

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392779 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.08(22) Дата подачи заявки
2022.04.13(51) Int. Cl. C07F 5/02 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ БОРНОЙ КИСЛОТЫ, ДЕЙСТВУЮЩЕЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА β-ЛАКТАМАЗ

(31) 202110392189.3; 202110866339.X;
202210201742.5

(32) 2021.04.13; 2021.07.29; 2022.03.03

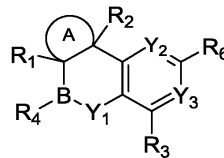
(33) CN

(86) PCT/CN2022/086545

(87) WO 2022/218328 2022.10.20

(71) Заявитель:
ТОЦЗЕ БИОТЕК (ШАНХАЙ) КО.,
ЛТД. (CN)(72) Изобретатель:
Лю Хаомяо, Гун Хунлун, Ли Вэньмин,
Юй Цзянь, Чжу Вэй, Цзоу Хао, Ли
Чжэнтао (CN)(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Производное борной кислоты в качестве ингибитора β-лактамаз, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер и ротамер или таутомер либо дейтерированное соединение этого производного и этой соли. Такое производное борной кислоты можно использовать для лечения бактериальных инфекций.



A1

202392779

202392779

A1

ПРОИЗВОДНОЕ БОРНОЙ КИСЛОТЫ, ДЕЙСТВУЮЩЕЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА β -ЛАКТАМАЗ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и, в частности, относится к производному борной кислоты в качестве ингибитора β -лактамаз.

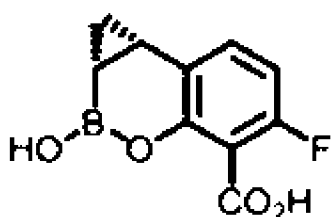
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 β -Лактамные антибиотики представляют собой антибактериальные агенты самого широкого клинического применения и с наилучшим противоинфекционным действием. Самыми важными доступными в настоящее время антибиотиками являются несколько классов соединений, содержащих β -лактамное кольцо, в том числе пенициллины, пенымы, карбапенемы, цефалоспорины, монобактамы и сульбактамы. Эти β -лактамные антибиотики ингибируют биосинтез клеточной
15 стенки посредством связывания с белками, называемыми пенициллин-связывающими белками (PBP), которые необходимы для синтеза пептидогликана, основного компонента клеточной стенки грамотрицательных и грамположительных бактерий.

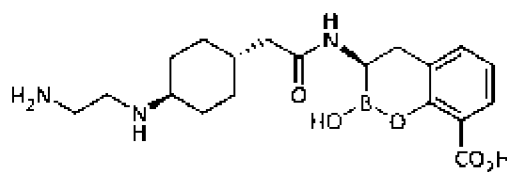
20 β -Лактамные антибиотики по-прежнему остаются очень важными средствами во всем мире; однако, у различных инфекционных патогенов выработалась резистентность к β -лактамным антибиотикам, что приводит к снижению эффективности в борьбе против бактериальных инфекций. Наиболее значимый механизм резистентности заключается в продуцировании β -лактамаз класса А, класса С и класса D, содержащих остатки серина в активном центре. Эти
25 ферменты катализируют расщепление β -лактамных антибиотиков, что приводит к утрате антибактериальной активности. β -Лактамазы класса А обладают субстратной специфичностью в основном в отношении пенициллинов. β -Лактамазы класса С обладают субстратной специфичностью в основном в отношении цефалоспоринов. В качестве имеющихся в продаже ингибиторов β -лактамаз
30 известны clavulanовая кислота, сульбактам и тазобактам. Эти ингибиторы эффективны в основном против бактерий, продуцирующих β -лактамазы класса А, и используются в комбинации с антибактериальными агентами на основе пенициллина. Однако, на сегодняшний день известно о более чем 250 классах β -
35 лактамаз. Наряду с расширением класса С β -лактамаз и β -лактамаз расширенного спектра (ESBL), отнесенных к классам А и D, проблемой также считаются обладающие лекарственной устойчивостью бактерии, которые продуцируют

карбапенемазу-2 из *Klebsiella pneumoniae* (KPC-2) класса A, участвующую в расщеплении даже карбапенемов, представляющих собой антибактериальные агенты “последней надежды” на основе β -лактама.

В последние годы в центре внимания разработчиков находятся новые ингибиторы β -лактамаз, такие как QPX-7728 и VNRX-5133. В WO2014107536, WO2014089365, WO2018005662 и WO2019226931 описан ряд ингибиторов β -лактамаз с перспективой снижения резистентности к ингибиторам β -лактамаз.



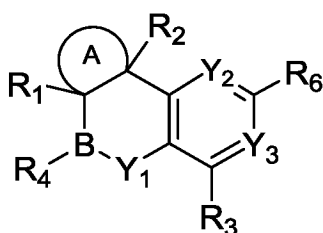
QPX7728

VNRX-5133
(Таниборбактам)

10 КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения заключается в разработке производного бороновой кислоты в качестве ингибитора β -лактамаз, которое можно использовать для лечения бактериальных инфекций.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, ротамер, таутомер или дейтерированное соединение,



I

где

кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих возможно замещенных кольцевых систем: карбоцикла, гетероцикла, ароматического кольца и гетероароматического кольца;

Y_1 выбран из группы, состоящей из -O- и -S-;

Y_2 выбран из группы, состоящей из CR_5 и N, Y_3 выбран из группы, состоящей из CR_5' и N, и Y_2 и Y_3 одновременно не являются N;

R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, атома дейтерия, гидрокси, сульфгидрила, $-NR_iR_j$, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозефира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R_3 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, атома дейтерия, гидрокси, сульфгидрила, $-NR_iR_j$, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозефира и изостера карбоновой кислоты;

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из следующих возможно замещенных групп: $-NR_iR_j$, гидрокси, алкокси и галогена;

R_5 выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, атома дейтерия, гидрокси, сульфгидрила, $-NR_iR_j$, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозефира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, или R_5 и R_6 вместе со своими соседними атомами углерода образуют следующую возможно замещенную кольцевую систему: карбоцикл, гетероцикл, ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, спирокарбоцикл, спирогетероцикл, конденсированный карбоцикл, конденсированный гетероцикл, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо;

R_5' выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, атома дейтерия, гидрокси, сульфгидрила, $-NR_iR_j$, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозефира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, или R_5' и R_6 вместе со своими соседними атомами углерода образуют следующую возможно замещенную кольцевую систему: карбоцикл, гетероцикл, ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, спирокарбоцикл, спирогетероцикл, конденсированный карбоцикл, конденсированный гетероцикл, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо;

при условии, что R_6 , по меньшей мере один из R_5 и R_5' и соседние атомы углерода образуют кольцевую систему;

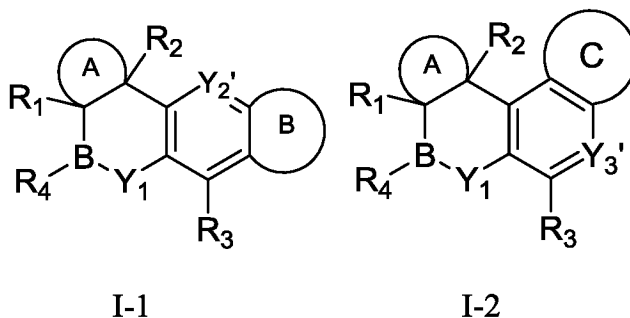
R_i и R_j каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси;

R_k независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, алкокси, гидроксид и $-NR_iR_j$, при этом алкил, алкокси и галогеналкил возможно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, гидроксид, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, оксо, тио, карбоксила, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозэфира, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

В представляет собой атом бора.

В некоторых воплощениях R_k независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, гидроксид и $-NR_iR_j$, при этом алкил, алкокси и галогеналкил возможно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галогена, гидроксид, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, оксо, тио, карбоксила, нитро, циано, C_1 - C_6 алкокси, группы простого C_1 - C_6 алкилтиозэфира, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила.

В некоторых воплощениях соединением формулы I является соединение формулы I-1 или I-2,



где кольцо B и кольцо C каждое независимо выбрано из группы, состоящей из следующих возможно замещенных кольцевых систем: карбоцикла, гетероцикла, ароматического кольца, гетероароматического кольца, спирокарбоцикла, спирогетероцикла, конденсированного карбоцикла, конденсированного гетероцикла, конденсированного ароматического кольца и конденсированного гетероароматического кольца;

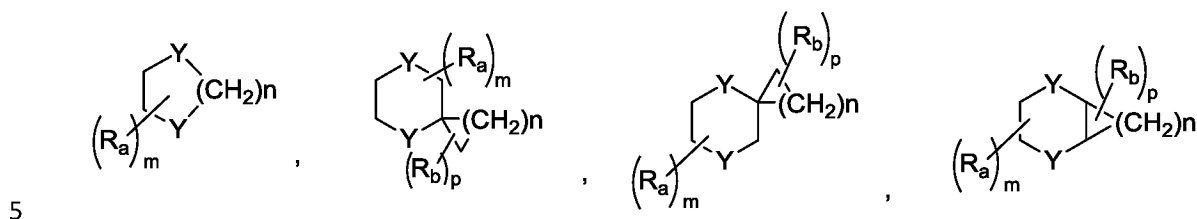
Y_2' выбран из группы, состоящей из CR_5 и N;

Y_3' выбран из группы, состоящей из CR_5' и N;

R_5 и R_5' каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, атома дейтерия, гидроксид, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси, группы

простого алкилтиоэфира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

В некоторых воплощениях кольцевая система, образованная из R_6 , по меньшей мере одного из R_5 и R_5' и соседних атомов углерода, кольцо В или кольцо С независимо выбраны из группы, состоящей из следующих кольцевых систем:



Y независимо выбран из группы, состоящей из CH_2 , NH, O и S;

R_a и R_b каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих возможно замещенных групп: C_1 - C_6 алкила, галогена, атома дейтерия, гидрокси, сульфгидрила, $-NR_iR_j$, оксо, тио, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, C_1 - C_6 алкокси, группы простого C_1 - C_6 алкилтиоэфира, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 7-10-членного конденсированного циклоалкила, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

m и p каждый независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

В некоторых воплощениях R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, галогена, атома дейтерия, гидрокси, $-NR_iR_j$ и C_1 - C_6 алкокси.

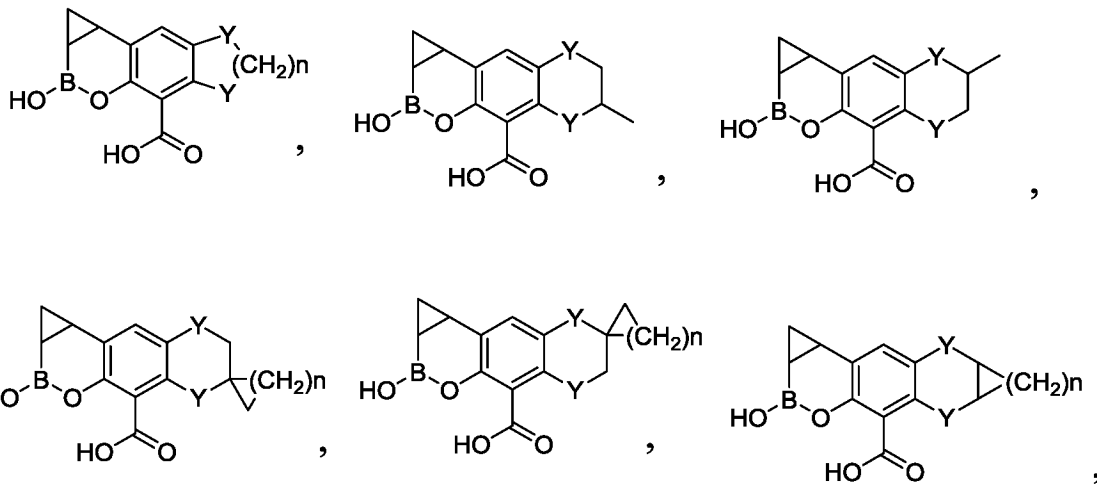
В некоторых воплощениях кольцо А выбрано из группы, состоящей из возможно замещенного 3-12-членного, более предпочтительно 3-6-членного карбоцикла и гетероцикла.

В некоторых воплощениях R_3 независимо выбран из группы, состоящей из возможно замещенной группы $-C(O)OR_k$ и возможно замещенного изостера карбоновой кислоты.

В некоторых воплощениях изостер карбоновой кислоты может быть выбран из группы, состоящей из тетразола, $-SO_3H$, $-SO_2HNR$, $-PO_2(R)_2$, $-PO_3(R)_2$, $-CONHNHSO_2R$, $-COHNSO_2R$ и $-CONRCN$, где R выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, 3-6-членного

циклоалкила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклила.

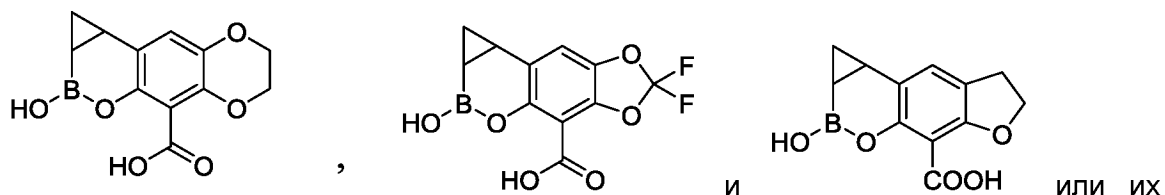
В некоторых воплощениях соединение выбрано из группы, состоящей из



5 или их фармацевтически приемлемых солей или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений,

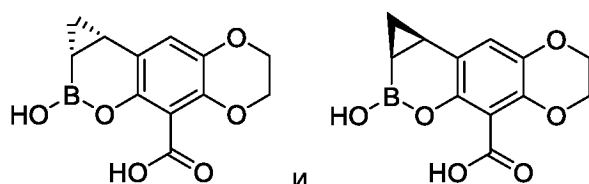
где Y независимо выбран из группы, состоящей из CH₂, NH, O и S; n независимо выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6; X₁ независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и Br.

