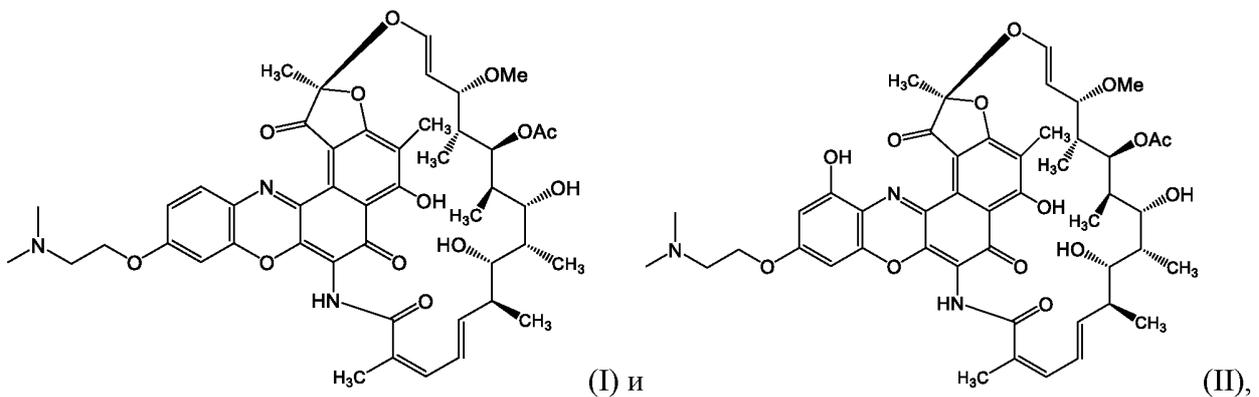
15. Способ по любому из пп.9-14, отличающийся тем, что бактериальная инфекция вызвана бактерией, выбранной из метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA).

16. Способ по любому из пп.9-15, отличающийся тем, что бактериальная инфекция вызвана метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

17. Способ по любому из пп.9-16, отличающийся тем, что бактериальная инфекция выбрана из воспаления подкожной клетчатки, бактериемии, дермонекроза, инфекции век, инфекции глаз, неонатального конъюнктивита, остеомиелита, импетиго, фурункулов, синдрома ошпаренной кожи, пищевого отравления, пневмонии, хирургической инфекции, инфекции мочевыводящих путей, ожоговой инфекции, менингита, эндокардита, септицемии, синдрома токсического шока, септического артрита, мастита, инфекции, связанной с протезированным суставом, инфекции, связанной с катетером, и инфекции, связанной с имплантатом.

18. Способ предотвращения или лечения заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества

а) соединения, выбранного из



или их фармацевтически приемлемых солей, и

б) ванкомицина или его производного, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание выбрано из воспаления подкожной клетчатки, бактериемии, дермонекроза, инфекции век, инфекции глаз, неонатального конъюнктивита, остеомиелита,

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, подкожно или внутривенно.

22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, подкожно или внутривенно.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одной лекарственной форме.

24. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отдельных лекарственных формах.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в один и тот же день.

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно.

27. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль не вводят в один и тот же день.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в последовательные дни.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли и ванкомицин или его производное или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разные, непоследовательные дни.

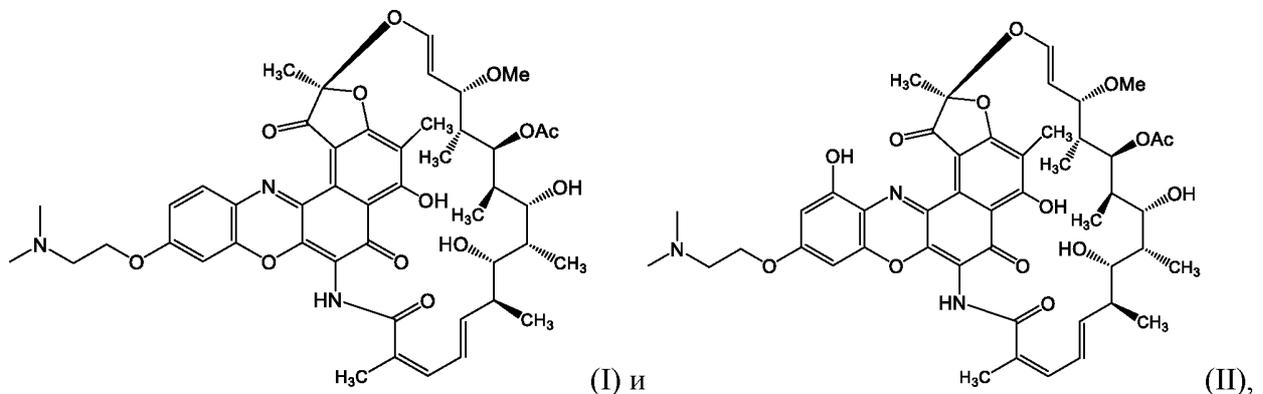
30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день.

31. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что соединение (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в день.

32. Способ по любому из пп. 9-31, отличающийся тем, что субъектом является человек.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая

а) соединение, выбранное из



или их фармацевтически приемлемых солей,

б) ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль, и

в) фармацевтически приемлемый носитель.

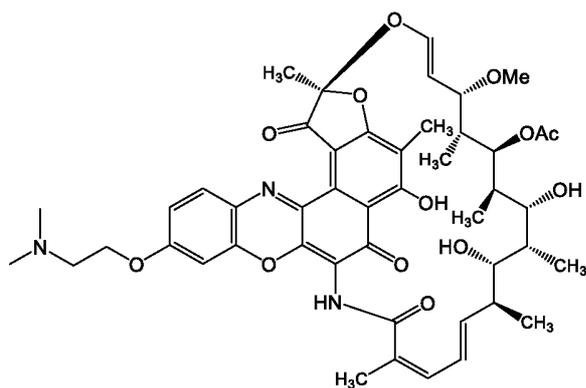
34. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 5000 мг ванкомицина или его производного.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 5000 мг соединения (I) или (II).

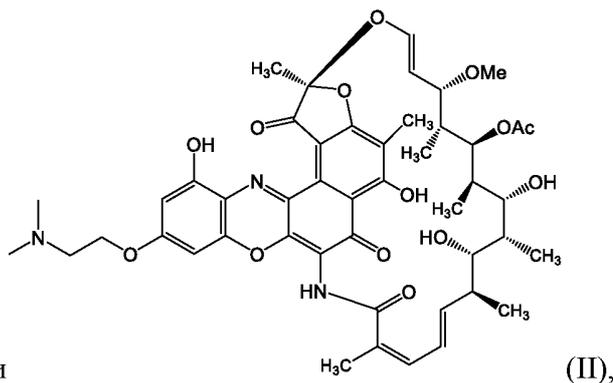
36. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг соединения (I) или (II).

37. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая

а) соединение, выбранное из



(I) и



(II),

или их фармацевтически приемлемых солей,

б) ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль, и

в) фармацевтически приемлемый носитель.

38. Фармацевтическая лекарственная форма по п.37, которая представляет собой лекарственную форму для перорального введения или лекарственную форму для инъекций.

39. Фармацевтическая лекарственная форма по п.37, содержащая от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 5000 мг ванкомицина или его производного.

40. Фармацевтическая лекарственная форма по п.37, содержащая от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 5000 мг соединения (I) или (II).

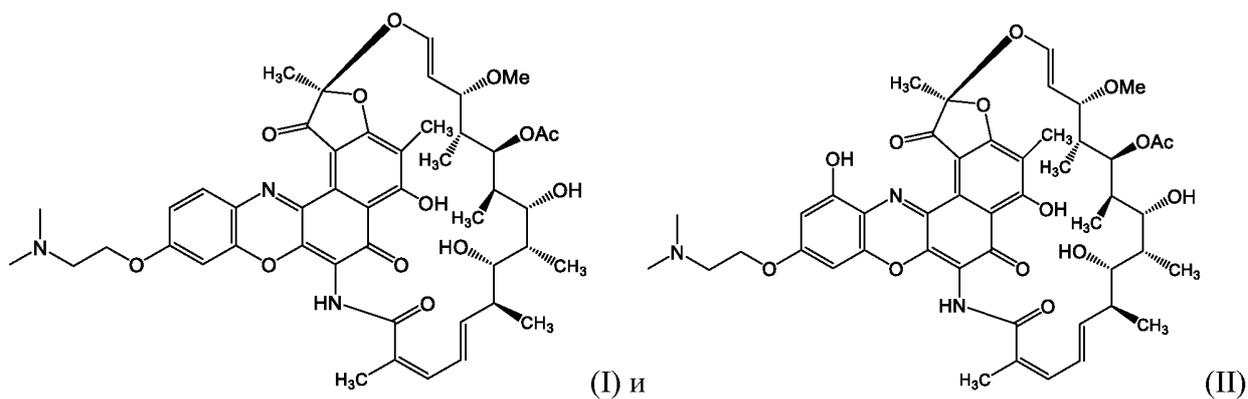
41. Фармацевтическая лекарственная форма по п.37, содержащая от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг соединения (I) или (II).

42. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.37-41, предназначенная для однократного введения.

43. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп.37-41, предназначенная для многократного введения.

44. Набор, включающий

а) первый контейнер, содержащий соединение, выбранное из



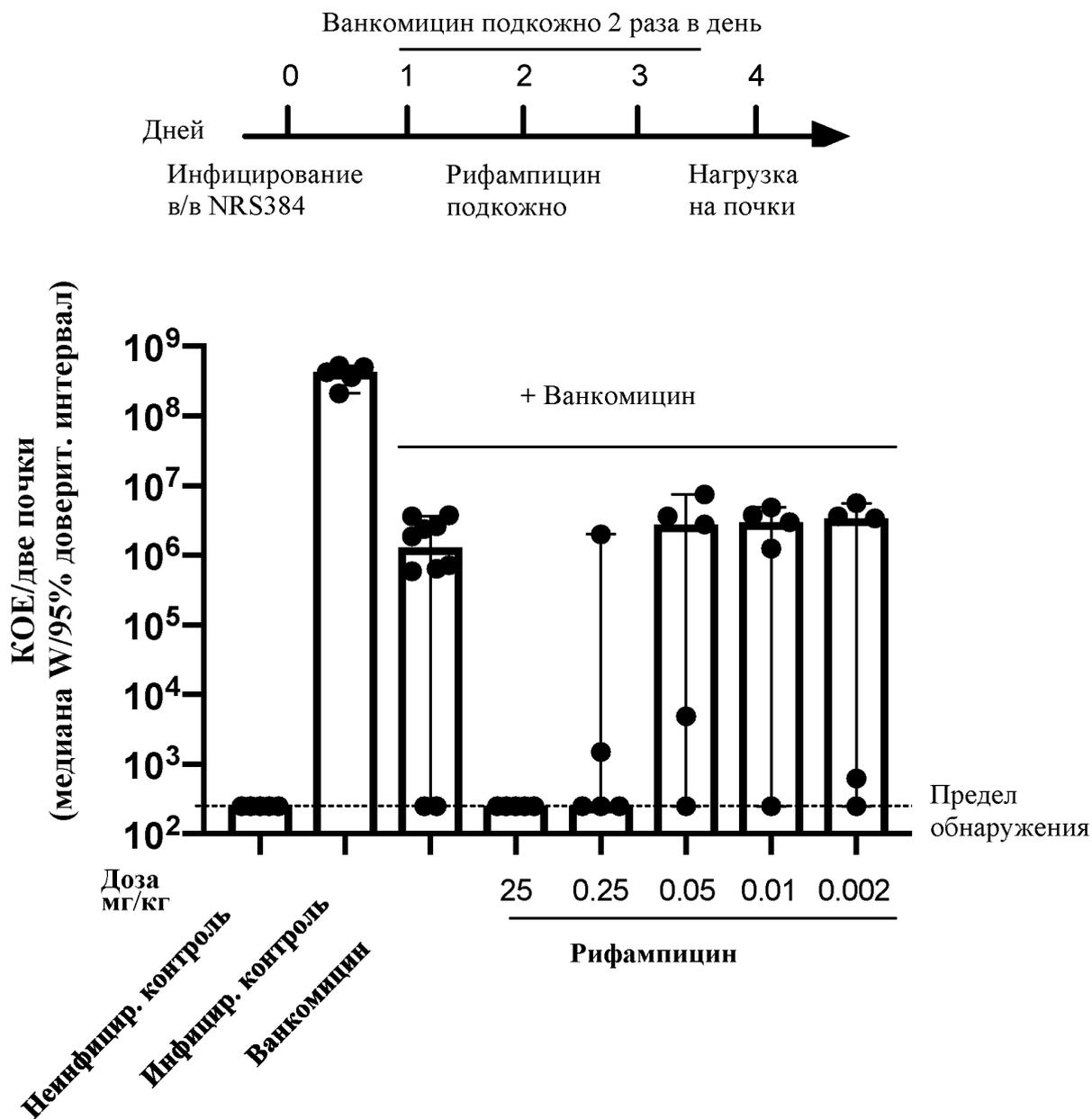
или их фармацевтически приемлемых солей,