10 В некоторых воплощениях соединение выбрано из группы, состоящей из



фармацевтически приемлемых солей или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений.

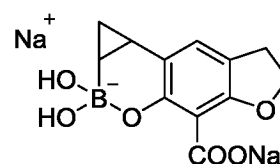
В некоторых воплощениях соединение выбрано из группы, состоящей из



15 или их фармацевтически приемлемых

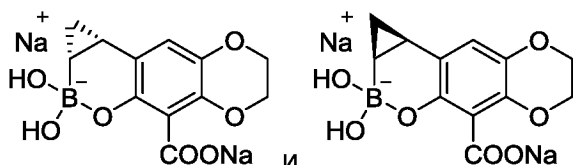
солей или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из соли щелочных металлов и соли аммония. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, в том числе динатриевую соль.



В некоторых воплощениях соединение выбрано из его стереоизомера, ротамера, таутомера или дейтерированного варианта соединения.

В некоторых воплощениях соединение выбрано из группы, состоящей из



или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений.

“Алкил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкил.

“Алкенил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой C_2 - C_6 алкенил.

“Алкинил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой C_2 - C_6 алкинил.

“Алкилен”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкилен.

“Алкенилен”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой C_2 - C_6 алкенилен.

“Алкинилен”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой C_2 - C_6 алкинилен.

“Алкокси”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой C_1 - C_6 алкокси.

“Группа простого алкилтиозфира”, описанная в данной заявке, предпочтительно представляет собой группу простого C_1 - C_6 алкилтиозфира.

“Циклоалкил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет

собой 3-12-членный циклоалкил и более предпочтительно представляет собой 3-6-членный циклоалкил.

“Конденсированный циклоалкил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой 6-14-членный конденсированный циклоалкил и более предпочтительно представляет собой 7-10-членный конденсированный циклоалкил.

“Гетероциклил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой 3-12-членный гетероциклил и более предпочтительно представляет собой 3-6-членный гетероциклил.

“Конденсированный гетероциклил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой 6-14-членный конденсированный гетероциклил и более предпочтительно представляет собой 7-10-членный конденсированный гетероциклил.

“Арил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой 6-14-членный арил и более предпочтительно представляет собой 6-10-членный арил.

“Конденсированный циклоарил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой 8-14-членный конденсированный циклоарил и более предпочтительно представляет собой 8-12-членный конденсированный циклоарил.

“Гетероарил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой 5-12-членный гетероарил и более предпочтительно представляет собой 5-10-членный гетероарил.

“Конденсированный гетероарил”, описанный в данной заявке, предпочтительно представляет собой 5-14-членный конденсированный гетероарил и более предпочтительно представляет собой 5-12-членный конденсированный гетероарил.

“Возможно замещенными” группами, описанными в данной заявке, могут быть группы, возможно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила (предпочтительно C_1 - C_6 алкила), галогена, атома дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, оксо, тио, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси (предпочтительно C_1 - C_6 алкокси), группы простого алкилтиоэфира (предпочтительно группы простого C_1 - C_6 алкилтиоэфира), алкенила (предпочтительно C_2 - C_6 алкенила), алкинила (предпочтительно C_2 - C_6 алкинила), циклоалкила (предпочтительно 3-6-членного циклоалкила), гетероциклила (предпочтительно 3-6-членного гетероциклила), конденсированного циклоалкила

(предпочтительно 7-10-членного конденсированного циклоалкила), конденсированного гетероциклила (предпочтительно 7-10-членного конденсированного гетероциклила), арила (предпочтительно 6-10-членного арила), гетероарила (предпочтительно 5-10-членного гетероарила), конденсированного циклоарила (предпочтительно 8-12-членного конденсированного циклоарила) и конденсированного гетероарила (предпочтительно 5-12-членного конденсированного гетероарила). R_i , R_j и R_k описаны выше. Набор возможных заместителей для каждой "возможно замещенной" группы может быть одинаковым или разным.

10 Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений или их фармацевтически приемлемых солей или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений, описанных выше, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное
15 вещество.

В некоторых воплощениях стандартная доза фармацевтической композиции составляет 0,001-1000 мг.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 0,01%-99,99% описанного выше соединения из расчета на общую массу композиции. В
20 некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 0,1%-99,9% описанного выше соединения. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 0,5%-99,5% описанного выше соединения. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 1%-99% описанного выше соединения. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит
25 2%-98% описанного выше соединения.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 0,01%-99,99% фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества из расчета на общую массу композиции. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 0,1%-99,9%
30 фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 0,5%-99,5% фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 1%-99% фармацевтически приемлемого носителя,
35 разбавителя или вспомогательного вещества. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит 2%-98% фармацевтически приемлемого

носителя, разбавителя или вспомогательного вещества.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера, ротамера, таутомера или дейтерированного варианта соединения по настоящему изобретению для лечения бактериальной инфекции. Примеры бактериальных микроорганизмов включают грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, аэробные бактерии и анаэробные бактерии, такие как представители родов *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* и другие микроорганизмы.

Более конкретные примеры бактериальных инфекций включают инфекции, вызываемые *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrioparahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides* из группы гомологии 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus*

aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus*, подвидом *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* или *Staphylococcus saccharolyticus*.

5 Соединение или его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер, ротамер, таутомер или дейтерированное соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более чем одним дополнительным антибиотиком для лечения бактериальной инфекции. Дополнительными антибиотиками являются, например, β -лактамы антибиотиками.

10 Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения бактериальной инфекции у млекопитающего, которым может быть человек или не являющееся человеком млекопитающее, для терапевтических целей, включающий введение млекопитающему соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомера, ротамера, таутомера или дейтерированного варианта соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

15 Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен набор, содержащий соединение или его фармацевтически приемлемую соль или его стереоизомер, ротамер, таутомер или дейтерированное соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

20 Термины и определения

Если не указано иное, то термины, использованные в описании и формуле изобретения, имеют приведенные ниже значения.

Термин "алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой линейную или разветвленную группу, 25 содержащую 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкильную группу, содержащую 1-12 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 30 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, *n*-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, *n*-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5- 35 диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-

этилпентил, *n*-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, *n*-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры и тому подобное. Более предпочтительна алкильная группа, содержащая 1-6 атомов углерода; неограничивающие примеры включают

5 метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-

10 диметилбутил и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и при наличии замещения заместитель может быть введен по любому доступному месту присоединения, и этот заместитель предпочтительно представляет собой одну или более чем одну группу, независимо выбранную из

15 группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила и карбоксилатной группы.

Термин "алкилен" относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической углеводородной группе, образованной в результате удаления двух

20 атомов водорода от одного и того же атома углерода или от двух разных атомов углерода исходного алкана. Алкилен представляет собой линейную или разветвленную группу, содержащую 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкилен, содержащий 1-12 атомов углерода, и более предпочтительно алкилен, содержащий 1-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкилена

25 включают, но не ограничиваются этим, метилен (-CH₂-), 1,1-этилен (-CH(CH₃)-), 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,1-пропилен (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропилен (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и тому подобное. Алкилен может быть замещенным или незамещенным, и при наличии замещения заместитель может быть введен по любому доступному месту присоединения.

30 Термин "алкенилен" относится к линейной алкенильной группе, имеющей 2-8 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода и более предпочтительно 2-4 атома углерода и имеющей по меньшей мере одну двойную связь в любом положении, включая, например, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен, пренилен, бутадиенилен, пентенилен, пентадиенилен, гексенилен, гексадиенилен и

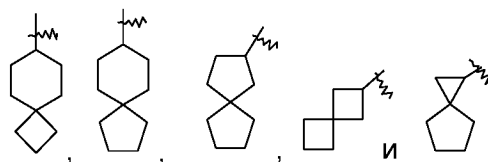
35 тому подобное.

Термин "алкинилен" относится к линейной алкиниленовой группе, имеющей

2-8 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода и более предпочтительно 2-4 атома углерода и имеющей по меньшей мере одну тройную связь в любом положении, включая, например, этинилен, пропинилен, бутинилен, пентинилен, гексинилен и тому подобное.

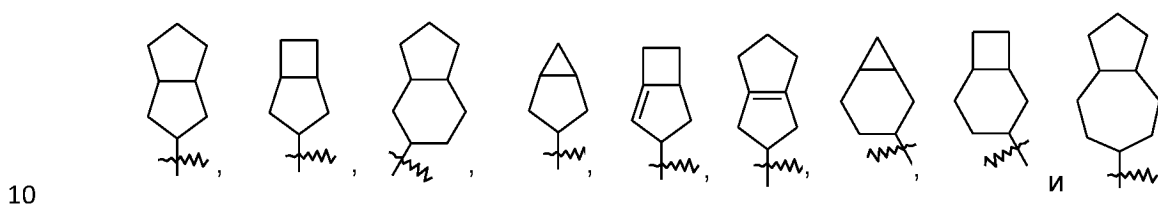
5 Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю. Циклоалкильное кольцо содержит 3-20 атомов углерода, предпочтительно 3-12 атомов углерода и более предпочтительно 3-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают
10 циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и тому подобное. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил. “Карбоцикл” означает кольцевую систему в циклоалкиле.

15 Термин “спироциклоалкил” относится к 5-20-членной полициклической группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом углерода (называемый спиро-атомом). Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π-электронной системы. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно
20 7-10-членным. В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец, спироциклоалкил может представлять собой моноспироциклоалкил, биспироциклоалкил или полиспироциклоалкил. Предпочтительны моноспироциклоалкил и биспироциклоалкил. Более предпочтителен 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-
25 членный/6-членный моноспироциклоалкил. “Спирокарбоцикл” означает кольцевую систему в спироциклоалкиле. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают:

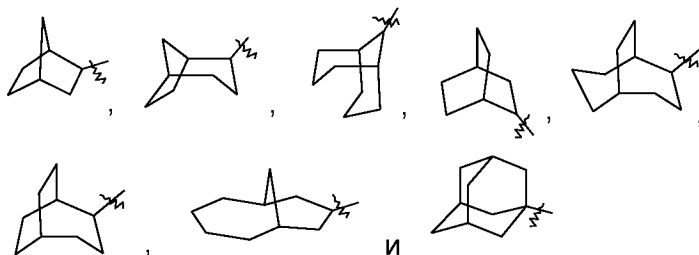


30 Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5-20-членной состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, при этом каждое кольцо в данной системе имеет общую пару соседних атомов углерода с другими кольцами в этой системе, причем одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из них не имеет

полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества входящих в состав колец конденсированный циклоалкил может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, предпочтительно бициклический или трициклический конденсированный циклоалкил и более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклоалкил. “Конденсированный карбоцикл” означает кольцевую систему в конденсированном циклоалкиле. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:



Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5-20-членной состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, не соединенные напрямую друг с другом. Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из этих колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества входящих в состав колец мостиковый циклоалкил может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический мостиковый циклоалкил и более предпочтительно бициклический или трициклический мостиковый циклоалкил. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:



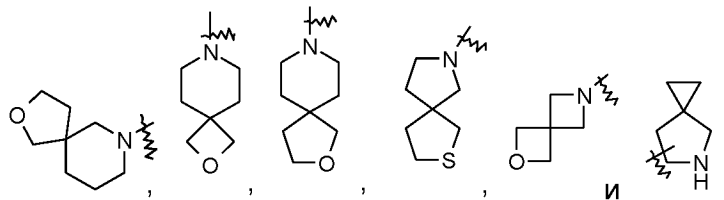
Данное циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, при этом кольцом, соединенным с исходной структурой, является циклоалкил; неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и тому

подобное. Циклоалкил возможно может быть замещенным или незамещенным, и при наличии замещения заместитель предпочтительно представляет собой одну или более чем одну группу, независимо выбранную из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила и карбоксилатной группы.

Термин "гетероциклический" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, содержащему 3-20 атомов в кольце, один или более чем один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и группы $S(O)_m$ (где m равно целому числу от 0 до 2), за исключением случая входящей в состав кольца группировки -O-O-, -O-S- или -S-S-, а остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Предпочтительно, он содержит 3-12 атомов в кольце, среди которых от 1 до 4 представляют собой гетероатомы; более предпочтительно, он содержит 3-6 атомов в кольце. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклического включают пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидроимидазолил, дигидрофуранил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и тому подобное, предпочтительно пиперидинил и пирролидинил. Полициклический гетероциклический включает спирогетероциклический, конденсированный гетероциклический и мостиковый гетероциклический. "Гетероцикл" означает кольцевую систему в гетероциклическом.

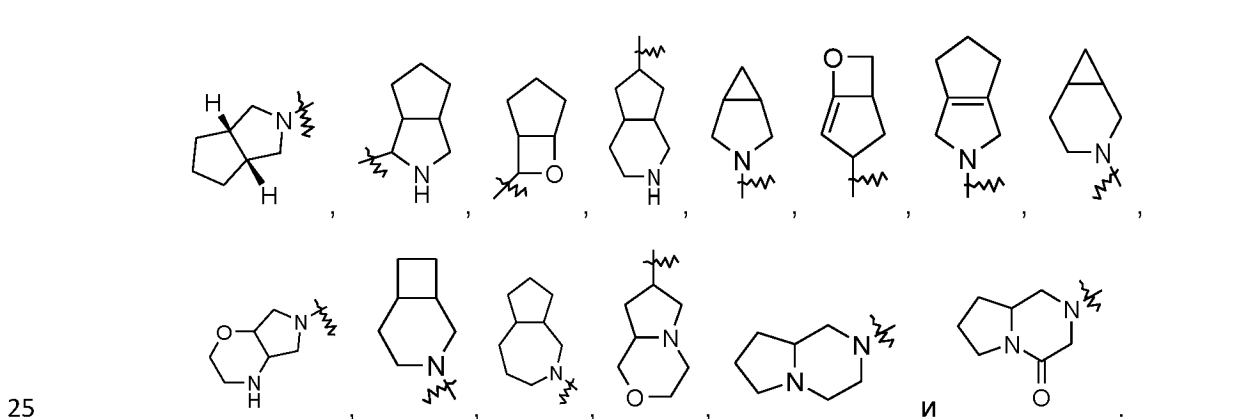
Термин "спирогетероциклический" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом (называемый спиро-атомом), при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и группы $S(O)_m$ (где m равно целому числу от 0 до 2), а остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из этих колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец, спирогетероциклический может представлять собой моноспирогетероциклический, биспирогетероциклический или поли-спирогетероциклический. Предпочтительны моноспирогетероциклический и биспирогетероциклический. Более

предпочтителен 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл. "Спирогетероцикл" означает кольцевую систему в спирогетероциклиле. Неограничивающие примеры спирогетероциклила включают:



5

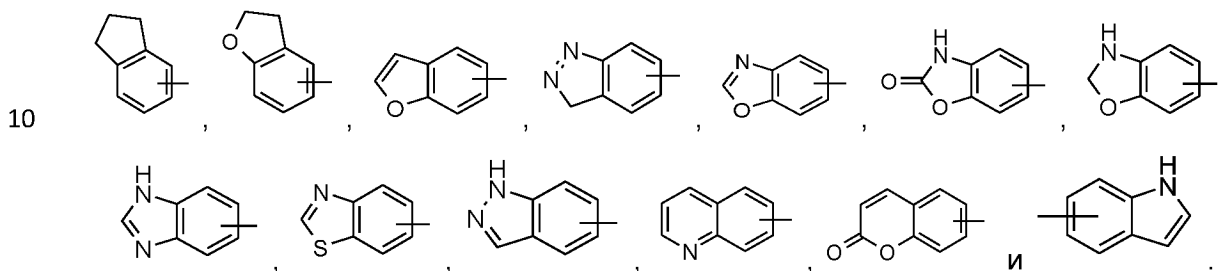
Термин "конденсированный гетероцикл" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, при этом каждое кольцо в данной системе имеет общую пару соседних атомов углерода с другими кольцами в этой системе, причем одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из них не имеет полностью сопряженной π-электронной системы, и один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и группы $S(O)_m$ (где m равно целому числу от 0 до 2), а остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества входящих в состав колец конденсированный гетероцикл может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероцикл, предпочтительно бициклический или трициклический конденсированный гетероцикл и более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероцикл. "Конденсированный гетероцикл" означает кольцевую систему в конденсированном гетероциклиле. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклила включают:



25

Термин "мостиковый гетероцикл" относится к 5-14-членной

Термин “арил” относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-10-членной состоящей полностью из атомов углерода моноциклической или конденсированной полициклической группе (т.е. кольцам, которые имеют общую пару соседних атомов углерода), имеющей сопряженную π-электронную систему, такой как фенил и нафтил. Данное арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, соединенным с исходной структурой, является арильное кольцо. “Ароматическое кольцо” означает кольцевую систему в ариле. Неограничивающие примеры арила включают:

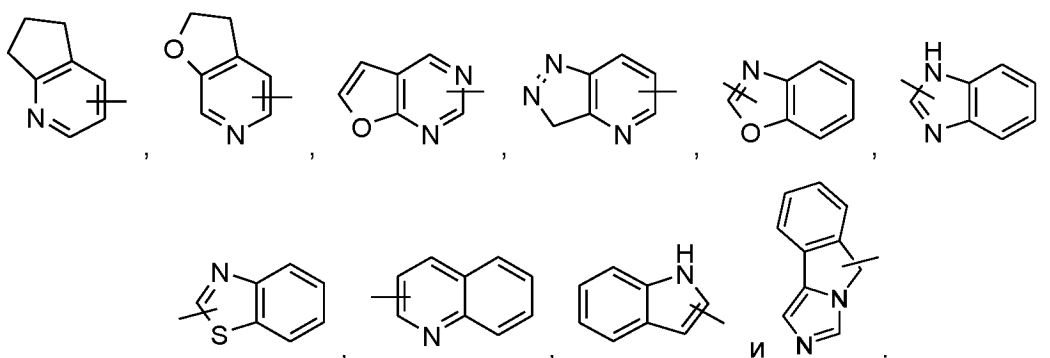


Арил возможно может быть замещенным или незамещенным, и при наличии замещения заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и карбоксилатной группы, предпочтительно фенила.

Термин “конденсированный циклоарил” может означать ненасыщенную ароматическую конденсированную кольцевую структуру, содержащую 8-14 атомов в кольце, предпочтительно 8-12 атомов в кольце, образованную путем соединения друг с другом двух или более кольцевых структур, имеющих два общих соседних атома, включая, например, полностью ненасыщенные конденсированные циклоарильные группы, такие как нафталин и фенантрен, и частично насыщенные конденсированные циклоарильные группы, такие как бензо-содержащий 3-8-членный насыщенный моноциклический циклоалкил и бензо-содержащий 3-8-членный частично насыщенный моноциклический циклоалкил. “Конденсированное ароматическое кольцо” означает кольцевую систему в конденсированном циклоариле. Конкретные примеры конденсированного циклоарила включают 2,3-дигидро-1H-инденил, 1H-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,4-дигидронафтил и тому подобное.

Термин “гетероарил” относится к гетероароматической системе, содержащей

от 1 до 4 гетероатомов и от 5 до 14 атомов в кольце, при этом гетероатомы
 выбраны из группы, состоящей из атомов кислорода, серы и азота. Гетероарил
 предпочтительно представляет собой 5-12-членный гетероарил, например,
 имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил,
 5 тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиадиазол, пиразинил и тому подобное,
 предпочтительно имидазолил, пиразолил, пиримидинил или тиазолил; и более
 предпочтительно пиразолил или тиазолил. Данное гетероарильное кольцо может
 быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным
 10 кольцом, при этом кольцом, соединенным с исходной структурой, является
 гетероарильное кольцо. “Гетероароматическое кольцо” означает кольцевую
 систему в гетероариле. Неограничивающие примеры гетероарила включают:



Гетероарил возможно может быть замещенным или незамещенным, и при
 15 наличии замещения заместитель предпочтительно представляет собой одну или
 более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила,
 алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид,
 нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси,
 гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и
 20 карбоксилатной группы.

Термин “конденсированный гетероарил” может означать ненасыщенную
 ароматическую конденсированную кольцевую структуру, содержащую 5-14 атомов
 в кольце (по меньшей мере один гетероатом), образованную путем соединения
 друг с другом двух или более кольцевых структур, имеющих два общих соседних
 25 атома, включая случай, когда атом углерода, атом азота и атом серы могут быть
 окислены, предпочтительно “5-12-членный конденсированный гетероарил”, “7-12-
 членный конденсированный гетероарил”, “9-12-членный конденсированный
 гетероарил” и тому подобное, например, бензофуранил, бензоизотиафуранил,
 бензотиенил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, бензимидазолил, индазолил,
 30 бензотриазолил, хинолил, 2-хинолинон, 4-хинолинон, 1-изохинолинон,

изохинолинил, акридинил, фенантридинил, бензопиридазинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, феназинил, птеридинил, пуринил, нафтиридинил, феназин, фенотиазин и тому подобное. “Конденсированное гетероароматическое кольцо” означает кольцевую систему в конденсированном гетероариле.

5 Конденсированный гетероарил возможно может быть замещенным или незамещенным, и при наличии замещения заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила,
10 арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и карбоксилатной группы.

 Термин “алкокси” относится к группе -O-(алкил) и -O-(незамещенный циклоалкил), при этом алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают: метокси, этокси, пропокси, б
15 бутокси, циклопропилокси, циклобутокси, циклопентилокси и циклогексилокси. Группа алкокси возможно может быть замещенной или незамещенной, и при наличии замещения заместитель предпочтительно представляет собой одну или более чем одну группу, выбранную из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид,
20 нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила и карбоксилатной группы.

 Термин “алкилтио” относится к группам -S-(алкил) и -S-(незамещенный циклоалкил), при этом алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкилтио включают: метилтио, этилтио, пропилтио, б
25 бутилтио, циклопропилтио, циклобутилтио, циклопентилтио и циклогексилтио. Алкилтио возможно может быть замещенным или незамещенным, и при наличии замещения заместитель предпочтительно представляет собой одну или более чем одну из приведенных далее групп; он замещен одним или несколькими
30 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио и гетероциклоалкилтио.

 Термин “гидроксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной группой
35 гидроксид, при этом алкильная группа является такой, как определено выше.

 Термин “галогеналкил” относится к алкилу, к алкильной группе, замещенной

галогеном, при этом алкильная группа является такой, как определено выше.

Термин “дейтерированный алкил” относится к алкильной группе, замещенной атомом дейтерия, при этом алкильная группа является такой, как определено выше.

5 Термин “гидрокси” относится к группе -ОН.

Термин “оксо” относится к группе =О. Например, в случае, когда атом углерода присоединен к атому кислорода через двойную связь с образованием кетонной или альдегидной группы.

10 Термин “тио” относится к группе =S. Например, в случае, когда атом углерода присоединен к атому серы через двойную связь с образованием группы тиокарбонил-C(S)-.

Термин “галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин “амино” относится к -NH₂.

Термин “циано” относится к -CN.

15 Термин “нитро” относится к -NO₂.

Термин “карбоксил” относится к -C(O)ОН.

Термин “альдегид” относится к -CHO.

20 Термин “карбоксилатная группа” относится к группе -C(O)O(алкил) или -C(O)O(циклоалкил), при этом алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше.

Термин “ацилгалогенид” относится к соединению, содержащему группу -C(O)-галоген.

Термин “сульфонил” относится к -S(O)(O)-.

Термин “сульфинил” относится к -S(O)-.

25 “Изостерами” химической группы являются другие химической группы, которые проявляют одинаковые или схожие свойства. Например, тетразол представляет собой изостер карбоновой кислоты, поскольку имитирует свойства карбоновой кислоты даже несмотря на то, что у них очень разные молекулярные формулы. Тетразол является одним из многих возможных изостерических
30 заместителей карбоновой кислоты. Другие предполагаемые изостеры карбоновых кислот включают -SO₃H, -SO₂HNR, -PO₂(R)₂, -PO₃(R)₂, -CONHNHSO₂R, -COHNSO₂R и -CONRCN, где R выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, которые определены в данном описании. Помимо этого, изостеры карбоновых кислот могут
35 включать 5-7-членные карбоциклы или гетероциклы, содержащие любую комбинацию из CH₂, O, S или N в любом химически стабильном состоянии

окисления, когда любой из атомов кольцевых структур возможно замещен в одном или нескольких положениях. Также подразумевается, что если к изостеру карбоновой кислоты добавлены химические заместители, то данное соединение сохраняет свойства изостера карбоновой кислоты. Подразумевается, что если
5 изостер карбоновой кислоты возможно замещен одной или несколькими группировками, выбранными из R, как определено выше, то замещение и положение замещения выбирают такими, чтобы их наличие не устраняло у данного соединения изостерические свойства карбоновой кислоты. Аналогичным образом также подразумевается, что если наличие одного или нескольких заместителей R
10 будет приводить к аннулированию у данного соединения изостерических свойств карбоновой кислоты, то это означает, что указанное расположение таких заместителей на изостере карбоциклической или гетероциклической карбоновой кислоты не соответствует положениям замещения при одном или нескольких атомах, которые поддерживают или обуславливают у соединения изостерические
15 свойства карбоновой кислоты.

“Возможный” или “возможно” означает, что событие или обстоятельство, описываемое далее, может произойти, но происходит не обязательно, и такое описание включает случаи, в которых данное событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, “гетероциклическая группа, возможно
20 замещенная алкилом”, означает, что алкил может присутствовать, но присутствует не обязательно, и такое описание включает случаи замещения алкилом.

Термин “замещенный” означает, что один или более, предпочтительно до 5 включительно, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе, независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Само собой
25 разумеется, что заместитель находится только в своем возможном с точки зрения химии положении, и специалисты в данной области техники могут определить (экспериментально или теоретически) без приложения чрезмерных усилий, возможно или невозможно такое замещение.