б) второй контейнер, содержащий ванкомицин или его производное, или его фармацевтически приемлемую соль, и

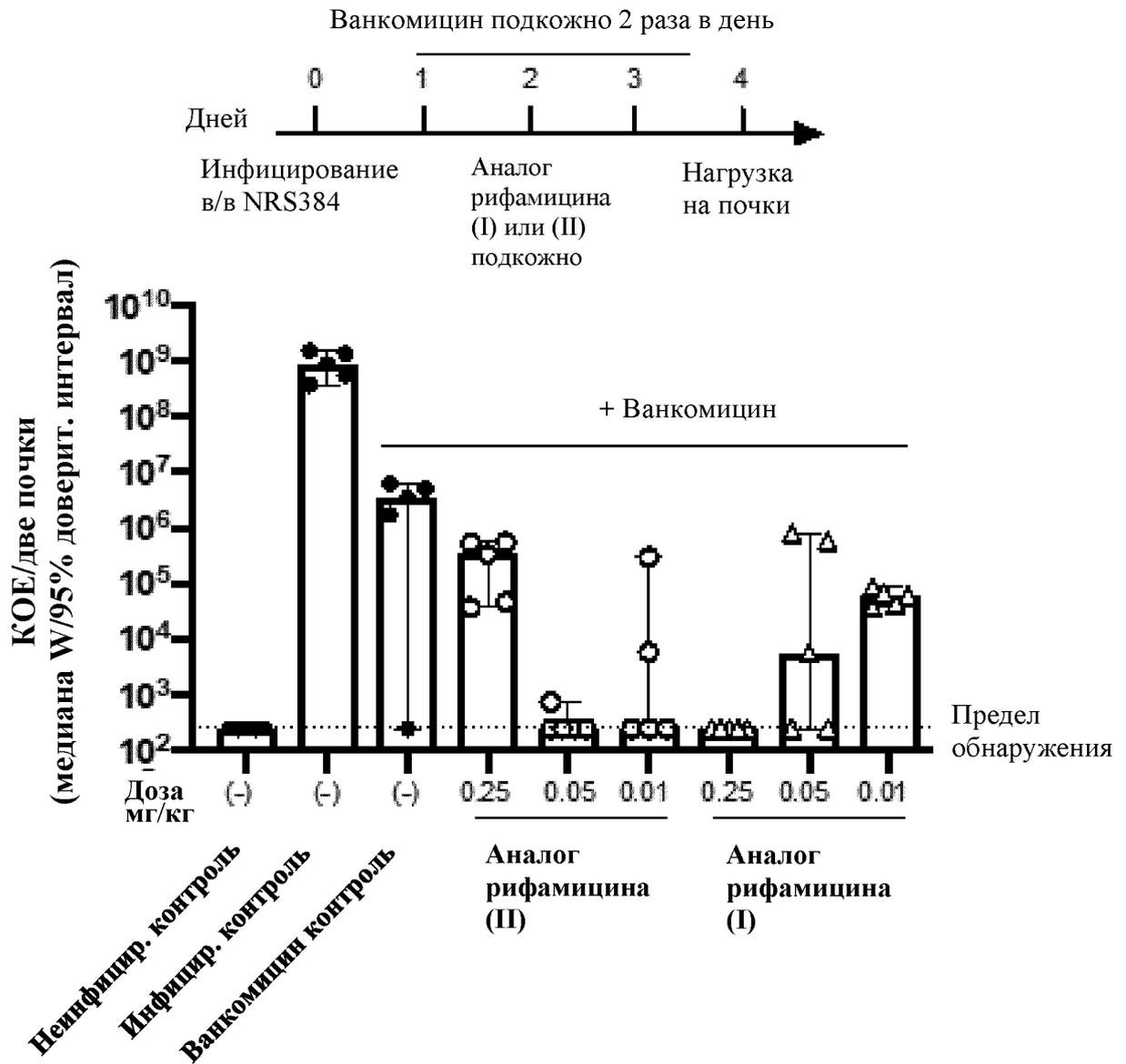
в) инструкции по введению соединения (I) или (II) и ванкомицина или его производного.