В химической структуре соединения, описанного в данной заявке, конфигурация связи “/” не конкретизирована, то есть связь “/” может представлять собой связь “.....” или “/” или включать связи обеих конфигураций
30 “.....” и “/”. В химической структуре соединения, описанного в данной заявке, конфигурация связи “//” не конкретизирована, то есть она может находиться в Z-конфигурации или E-конфигурации или включать связи обеих конфигураций.

35 Настоящее изобретение также включает меченные изотопом формы

соединения по настоящей заявке, которые идентичны соединениям, описанным в данной заявке, но характеризуются заменой одного или более чем одного атома на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть инкорпорированы в соединение по настоящей заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Соединение по настоящему изобретению может содержать не встречающуюся в природе долю изотопа атома у одного или нескольких атомов, составляющих соединение. Например, соединение можно пометить таким радиоактивным изотопом, как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). Например, атом водорода можно заменить на атом дейтерия с образованием дейтерированного лекарственного средства, и связь, образованная между атомами дейтерия и углерода, прочнее, чем связь, образованная между обычным атомом водорода и атомом углерода. По сравнению с недейтерированным лекарственным средством дейтерированное лекарственное средство обладает преимуществами, показывая сниженные токсические и побочные эффекты, более высокую лекарственную стабильность, повышенную эффективность, пролонгированный биологический период полувыведения лекарственного средства и тому подобное. Подразумевается, что все изотопные варианты соединения по настоящей заявке, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящей заявки.

Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (т.е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение потребности в дозе), вытекающие из большей метаболической стабильности, и поэтому может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах, при которых замена на дейтерий может быть частичной или полной, при этом частичная замена на дейтерий означает замену по меньшей мере одного атома водорода по меньшей мере на один атом дейтерия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Далее, получение соединения, описанного в данной заявке, и его фармацевтически приемлемой соли будет изложено ниже вместе с примерами, которые не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Методики эксперимента, выполненные не в условиях, конкретно описанных в разделе Примеры настоящего изобретения, обычно осуществляют в соответствии с традиционными условиями или в соответствии с условиями, рекомендованными производителями исходных веществ или коммерческих продуктов. Реагенты без указания конкретного происхождения являются имеющимися в продаже традиционными реагентами.

Сдвиги сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (δ) приведены в 10^{-6} (млн⁻¹). ЯМР-анализ проводили на приборе для ядерного магнитного резонанса AVANCE-400 от Bruker с использованием при проведении анализа дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO-*d*₆), дейтерированного хлороформа (CDCl₃), дейтерированного метанола (CD₃OD) и дейтерированного ацетонитрила (CD₃CN) в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектрометрический (MS) анализ проводили на масс-спектрометре Shimadzu 2010 или MSD масс-спектрометре Agilent 6110A.

Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили на системах Shimadzu LC-20A, серии Shimadzu LC-2010HT, или на хроматографе для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1200 LC (хроматографическая колонка Ultimate, XB-C18, 3,0 × 150 мм или хроматографическая колонка Xtimate, C18, 2,1 × 30 мм).

Для анализа методом хиральной HPLC использовали хроматографические колонки Chiralpak IC-3, 100 × 4,6 мм (внутренний диаметр), 3 мкм; Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм (внутр. диам.), 3 мкм; Chiralpak AD-3, 50 × 4,6 мм (внутр. диам.), 3 мкм; Chiralpak AS-3, 150 × 4,6 мм (внутр. диам.), 3 мкм; Chiralpak AS-3, 100 × 4,6 мм (внутр. диам.), 3 мкм; Chiralcel OD-3, 150 × 4,6 мм (внутр. диам.), 3 мкм; Chiralcel OD-3, 100 × 4,6 мм (внутр. диам.), 3 мкм; Chiralcel OJ-H, 150 × 4,6 мм (внутр. диам.), 5 мкм; и Chiralcel OJ-3, 150 × 4,6 мм (внутр. диам.), 3 мкм.

Для проведения анализа с использованием тонкослойной хроматографии (TLC) применяли пластинки с силикагелем HSGF254 от Yantai Huanghai или GF254 от Qingdao с толщиной слоя 0,15-0,2 мм, а с толщиной слоя 0,4-0,5 мм для разделения и очистки с применением TLC.

В качестве носителя для колоночной хроматографии обычно использовали силикагель с размером частиц 100-200 меш, 200-300 меш или 300-400 меш (Huanghai, Yantai).

Для препаративной хиральной хроматографии использовали колонку DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм) или Phenomenex-Amylose-1

(250 мм × 30 мм, 5 мкм).

В качестве хроматографа для быстрой препаративной комби-флэш-хроматографии использовали систему CombiFlash Rf150 (TELEDYNE ISCO).

При определении среднего значения степени ингибирования киназ и значения IC₅₀ (концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование) использовали микропланшетный ридер NovoStar (BMG, Germany).

Известные исходные вещества, описанные в данной заявке, могут быть синтезированы с использованием известных в данной области техники методов или в соответствии с ними или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, химической компании Aldrich, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

Все реакции в разделе Примеры можно проводить в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Выражение “в атмосфере аргона” или “в атмосфере азота” означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим примерно 1 л аргона или азота.

Выражение “в атмосфере водорода” означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим примерно 1 л водорода.

В реакциях гидрирования под давлением использовали гидрогенизатор Парра 3916EKX, гидрогенизатор Qinglan QL-500 или гидрогенизатор HC2-SS.

Как правило, реакции гидрирования включают 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

В реакциях с облучением микроволнами использовали микроволновой реактор CEM Discover-S 908860.

Раствор в разделе Примеры означал водный раствор, если не указано иное.

Температура реакции в разделе Примеры означала комнатную температуру, т.е. от 20°C до 30°C, если не указано иное.

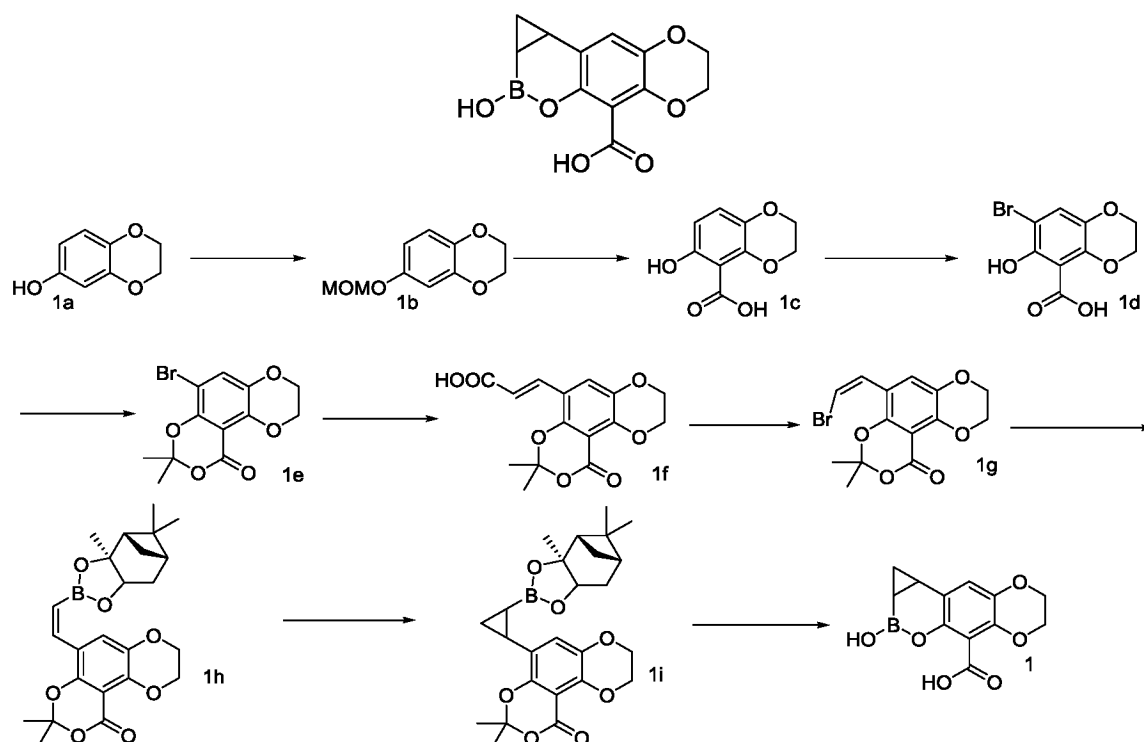
Мониторинг протекания реакций, приведенных в разделе Примеры, проводили по тонкослойной хроматографии (TLC). Растворитель для проведения реакций, система элюентов для очистки соединений колоночной хроматографией и система растворителей, используемая в качестве подвижной фазы для тонкослойной хроматографии, включают: систему А: дихлорметан/метанол, систему В: *n*-гексан/этилацетат, систему С: петролейный эфир/этилацетат и систему D: петролейный эфир/этилацетат/метанол. Соотношение объемов растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества щелочных или кислотных реагентов,

таких как триэтиламин и уксусная кислота.

Сокращения, использованные в следующих далее экспериментах, имеют приведенные ниже значения.

- DCM: дихлорметан; DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; CH₃CN: ацетонитрил;
 5 MeOH: метанол; THF: тетрагидрофуран, NaOH: гидроксид натрия; TsOH: *p*-толуолсульфоновая кислота.

Пример 1



10

Стадия 1

- Соединение **1a** (5 г; 32,86 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота и раствор охлаждали до 0°C. Порциями добавляли гидрид натрия (2,1 г; 52,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и к реакционной системе по каплям добавляли бромметилловый эфир (6,15 г; 49,22 ммоль). По завершении реакции реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (*n*-гексан/этилацетат, 2/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединения **1b** (4,39 г; выход 68%).

20

Стадия 2

Соединение **1c** (5,0 г; 25,48 ммоль) и тетраметилэтилендиамин (3,6 г;

31,25 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана. После продувки азотом раствор охлаждали до -78°C . К реакционной смеси по каплям добавляли *n*-бутиллитий (15 мл; 37,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. К реакционной смеси добавляли измельченный сухой лед (11 г; 250 ммоль),
5 реакционную смесь перемешивали, медленно нагревали до комнатной температуры и гасили раствором соляной кислоты (1 моль/л; 100 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре и затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт
10 очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 10/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **1c** (6,3 г; выход 100%).

MS (ESI (электрораспылительная ионизация)) m/z : 195,2 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$.

Стадия 3

15 Соединение **1c** (3,9 г; 19,88 ммоль) растворяли в 40 мл *N,N*-диметилформамида при комнатной температуре и к реакционной смеси порциями добавляли *N*-бромсукцинимид (3,18 г; 17,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным
20 солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 10/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **1d** (3,9 г; выход 71,3%).

MS (ESI) m/z 275,2; 277,2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

25 Стадия 4

Соединение **1d** (3,0 г; 10,90 ммоль) и трифторуксусную кислоту (8 мл) добавляли в реакционную колбу, нагревали до 70°C и к реакционной смеси одновременно медленно добавляли ацетон (3,8 г; 65,44 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (4,6 г; 21,71 ммоль), используя два шприцевых насоса. Реакционную
30 смесь перемешивали при 70°C , по завершении охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (150 мл), смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (*n*-гексан/этилацетат, 1/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке
35 соединение **1e** (1,97 г; выход 57,6%). MS (ESI) m/z 315,2; 317,2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия 5

Соединение **1e** (1,97 г; 6,25 ммоль), акриловую кислоту (0,68 г; 9,38 ммоль), ацетат палладия (210 мг; 0,94 ммоль), триэтиламин (1,9 г; 18,75 ммоль) и трис(2-толил)фосфин (571 мг; 1,89 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (8 мл).
5 После продувки азотом реакционную смесь подвергали облучению микроволнами при 100°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 10/1), получая указанное в заголовке соединение **1f** (1,4 г; выход 73,1%). MS (ESI) m/z 307,4 [M+H]⁺.

10

Стадия 6

Соединение **1f** (1,5 г; 4,90 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа при комнатной температуре. После продувки азотом раствор охлаждали до 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли жидкий бром (2,0 мл; 5,36 ммоль) при 0°C в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.
15 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и раствор охлаждали до 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (1,19 мл; 8,58 ммоль) при 0°C в течение 2 мин, реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл),
20 органическую фазу три раза экстрагировали этилацетатом (50 мл), дважды промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (*n*-гексан/этилацетат, 7/3) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **1g** (310 мг; выход
25 18,6%). MS (ESI) m/z 340,9; 342,9 [M+H]⁺.

Стадия 7

Соединение **1g** (310 мг; 1,03 ммоль), бис[(+)-пинандиолато]дибор (553 мг; 1,54 ммоль), ацетат калия (202 мг; 2,06 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (115 мг; 0,15 ммоль) растворяли в
30 1,4-диоксане (8 мл). После продувки азотом раствор оставляли для осуществления взаимодействия при 60°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюирование с использованием смеси *n*-гексан/этилацетат, 1/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **1h** (210 мг; выход
35 51%). MS (ESI) m/z 441,5 [M+H]⁺.

Стадия 8

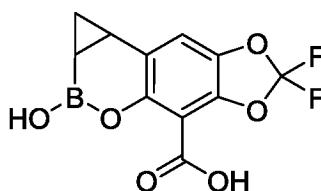
В реакционную колбу емкостью 25 мл добавляли дихлорметан (3 мл) и после продувки азотом охлаждали до -78°C . В реакционную колбу по каплям при -78°C добавляли раствор диэтилцинка в *n*-гексане (2,2 мл; 2,2 ммоль) и дийодметане (876 мг; 3,26 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Соединение **1i** (120 мг; 0,27 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и этот раствор по каплям добавляли к реакционной смеси в течение 5 мин. По завершении добавления по каплям реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 10/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **1i** (52 мг; выход 42%). MS (ESI) m/z 455,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

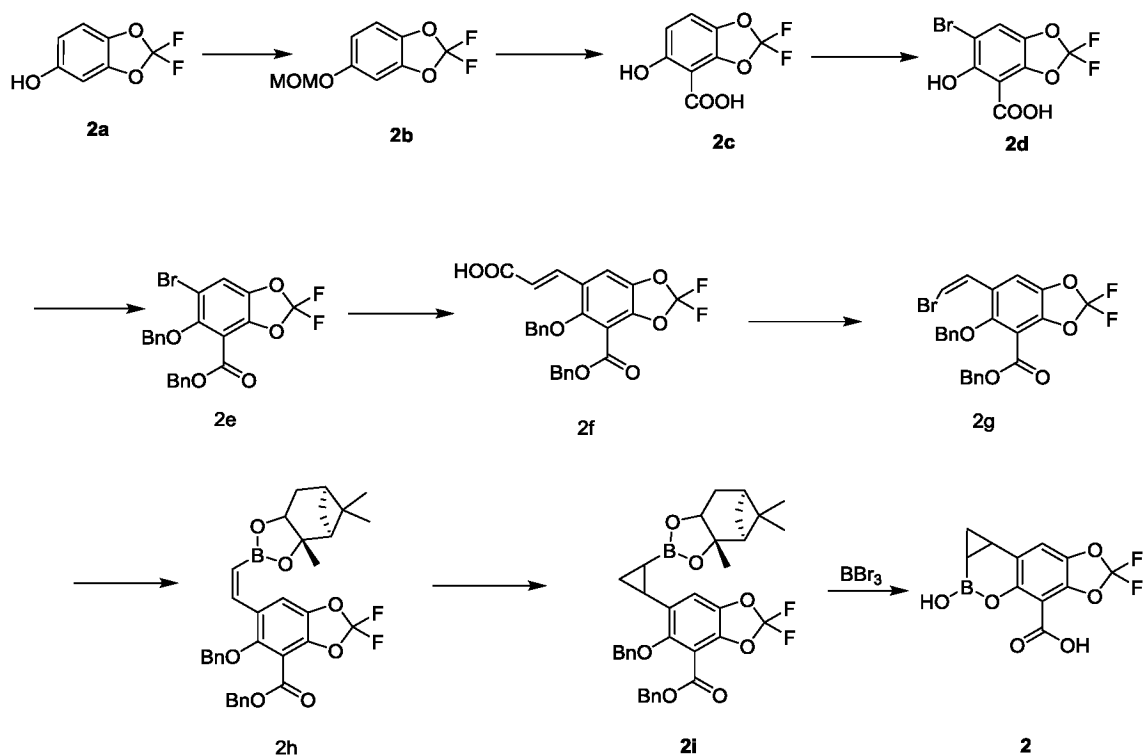
15 Стадия 9

Соединение **1i** (100 мг; 0,22 ммоль) растворяли в 0,5 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и добавляли раствор гидроксида натрия (3 моль/л; 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли триэтилсилан (30,4 мг; 0,26 ммоль), изобутилбороновую кислоту (33,7 мг; 0,33 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,8 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с использованием C18-колонки для обращенно-фазовой хроматографии (вода (с 0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил, 1/1) и лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение **1** (12,3 мг; выход 21,3%) в виде пары энантиомеров.

30 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.85 (s, 1H), 4.19 (dq, $J = 8,9; 3,1$ Гц, 4H), 4.12 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 2.16 (td, $J = 7,9; 4,0$ Гц, 1H), 1.24 (ddd, $J = 10,8; 7,9; 3,3$ Гц, 1H), 0.44 (ddd, $J = 10,4; 8,1; 6,0$ Гц, 1H), 0.22 (dt, $J = 6,5; 3,7$ Гц, 1H); MS (ESI) m/z 263,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2





Стадия 1

Соединение **2a** (5 г; 28,7 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота и раствор охлаждали до 0°C. Порциями добавляли гидрид натрия (1,7 г; 43,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C. Затем к реакционной системе по каплям добавляли бромметил-метил-эфир (2,8 мл; 34,5 ммоль) для проведения последующей реакции. По завершении реакции реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (*n*-гексан/этилацетат, 3/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **2b** (4,5 г; выход 72%). MS (ESI) m/z 219,3 [M+H]⁺.

Стадия 2

Соединение **2b** (4,5 г; 20,6 ммоль) и тетраметилэтилендиамин (4,6 мл; 30,9 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана. После продувки азотом раствор охлаждали до -78°C. К реакционной смеси по каплям добавляли *n*-бутиллитий (13,2 мл; 33,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. К реакционной смеси добавляли измельченный сухой лед (11 г; 250 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C, затем медленно нагревали до комнатной температуры и гасили раствором соляной кислоты (1 моль/л; 100 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре и

экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 10/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **2c** (2,5 г; выход 55%).

5 MS (ESI) m/z 217,2 [M-H]⁻.

Стадия 3

Соединение **2c** (2,5 г; 11,5 ммоль) растворяли в 40 мл DCM при комнатной температуре и к реакционной смеси порциями добавляли N-бромсукцинимид (2,2 г; 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. По завершении реакции добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 10/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **2d** (2,8 г; выход 82%).

15 MS (ESI) m/z 296,2; 297,2 [M+H]⁺.

Стадия 4

Промежуточное соединение **2d** (2,8 г; 9,4 ммоль) растворяли в 20 мл THF и, применяя баню с ледяной водой, добавляли гидрид натрия (0,56 мл; 28,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали. К реакционной смеси медленно добавляли VnBr (3,4 мл; 28,3 ммоль) и перемешивание продолжали. По завершении реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и очищали колоночной хроматографией (*n*-гексан/этилацетат, 7/1), получая соединение **2e** (2,0 г; выход 44%). MS (ESI) m/z 477,2; 479,2 [M+H]⁺.

25

Стадия 5

Соединение **2e** (2 г; 4,2 ммоль), акриловую кислоту (0,9 мл; 13,8 ммоль), ацетат палладия (0,1 г; 0,46 ммоль), триэтиламин (3,8 мл; 27,7 ммоль) и трис(2-толил)фосфин (0,28 г; 0,92 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (8 мл). После продувки азотом реакционную смесь подвергали облучению микроволнами при 100°C, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 10/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **2f** (2,1 г; выход 54%). MS (ESI) m/z 469,4 [M+H]⁺.

30

Стадия 6

Соединение **2f** (1,1 г; 2,4 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа при

комнатной температуре. После продувки азотом раствор охлаждали до 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли жидкий бром (1,0 мл; 2,6 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл). Раствор охлаждали до 0°C и к реакционной смеси по каплям добавляли триэтиламин (0,6 мл; 4,3 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. По завершении реакции добавляли воду (50 мл), органическую фазу экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (*n*-гексан/этилацетат, 10/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **2g** (400 мг; выход 32%). MS (ESI) *m/z* 503,2; 505,2 [M+H]⁺.

Стадия 7

Соединение **2g** (400 мг; 0,79 ммоль), бис(+)-пинандиолато]дибор (427 мг; 1,19 ммоль), ацетат калия (156 мг; 1,59 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (117,9 мг; 0,16 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл). После продувки азотом раствор оставляли для осуществления взаимодействия при 60°C. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (*n*-гексан/этилацетат, 2/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **2h** (300 мг; выход 62%). MS (ESI) *m/z* 603,4 [M+H]⁺.

Стадия 8

В реакционную колбу емкостью 25 мл добавляли дихлорметан (6 мл) и после продувки азотом охлаждали до -78°C. В реакционную колбу по каплям при -78°C добавляли раствор диэтилцинка в *n*-гексане (19,9 мл; 19,9 ммоль) и диодметане (2,68 мл; 33,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C. Соединение **2h** (400 мг; 0,66 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл) и этот раствор по каплям добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при -78°C и затем медленно нагревали до комнатной температуры. По завершении реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол, 9/1) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **2i** (40 мг; выход

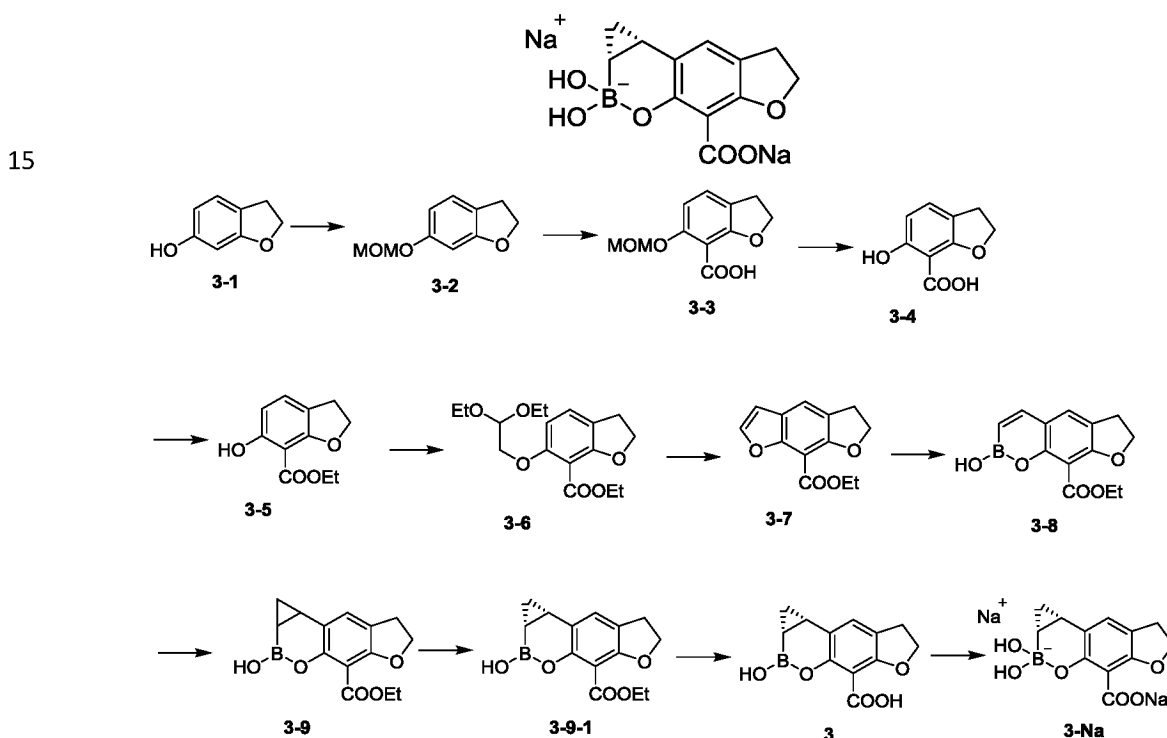
9,7%). MS (ESI) m/z 617,3 $[M+H]^+$.

Стадия 9

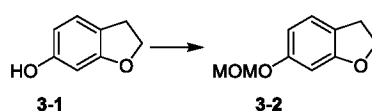
Соединение **2i** (10 мг; 0,016 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана при комнатной температуре и добавляли раствор трибромида бора в дихлорметане (0,2 мл; 1 М). Смесь перемешивали при -78°C и затем медленно нагревали до комнатной температуры. По завершении реакции реакционную смесь гасили метанолом и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с применением C18-колонки для обращенно-фазовой хроматографии (вода (с 0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил, 1/1) и лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение **2** (2 мг; выход 43%) в виде пары энантимеров.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.83 (s, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.75-0.96 (m, 2H); MS (ESI) m/z 285,5 $[M+H]^+$.

Пример 3



Стадия 1

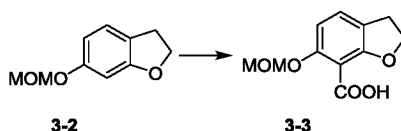


20 В реакционную колбу добавляли 250 мл DMF, порциями в атмосфере N_2 добавляли NaN (15,6 г; 3900 ммоль; 1,8 экв.; 60 масс.-%-ный) и медленно по каплям, применяя ледяную баню, добавляли раствор соединения **3-1** (29,5 г; 216,9 ммоль;

1,0 экв.) (полученного согласно *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 3619) в DMF (50 мл). По завершении добавления по каплям смесь перемешивали в ледяной бане в течение 10 мин. Медленно по каплям добавляли бромметил-метилвый эфир (MOMBr; 43,4 г; 347 ммоль; 1,6 экв.). По завершении добавления по каплям смесь оставляли
 5 нагреваться естественным образом до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления воды и разбавляли 250 мл этилацетата и 250 мл воды. Водную фазу отделяли, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая
 10 неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая соединение **3-2** (примерно 25,8 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.07-7.05 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.53-6.51 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.59-4.55 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.16-3.12 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H).