45. Набор по п.44, отличающийся тем, что первый контейнер содержит соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

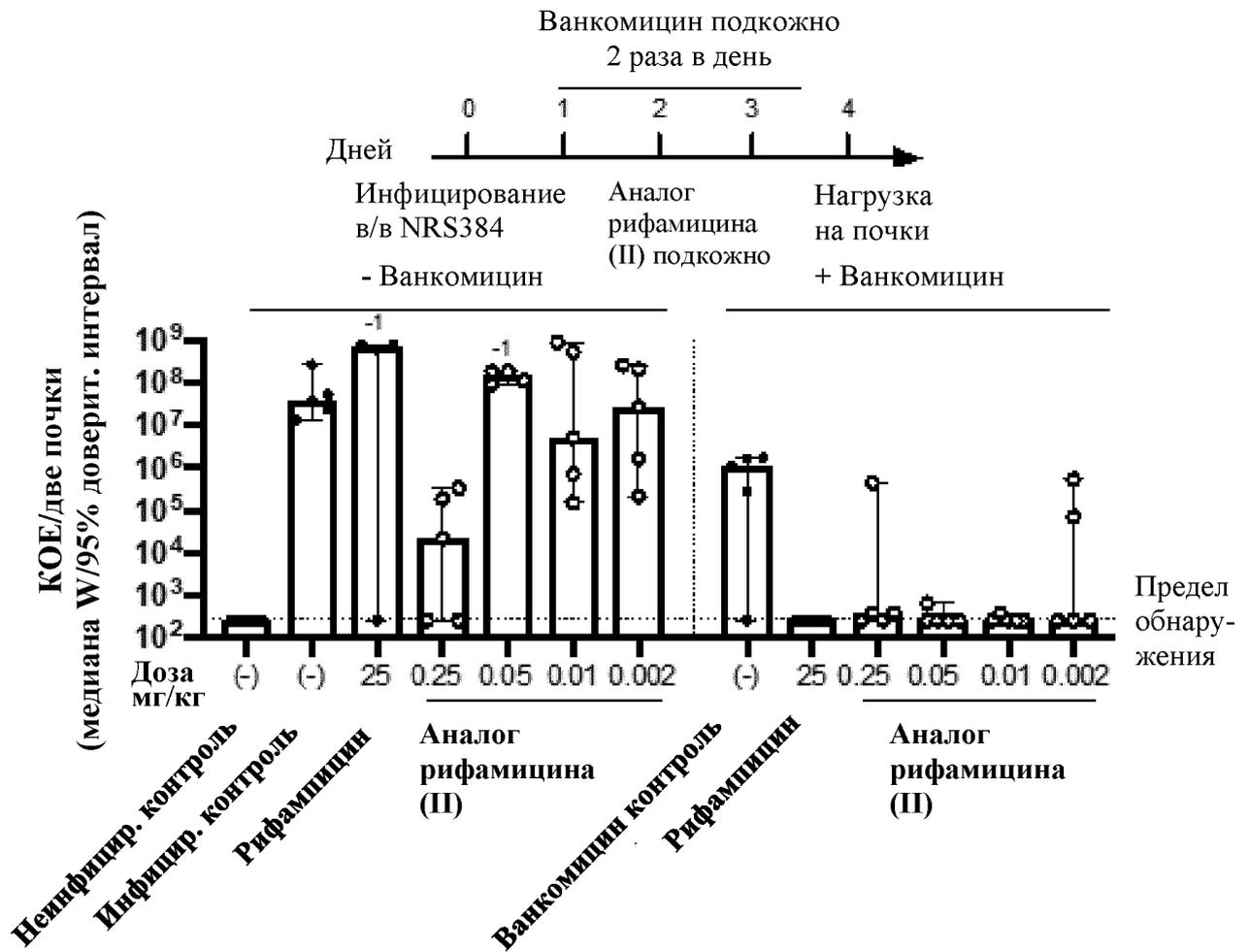
46. Набор по п. 44, отличающийся тем, что первый контейнер содержит соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.