Стадия 2

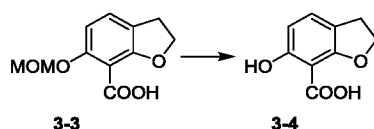


15

В реакционную колбу добавляли соединение **3-2** (25,8 г; 143 ммоль; 1,0 экв.) и TMDPA (20,0 г; 172 ммоль; 1,2 экв.). После продувки азотом добавляли безводный THF (258 мл; 10 об.) и систему охлаждали до температуры ниже -65°C . По каплям в атмосфере N_2 добавляли 1,6 М раствор *n*-BuLi (143 мл; 229 ммоль; 1,6 экв.),
 20 поддерживая температуру ниже -65°C . По завершении добавления по каплям смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Сухой лед (20 экв.) промывали безводным THF и затем добавляли порциями к реакционной смеси, поддерживая температуру реакционной смеси ниже -30°C . Реакцию гасили 200 мл насыщенного раствора лимонной кислоты, применяя ледяную баню. Водную фазу отделяли и
 25 экстрагировали смесью EA/THF (1:1) (150 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт растирали с 400 мл смеси PE/EA (3:1) в течение 1 ч и подвергнутое растиранию вещество фильтровали, получая соединение **3-3**
 30 (примерно 24,4 г; выход 76,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.82 (br, 1H), 7.19-7.16 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6.60-6.58 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.59-4.55 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.09 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H).

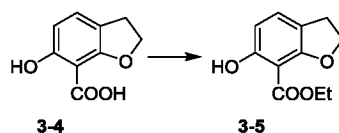
Стадия 3



В реакционную колбу помещали навеску соединения **3-3** (22,2 г; 98,8 ммоль; 1,0 экв.), добавляли EtOH (330 мл; 15 об.) и, применяя ледяную баню, добавляли TfOH (23,7 г; 158 ммоль; 1,6 экв.). Смесь перемешивали в ледяной бане в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и 300 мл насыщенного раствора NaCl. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха путем упаривания в вакууме на роторном испарителе, получая неочищенное соединение **3-4**.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.48 (br, 2H), 7.28-7.26 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 6.36-6.34 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 4.63-4.58 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3.09-3.05 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H).

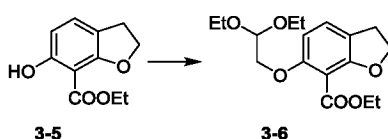
Стадия 4



В реакционную колбу помещали навеску соединения **3-4** (26,0 г; 144 ммоль; 1,0 экв.), добавляли EtOH (260 мл; 10 об.) и TfOH (26,0 г; 173 ммоль; 1,2 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли еще 260 мл EtOH и в течение ночи продолжали кипячение с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и насыщенным раствором NaCl (300 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали EtOAc (200 мл \times 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая соединение **3-5** (примерно 13,2 г; выход 64% за две стадии).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.60 (br, 1H), 7.25-7.23 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 6.38-6.36 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 4.63-4.59 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4.34-4.29 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3.10-3.05 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1.31-1.27 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 5

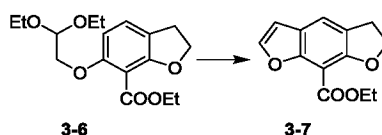


В реакционную колбу помещали навеску соединения **3-5** (13,2 г; 63,5 ммоль; 1,0 экв.), добавляли DMF (132 мл; 10 об.) и *t*-BuOK (9,26 г; 82,5 ммоль; 1,3 экв.) и по

каплям добавляли 2-бром-1,1-диэтоксизтан (15,0 г; 76,2 ммоль; 1,2 экв.), применяя ледяную баню. По завершении добавления по каплям смесь нагревали до 140°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и H₂O (200 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2).
 5 Органические фазы объединяли, промывали H₂O (200 мл × 2), затем насыщенным раствором NaCl (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая соединение **3-6** (примерно 9,00 г; выход 43,8%).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.12-7.09 (m, 1H), 6.39-6.37 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4.81-4.78 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4.67-4.62 (t, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4.39-4.33 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.00-3.99 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.39-1.35 (t, *J* = 14,0 Гц, 3H), 1.25-1.21 (t, *J* = 6,8 Гц, 6H).

Стадия 6

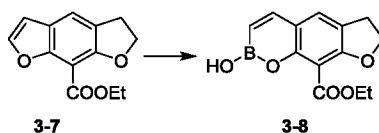


15

В реакционную колбу добавляли соединение **3-6** (9,80 г; 30,2 ммоль; 1,0 экв.), 98 мл дихлорэтана (DCE; 10 об.) и 2,38 г смолы Amberlyst 15 (25 масс.-%-ной) и смесь кипятили с обратным холодильником до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении и фильтрат
 20 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая соединение **3-7** (примерно 4,51 г; выход 64,3%).

25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.62-7.61 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 6.67-6.66 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4.80-4.76 (t, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4.50-4.51 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 1.46-1.42 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 7

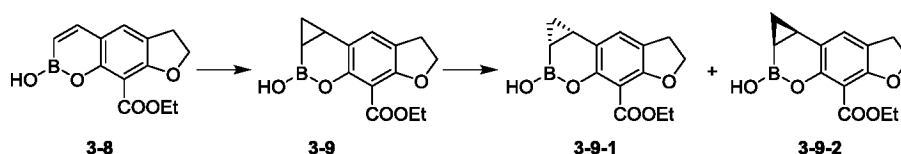


В реакционную колбу помещали навеску хлорида никеля (0,505 г; 3,88 ммоль; 0,2 экв.), добавляли тетрагидрофуран (22,5 мл; 5 об.) и затем
 30 добавляли три-*n*-октилфосфин (3,20 г; 7,78 ммоль; 0,4 экв.). После продувки азотом реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. В другую реакционную колбу помещали

навеску соединения **3-7** (4,51 г; 19,4 ммоль; 1,0 экв.), добавляли тетрагидрофуран (67,5 мл; 15 об.), затем добавляли бис(пинаколато)дифторид (7,41 г; 29,2 ммоль; 1,5 экв.), карбонат калия (7,24 г; 54,5 ммоль; 2,7 экв.) и карбонат цезия (1,90 г; 5,83 ммоль; 0,3 экв.) и в конце добавляли каталитическую систему, приготовленную с использованием хлорида никеля/три-*n*-октилфосфина. После продувки азотом реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную систему охлаждали до 0-5°C, добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЕ; 199 мл; 15 об.) и деионизованную воду (199 мл; 15 об.) и значение pH подводили до 1, используя 6 н. раствор соляной кислоты. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Смесь разделяли на слои. Водную фазу один раз экстрагировали МТБЕ (132 мл; 10 об.). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали при пониженном давлении и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали, используя С18-колонку для препаративной обращенно-фазовой хроматографии. Желаемый компонент собирали, концентрировали, значение pH подводили до 1-2, используя 6 н. раствор соляной кислоты и затем экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, получая соединение **3-8** (4,14 г; выход 82,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.99 (br, 1H), 7.78-7.75 (d, *J* = 12,0 Гц, 1 H), 7.48 (s, 1H), 6.00-5.97 (d, *J* = 12,0 Гц, 1 H), 4.73-4.69 (t, *J* = 17,2 Гц, 2 H), 4.39-4.33 (q, *J* = 7,2 Гц, 2 H), 3.28-3.24 (t, *J* = 8,8 Гц, 2 H), 1.37-1.33 (t, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

Стадия 8



Реакционную колбу продували аргоном и добавляли 1 М раствор диэтилцинка в *n*-гексане (55,7 мл; 4,0 экв.). Реакционную систему охлаждали до -40°C. В 9 мл дихлорметана растворяли диодметан (29,8 г; 111 ммоль; 8,0 экв.) и полученный раствор медленно по каплям, используя шприц, добавляли к раствору диэтилцинка в *n*-гексане. Смесь перемешивали при -40°C в течение следующих 30 мин. В 9 мл дихлорметана растворяли трифторуксусную кислоту (6,35 г; 55,7 ммоль; 4,0 экв.) и полученный раствор медленно по каплям, используя шприц, добавляли к вышеупомянутому раствору. Смесь перемешивали при -40°C в течение еще 30 мин. В 12,5 мл дихлорметана растворяли соединение **3-8** (3,62 г;

13,9 ммоль; 1,0 экв.) и полученный раствор медленно по каплям, используя шприц, добавляли к вышеупомянутой системе. По завершении добавления по каплям смесь медленно нагревали до комнатной температуры при протекании реакции в течение еще 3 ч. Реакцию гасили 1 М раствором соляной кислоты и систему разбавляли 25 мл дихлорметана. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали 25 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали препаративной HPLC, получая рацемат **3-9** (1,42 г; выход 37,3%). После хирального разделения рацемата **3-9** получали соединение **3-9-1** (примерно 320 мг) и соединение **3-9-2** (примерно 300 мг).

Соединение **3-9-1** в индивидуальной конфигурации:

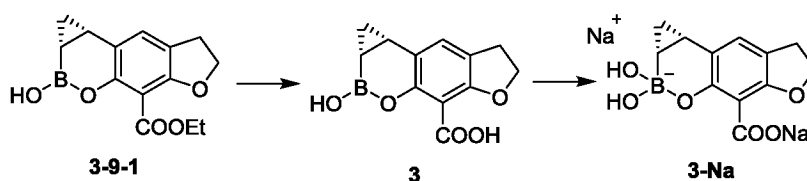
анализ методом хиральной HPLC: время удерживания 2,832 мин; хиральная чистота > 99% (колонка: Chiralpak IG, 250 × 30 мм (внутр. диам.), 10 мкм; подвижные фазы: А: CO₂; В: метанол (с 0,1% NH₃·H₂O)).

Соединение **3-9-2** в индивидуальной конфигурации:

анализ методом хиральной HPLC: время удерживания 2,968 мин; хиральная чистота > 99% (колонка: Chiralpak IG, 250 × 30 мм (внутр. диам.), 10 мкм; подвижные фазы: А: CO₂; В: метанол (с 0,1% NH₃·H₂O)).

Рацемат **3-9**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.16 (s, 1H), 5.97 (br, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.40-4.34 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3.16-3.11 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.38-1.35 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 1.31-1.25 (m, 1H), 0.61-0.51 (m, 1H), 0.42-0.39 (m, 1H).

Стадия 9



В реакционную колбу добавляли 0,25 мл метанола и 0,25 мл 1,4-диоксана, добавляли соединение **3-9-1** (54,8 мг; 0,200 ммоль; 1,0 экв.) и добавляли 0,25 мл 25 масс.%-ного водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь оставляли на ночь при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола и 1,4-диоксана и дополнительно добавляли 1 мл деионизованной воды. значение pH системы подвели до 8, используя 6 М раствор соляной кислоты, и экстрагировали МТБЕ. значение pH водной фазы подвели до 1-2, используя 6 М раствор соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали 5 мл этилацетата до тех пор, пока в водной фазе не оставалось продукта. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **3** в форме свободной кислоты (40,8 мг). Это соединение в форме свободной кислоты растворяли в 4 мл ацетонитрила. Аккуратно отвешивали 2,0 экв. гидроксида натрия для приготовления 4 мл водного раствора и этот раствор добавляли к
 5 вышеупомянутой реакционной системе. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила и водную фазу непосредственно лиофилизировали, получая продукт **3-Na** (39,5 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6.83 (s, 1H), 4.48-4.36 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3.02-2.98
 10 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1.88 (br, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.29 (br, 1H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.28-0.22 (m, 1H), 0.20-0.16 (m, 1H).

Пример 4

Стадия 1

Соединение **1i** разделяли препаративной обращенно-фазовой
 15 хроматографией (колонка: Atlantis T3, 19 × 150 мм; 5 мкм, от Waters; подвижная фаза 1: 0,05%-ная муравьиная кислота (FA)/ H_2O ; подвижная фаза 2: ацетонитрил (ACN)) на **изомер 1i-1** (17 мг; выход 14%) и **изомер 1i-2** (52 мг; выход 42%).

Соединение **1i-1**

MS (ESI) m/z 455,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 HPLC-анализ: время удерживания 4,16 мин (колонка: Acquity BEH C18, 2,1 × 50 мм; 1,8 мкм, от Waters; подвижная фаза 1: 0,05%-ная FA/ H_2O ; подвижная фаза 2: 0,05%-ная FA/ACN).

Соединение **1i-2**

MS (ESI) m/z 455,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 HPLC-анализ: время удерживания 4,22 мин (колонка: Acquity BEH C18, 2,1 × 50 мм; 1,8 мкм, от Waters; подвижная фаза 1: 0,05%-ная FA/ H_2O ; подвижная фаза 2: 0,05%-ная FA/ACN).

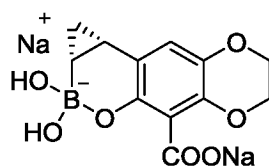
Стадия 2

30 Соединение **1-1** получали согласно способу со стадии 9 примера 1, используя соединение **1i-2** в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.85 (s, 1H), 4.18 (tq, $J = 6,2$; 3,6 Гц, 4H), 4.12 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 2.16 (td, $J = 7,9$; 4,0 Гц, 1H), 1.24 (ddd, $J = 10,8$; 7,9; 3,3 Гц, 1H), 0.44 (ddd, $J = 10,5$; 8,1; 6,0 Гц, 1H), 0.22 (dt, $J = 6,4$; 3,7 Гц, 1H).

MS (ESI) m/z 263,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3



Соединение 1-1 добавляли в реакционную колбу и добавляли 2,05 экв. водного раствора NaOH. Раствор перемешивали в течение 1 ч и затем непосредственно лиофилизировали, получая соединение 1-1-Na.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6.51 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.30 (br, 1H), 0.77-0.72 (m, 1H), 0.33-0.30 (m, 1H), 0.26-0.20 (m, 1H).

Биологическая оценка

Помимо этого, настоящее изобретение описано и разъяснено ниже ссылкой на примеры тестирования, которые не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример тестирования 1

1. Цель

Определить минимальные ингибирующие концентрации (MIC) соединений/комбинаций соединений в отношении 3 штаммов лекарственно устойчивых бактерий.

2. Материалы

1) Антибиотики цефепим и биापенем (приобретенные у MCE Inc.). Эти два антибиотика растворяли в соответствующих растворителях для приготовления растворов с концентрацией 12,8 мг/мл.

2) QPX-7728 (синтезированный согласно WO2018005662A1), VNRX-5133 (синтезированный согласно WO2014089365A1), соединение 1 и соединение 2 готовили в виде растворов в DMSO с концентрацией 3,2 мг/мл.

3) Тест-штаммы: штамм *Escherichia coli* ARLG-2829 (из мочи), который можно использовать для тестирования способности ингибиторов β -лактамаз усиливать действие цефепима на β -лактамазы класса В и класса D; штамм *Klebsiella pneumoniae* ATCC (Американская коллекция типовых культур) BAA-1705, который можно использовать для тестирования способности ингибиторов β -лактамаз усиливать действие цефепима и биапенема на β -лактамазы класса А; штамм *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-2472, который можно использовать для тестирования способности ингибиторов β -лактамаз усиливать действие цефепима и биапенема на β -лактамазы класса В.

3. Методики

Бокс микробиологической безопасности стерилизовали ультрафиолетовым излучением в течение 30 мин. Пробирки с бактериями в глицерине доставали из морозильной камеры (-80°C) и в этих пробирках с глицерином осторожно прочерчивали штрихи, используя петли для инокулирования. Бактериями инокулировали планшеты с твердым агаром Мюллера-Хинтон II (МНIIА). Планшеты инкубировали в течение ночи в инкубаторе при 37°C.

В колонку 1 96-луночного планшета с лунками с v-образным дном добавляли по 30 мкл концентрированных растворов соединений, а в колонки 2-10 добавляли DMSO. После этого из колонки 1 в колонку 2, используя пипетку, переносили по 15 мкл растворов и тщательно и аккуратно перемешивали, а затем из колонки 2 в колонку 3 переносили по 15 мкл растворов; процесс серийного разведения продолжали до колонки 10 (получали рабочие 200×растворы ингибиторов β-лактамаз). Растворы упомянутых двух антибиотиков разбавляли соответствующими растворителями для приготовления растворов с концентрацией 1,6 мг/мл.

В лунки нового 96-луночного планшета с круглодонными лунками добавляли по 1 мкл 200×растворов ингибиторов β-лактамаз и по 1 мкл растворов антибиотиков (1,6 мг/мл). Планшет, который инкубировали в течение ночи, доставали из инкубатора и, используя петлю для инокулирования, отбирали несколько моноклонов в нормальный физиологический раствор. Содержание бактерий в суспензии подвели примерно до $1,0 \times 10^8$ колониеобразующих единиц (CFU)/мл, суспензию разбавляли средой в 200 раз и в лунки планшета для тестирования добавляли по 198 мкл полученной суспензии бактерий. Планшет для тестирования инкубировали в инкубаторе при 37°C в течение 18-24 ч. 96-луночный планшет, который инкубировали в течение 20 ч, доставали из инкубатора. Концентрацию соединения, которая предотвращала видимый рост бактерий, определяли как минимальную ингибирующую концентрацию.

Минимальные ингибирующие концентрации соединения 1 и соединения 2 в отношении трех разных штаммов в присутствии цефепима и биापенема показаны в приведенной ниже таблице.

Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)			
Название соединения	Тип штамма		
		<i>Escherichia coli</i> ARLG-2829	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2472

	Цефепим (8 мкг/мл)	Цефепим (8 мкг/мл)	Биапенем (8 мкг/мл)	Цефепим (8 мкг/мл)	Биапенем (8 мкг/мл)
QPX-7728	1	16	8	0,25	≤0,03125
Соединение 1	0,5	16	4	0,5	≤0,03125
VNRX-5133	2	>16	2	0,25	≤0,03125
Соединение 2	>16	>16	>16	>16	1

Пример тестирования 2

1. Цель

5 Определить минимальные ингибирующие концентрации (MIC) соединения 1-1-На и QPX-7728 в комбинации с цефепимом в отношении лекарственно устойчивых бактерий.

2. Материалы

1) Антибиотик цефепим растворяли в соответствующем растворителе для приготовления раствора с концентрацией 12,8 мг/мл.

10 2) QPX-7728 и соединение 1-1-На готовили в виде растворов в DMSO с концентрацией 3,2 мг/мл.

3) Тест-штаммы: цефепим-резистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* (Банк антибиотикоустойчивых изолятов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Центра по контролю заболеваний (FDA-CDC AR-BANK), № 0033, FDA-CDC AR-BANK, № 0035, FDA-CDC AR-BANK, № 0078), цефепим-резистентные штаммы *Escherichia coli* (FDA-CDC AR-BANK, № 0055, FDA-CDC AR-BANK, № 0114, FDA-CDC AR-BANK, № 0371, FDA-CDC AR-BANK, № 0370), цефепим-резистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* (FDA-CDC AR-BANK, № 0003, FDA-CDC AR-BANK, № 0126, FDA-CDC AR-BANK, № 0080, FDA-CDC AR-BANK, № 0076, FDA-CDC AR-BANK, № 0158) и цефепим-

15

20

резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (FDA-CDC AR-BANK, № 0439, FDA-CDC AR-BANK, № 0444, FDA-CDC AR-BANK, № 0246, FDA-CDC AR-BANK, № 0441) от Eurofins Inc.

3. Методики

5 Бокс микробиологической безопасности стерилизовали ультрафиолетовым излучением в течение 30 мин. Пробирки с бактериями в глицерине доставали из морозильной камеры (-80°C) и в этих пробирках с глицерином осторожно прочерчивали штрихи, используя петли для инокулирования. Бактериями инокулировали планшеты с твердым МНIIА. Планшеты инкубировали в течение 10 ночи в инкубаторе при 37°C.

В колонку 1 96-луночного планшета с лунками с v-образным дном добавляли по 30 мкл концентрированного раствора соединения, а в колонки 2-10 добавляли DMSO. После этого из колонки 1 в колонку 2, используя пипетку, переносили по 15 мкл растворов и тщательно и аккуратно перемешивали, а затем из колонки 2 в 15 колонку 3 переносили по 15 мкл растворов; процесс серийного разведения продолжали до колонки 10 (получали рабочие 200×растворы ингибиторов β-лактамаз). Раствор упомянутого антибиотика разбавляли соответствующим растворителем для приготовления раствора с концентрацией 1,6 мг/мл.

20 Минимальные ингибирующие концентрации QPX-7728 и соединения 1-1-Na в отношении трех разных штаммов в присутствии цефепима (CPM) показаны в приведенной ниже таблице.

Штамм	№ штамма	концентрация для достижения бактериостатического эффекта, когда MIC для CPM установлена на уровне 8 мкг/мл, составляет		
		CPM	QPX7728	1-1-Na
Цефепим-резистентный <i>Acinetobacter baumannii</i>	FDA-CDC AR-BANK, № 0033	>8	>16	>16
	FDA-CDC AR-BANK, № 0035	>8	>16	>16
	FDA-CDC AR-BANK, № 0078	>8	16	>16
Цефепим-резистентный <i>Escherichia</i>	FDA-CDC AR-BANK, № 0055	>8	0,5	1
	FDA-CDC AR-BANK, № 0114	>8	≤0,0156	0,03125
	FDA-CDC AR-BANK, № 0371	>8	≤0,0156	≤0,0156

<i>coli</i>	FDA-CDC AR-BANK, № 0370	>8	0,125	1
Цефепим- резистентный <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	FDA-CDC AR-BANK, № 0003	>8	0,03125	0,125
	FDA-CDC AR-BANK, № 0126	>8	≤0,0156	≤0,0156
	FDA-CDC AR-BANK, № 0080	>8	0,5	2
	FDA-CDC AR-BANK, № 0076	>8	0,25	0,25
	FDA-CDC AR-BANK, № 0158	>8	0,5	2
Цефепим- резистентный <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	FDA-CDC AR-BANK, № 0439	>8	>16	>16
	FDA-CDC AR-BANK, № 0444	>8	4	16
	FDA-CDC AR-BANK, № 0246	>8	>16	>16
	FDA-CDC AR-BANK, № 0441	>8	2	8
Контрольный штамм	<i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922 (0,016-0,12 мкг/мл)	0,0156	---	---
Контрольный штамм	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853 (0,5-4 мкг/мл)	1	---	---

Результаты показывают, что и соединение 1-1-Na, и QPX-7728 могут значительно восстанавливать антибактериальную активность цефепима в отношении цефепим-резистентных штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

Пример тестирования 3

1. Цель

Сравнить способности соединения 1-1-Na и QPX-7728 в плане восстановления бактерицидной активности СРМ.

2. Материалы

- 1) Антибиотик цефепим растворяли в соответствующем растворителе для приготовления раствора с концентрацией 12,8 мг/мл.
- 2) QPX-7728 и соединение 1-1-Na готовили в виде растворов в DMSO с концентрацией 3,2 мг/мл.
- 3) Тест-штаммы: цефепим-резистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*

(ARLG-1127 (из мочи), ARLG-1195, ARLG-1196, ATCC BAA-1705, ATCC BAA-1898, ATCC BAA-1899, ATCC BAA-2343, ATCC BAA-2470), экспрессирующие разные типы β -лактамаз, от Eurofins Inc.

3. Методики

5 Бокс микробиологической безопасности стерилизовали ультрафиолетовым излучением в течение 30 мин. Пробирки с бактериями в глицерине доставали из морозильной камеры (-80°C) и в этих пробирках с глицерином осторожно прочерчивали штрихи, используя петли для инокулирования. Бактериями инокулировали планшеты с твердым МНIIА. Планшеты инкубировали в течение
10 ночи в инкубаторе при 37°C.

В колонку 1 96-луночного планшета с лунками с v-образным дном добавляли по 30 мкл концентрированного раствора соединения, а в колонки 2-10 добавляли DMSO. После этого из колонки 1 в колонку 2, используя пипетку, переносили по 15 мкл растворов и тщательно и аккуратно перемешивали, а затем из колонки 2 в
15 колонку 3 переносили по 15 мкл растворов; процесс серийного разведения продолжали до колонки 10 (получали рабочие 200xрастворы ингибиторов β -лактамаз). Раствор упомянутого антибиотика разбавляли соответствующим растворителем для приготовления раствора с концентрацией 1,6 мг/мл.

20 Минимальные ингибирующие концентрации QPX-7728 и соединения 1-1-Na в отношении трех разных штаммов в присутствии цефепима показаны в приведенной ниже таблице.

Известная β -лактамаза	Класс	Штамм	№ штамма	MIC (мкг/мл)					
				СРМ	Цефепим + 1-1-Na (8 мкг/мл)	Цефепим + QPX7728 (8 мкг/мл)	1-1-Na	QPX-7728	СРМ
КРС, КРС-3, TEM, TEM-1	Класс А	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARLG-1127 (из мочи)	>128	0,25	≤0,125	>128	64	>128
Группа СТМ-1, SHV, NDM	Класс А, В	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARLG-1195	>128	≤0,125	≤0,125	>128	32	64
Группа СТМ-1, SHV, NDM, TEM	Класс А, В	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARLG-1196	128	≤0,125	≤0,125	128	32	128
КРС-2, TEM, SHV	Класс А	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1705	>128	≤0,125	≤0,125	>128	32	64
КРС-2	Класс А	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1898	>128	≤0,125	≤0,125	>128	32	64
КРС-2	Класс А	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1899	>128	≤0,125	≤0,125	64	32	32

KPC	Класс А	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2343	>128	0,25	≤0,125	>128	32	128
NDM-1	Класс В	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2470	>128	≤0,125	≤0,125	64	16	>128

Результаты показывают, что и соединение 1-1-Na, и QPX-7728 могут значительно восстанавливать антибактериальную активность цефепима в отношении цефепим-резистентного штамма *Klebsiella pneumoniae*.

5

Пример тестирования 4

1. Цель

Сравнить влияние однократного внутривенного введения соединения 1-1-Na и динатриевой соли QPX-7728 на мышей ICR.

10

2. Материалы

Точные навески динатриевой соли соединения QPX-7728 (синтезированного согласно CN109415386) и соединения 1-1-Na (рассчитанное количество свободного лекарственного средства = отвешенное количество × поправочный коэффициент), сначала растворяли в стерильной воде для инъекций до концентрации 40 мг/мл, а затем разбавляли нормальным физиологическим раствором до необходимых для введения концентраций. Растворы готовили в день введения и хранили при 4°C.

15

3. Методики

Мышам ICR, объединенным в группы так, как приведено ниже, выполняли однократные внутривенные инъекции. Собирали образцы крови из подкожной вены или фундального венозного сплетения в моменты времени 0,083 ч, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч и 12 ч после введения (примерно по 0,1 мл на одну временную точку). Для определения концентрации в плазме крови в разные моменты времени применяли метод биологического анализа и рассчитывали соответствующие фармакокинетические параметры.