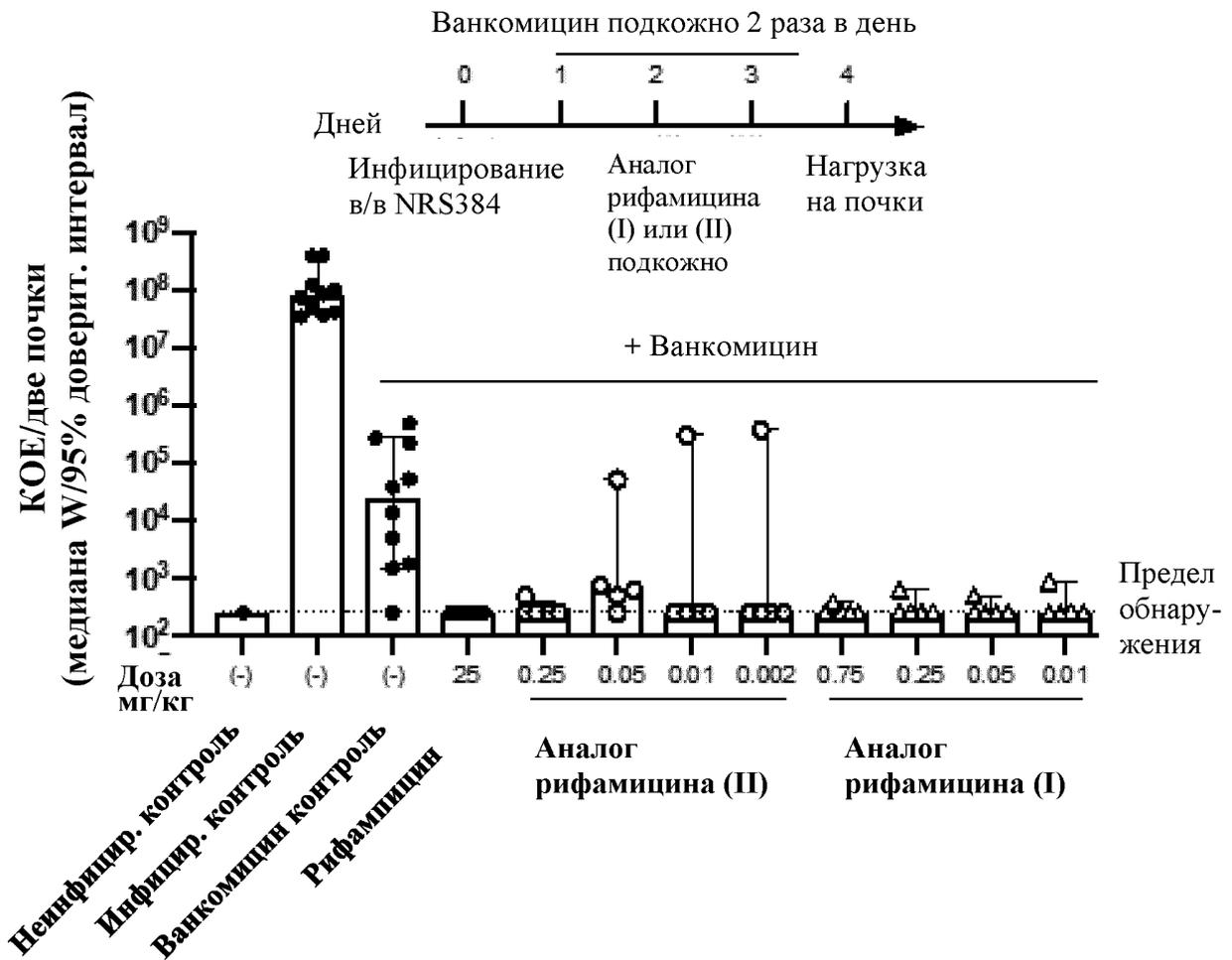
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4