20

Группа	Группа введения	Доза, мг/кг	Конц-я, мг/мл	Объем, мл/кг	№ животных	
					Самки	Самцы
1	Соединение 1-1-Na	10	1	10	3F01-3F03	3M01-3M03
2	Соединение 1-1-Na	100	10	10	4F01-4F03	4M01-4M03

3	QPX7728, динатриевая соль	10	1	10	1F01-1F03	1M01-1M03
4	QPX7728, динатриевая соль	100	10	10	2F01-2F03	2M01-2M03

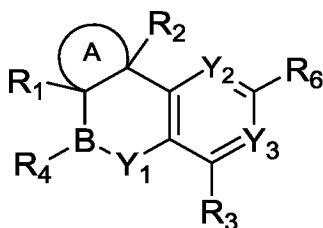
Результаты показаны в приведенной ниже таблице.

Образец	Доза (мг/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (ч*нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)
1-1-Na	10	1,92	0,083	146333,33	210877,57	213340,25
	100	2,96	0,083	607000,00	1395153,66	1539755,27
QPX-7728, динатриевая соль	10	2,90	0,083	65800,00	44689,03	46044,19
	100	2,1	0,083	399000,0	297241,4	299678,7

- 5 Результат показывает, что воздействие соединения 1-1-Na при однократном внутривенном введении мышам было примерно в 5 раз сильнее, чем в случае динатриевой соли QPX-7728. Таким образом, схожего действия лекарственного средства можно достичь в более низкой дозе, которая вызывает меньше токсических и побочных эффектов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, ротамер, таутомер или дейтерированное соединение,



I

где

кольцо A выбрано из группы, состоящей из следующих возможно замещенных кольцевых систем: карбоцикла, гетероцикла, ароматического кольца и гетероароматического кольца;

Y₁ выбран из группы, состоящей из -O- и -S-;

Y₂ выбран из группы, состоящей из CR₅ и N, Y₃ выбран из группы, состоящей из CR₅' и N, и Y₂ и Y₃ одновременно не являются N;

R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, -NR_iR_j, -C(O)R_k, -C(O)OR_k, -S(O)R_k, -S(O)OR_k, -S(O)(O)R_k, -S(O)(O)OR_k, -C(S)R_k, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозфира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, -NR_iR_j, -C(O)R_k, -C(O)OR_k, -S(O)R_k, -S(O)OR_k, -S(O)(O)R_k, -S(O)(O)OR_k, -C(S)R_k, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозфира и изоостера карбоновой кислоты;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из следующих возможно замещенных групп: -NR_iR_j, гидроксигруппы, алкокси и галогена;

R₅ выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, -NR_iR_j, -C(O)R_k, -C(O)OR_k, -S(O)R_k, -S(O)OR_k, -S(O)(O)R_k, -S(O)(O)OR_k, -C(S)R_k, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозфира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, или R₅ и R₆ вместе со своими соседними атомами углерода образуют следующую возможно замещенную кольцевую систему: карбоцикл, гетероцикл, ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, спирокарбоцикл, спирогетероцикл, конденсированный карбоцикл, конденсированный гетероцикл, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное

гетероароматическое кольцо;

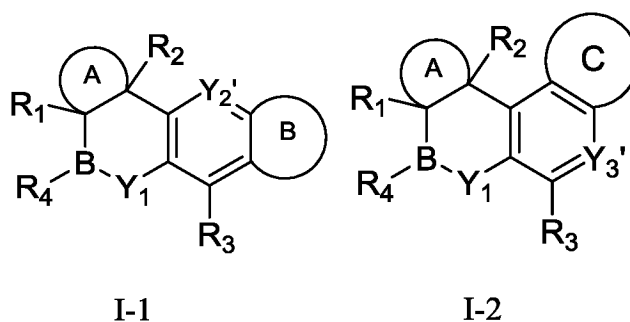
R_5' выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиоэфира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, или R_5' и R_6 вместе со своими соседними атомами углерода образуют следующую возможно замещенную кольцевую систему: карбоцикл, гетероцикл, ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, спирокарбоцикл, спирогетероцикл, конденсированный карбоцикл, конденсированный гетероцикл, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо;

при условии, что R_6 , по меньшей мере один из R_5 и R_5' и соседние атомы углерода образуют кольцевую систему;

R_i и R_j каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси;

R_k независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, алкокси, гидроксигруппы и $-NR_iR_j$, при этом алкил, алкокси и галогеналкил возможно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, гидроксигруппы, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, оксо-, тио-, карбоксила, нитро-, циано-, алкокси-, группы простого алкилтиоэфира, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-1 или I-2:



где кольцо A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и Y_1 являются такими, как описано в п. 1;

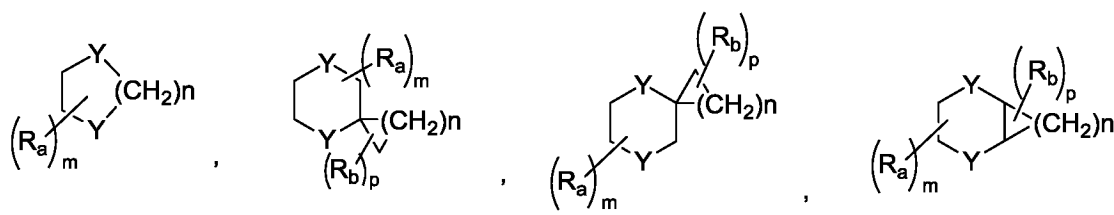
кольцо B и кольцо C каждое независимо выбрано из группы, состоящей из следующих возможно замещенных кольцевых систем: карбоцикла, гетероцикла, ароматического кольца, гетероароматического кольца, спирокарбоцикла, спирогетероцикла, конденсированного карбоцикла, конденсированного гетероцикла, конденсированного ароматического кольца и конденсированного гетероароматического кольца;

Y_2' выбран из группы, состоящей из CR_5 и N;

Y_3' выбран из группы, состоящей из CR_5' и N;

R_5 и R_5' каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: алкила, алкенила, алкинила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, алкокси, группы простого алкилтиозэфира, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

3. Соединение по п. 1, где кольцевая система, образованная из R_6 , по меньшей мере одного из R_5 и R_5' и соседних атомов углерода, выбрана из группы, состоящей из следующих кольцевых систем:



где

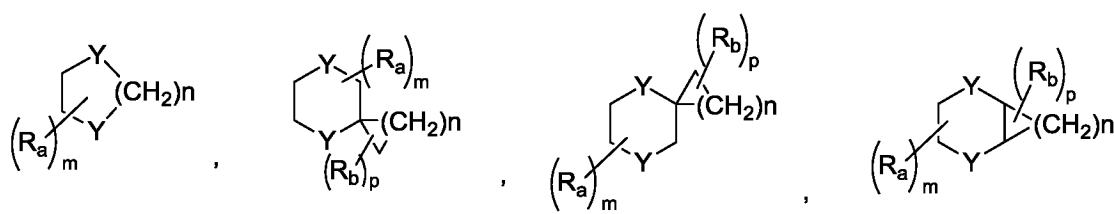
Y независимо выбран из группы, состоящей из CH_2 , NH, O и S;

R_a и R_b каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих возможно замещенных групп: C_1 - C_6 алкила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, оксо, тио, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, C_1 - C_6 алкокси, группы простого C_1 - C_6 алкилтиозэфира, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 7-10-членного конденсированного циклоалкила, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

m и p каждый независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

4. Соединение по п. 2, где кольцо B и кольцо C каждое независимо выбрано из группы, состоящей из следующих кольцевых систем:



где

Y независимо выбран из группы, состоящей из CH_2 , NH, O и S;

R_a и R_b каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующих возможно замещенных групп: C_1 - C_6 алкила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, сульфгидрида, $-NR_iR_j$, оксо, тио, $-C(O)R_k$, $-C(O)OR_k$, $-S(O)R_k$, $-S(O)OR_k$, $-S(O)(O)R_k$, $-S(O)(O)OR_k$, $-C(S)R_k$, нитро, циано, C_1 - C_6 алкокси, группы простого C_1 - C_6 алкилтиозэфира,

C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 7-10-членного конденсированного циклоалкила, 7-10-членного конденсированного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, 8-12-членного конденсированного циклоарила и 5-12-членного конденсированного гетероарила;

n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

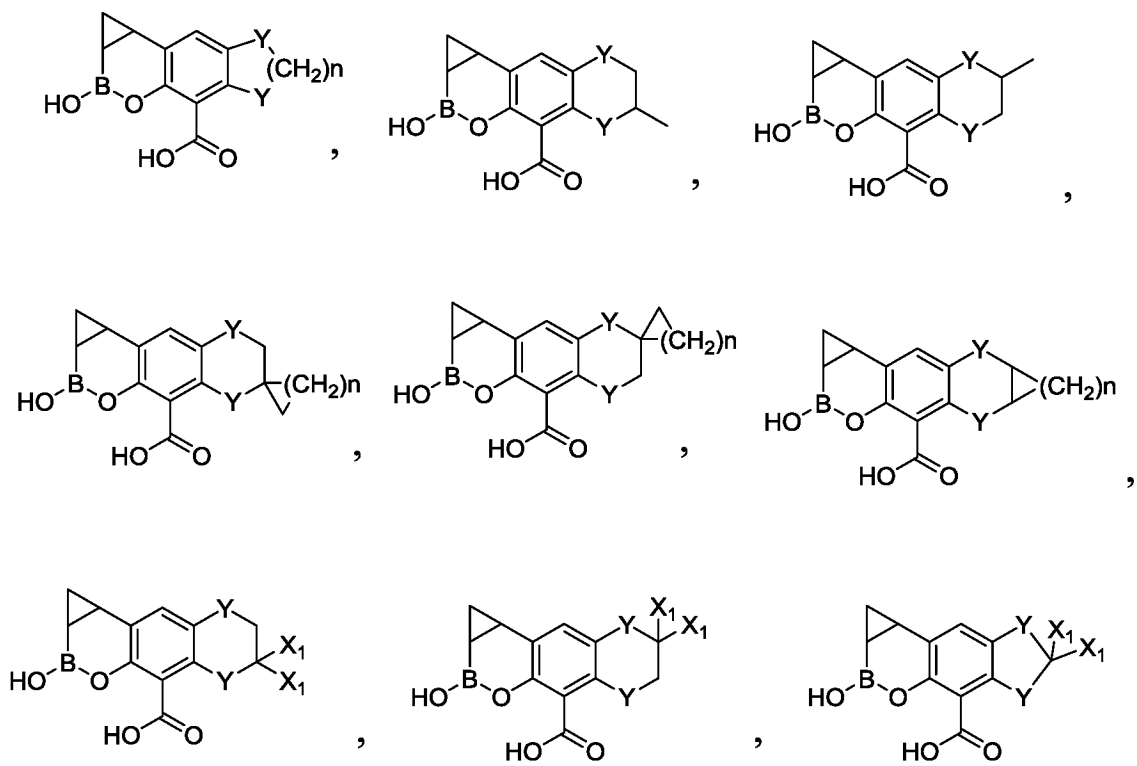
m и p каждый независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода и следующих возможно замещенных групп: C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, галогена, дейтерия, гидроксигруппы, -NR_iR_j и C₁-C₆алкокси.

6. Соединение по любому из п.п. 1-4, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из возможно замещенного 3-12-членного, предпочтительно 3-6-членного карбоцикла и гетероцикла.

7. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R₃ независимо выбран из группы, состоящей из возможно замещенной группы -C(O)OR_k и возможно замещенного изостера карбоновой кислоты.

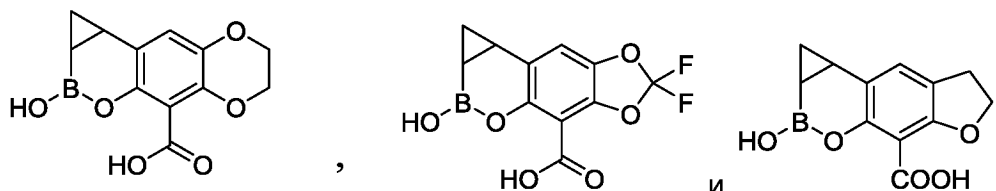
8. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



или их фармацевтически приемлемых солей, или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений, где

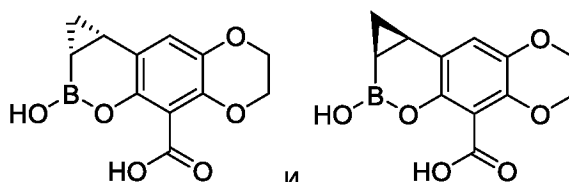
Y независимо выбран из группы, состоящей из CH₂, NH, O и S; n независимо выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6; X₁ независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и Br.

9. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

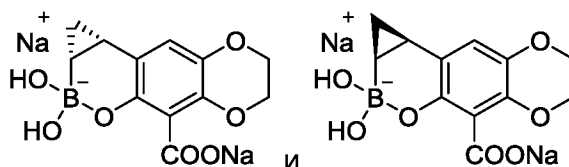


или их фармацевтически приемлемых солей, или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений.

10. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



или их фармацевтически приемлемых солей, или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений, предпочтительно из



или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их стереоизомеров, ротамеров, таутомеров или дейтерированных соединений по любому из п.п. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

12. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера, ротамера, таутомера или дейтерированного соединения по любому из п.п. 1-10 для приготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции.

13. Применение по п. 12, отличающееся тем, что инфекция включает бактерию, выбранную из группы, состоящей из: *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Borrelia burgdorferi*, *Kingella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides* из группы гомологии 3452A, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcusagalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcusfaecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus*

saprophyticus, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus*, подвида *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus saccharolyticus*.

14. Применение по п. 12, отличающееся тем, что инфекция включает бактерию, выбранную из группы, состоящей из: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* и *Bacteroides splanchnicus*.