

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490831 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.27

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.26

(51) Int. Cl. C07F 9/6558 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)  
A61P 13/02 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ LpxC И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/249,166

(32) 2021.09.28

(33) US

(86) PCT/US2022/044710

(87) WO 2023/055686 2023.04.06

(71) Заявитель:

БЛЭКСМИТ МЕДСИНС, ИНК. (US)

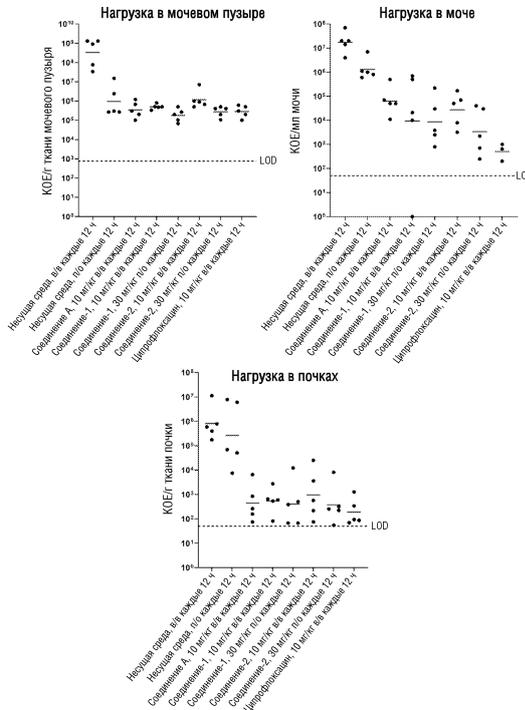
(72) Изобретатель:

Тэн Минь (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения-ингибиторы LpxC, а также содержащие упомянутые соединения фармацевтические композиции и способы их применения при лечении заболевания, при котором было бы полезно лечение ингибитором LpxC, включая инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, такие как инфекции мочевыводящих путей, и т.п.



A1

202490831

202490831

A1

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580903EA/085

## ИНГИБИТОРЫ LРХС И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 63/249,166, поданной 28 сентября 2021 года, которая включена во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

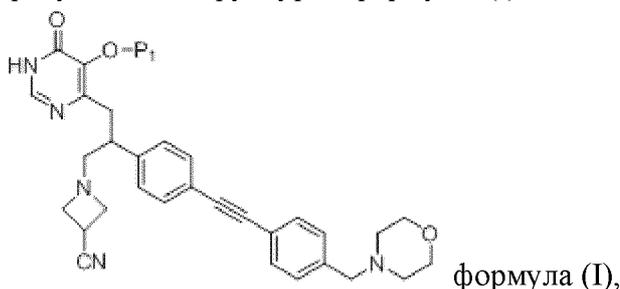
### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Существует потребность в медицинских способах эффективного лечения заболевания, вызванного бактериальной инфекцией.

### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

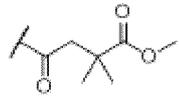
[0003] В настоящем документе предложены соединения-ингибиторы LрхС, а также содержащие упомянутые соединения фармацевтические композиции и способы их применения при лечении заболевания, при котором было бы полезно лечение ингибитором LрхС, включая инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, такие как инфекции мочевыводящих путей, и т. п.

[0004] Согласно одному аспекту в настоящем документе предложено соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-S(=O)_2OR^1$ ,  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ ,  $-S(=O)_2R^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ ,  $-C(=O)R^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,

$-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ ,  $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)NR^5R^6$  или  ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

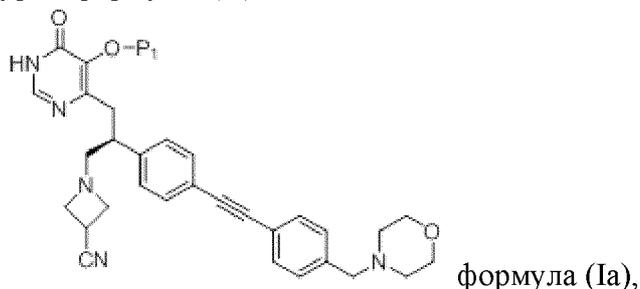
$R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

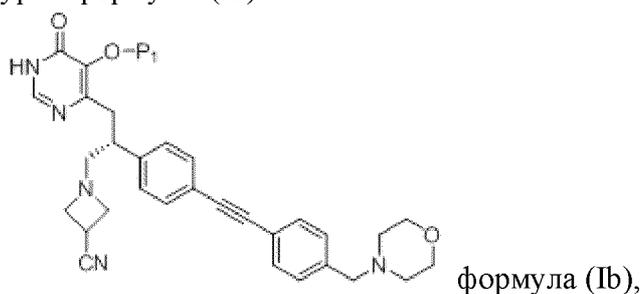
или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> фторалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

[0005] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение характеризуется структурой формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтически приемлемым сольватом.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение характеризуется структурой формулы (Ib):



или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтически приемлемым сольватом.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления

P<sub>1</sub> представляет собой -P(=O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(=O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -(CHR<sup>4</sup>)-O-C(=O)OR<sup>2</sup>, -C(=O)-O-(CHR<sup>4</sup>)-O-C(=O)R<sup>2</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>2</sup>,

-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> или ;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил; и

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил;

или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2

заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

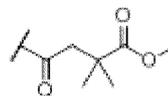
R<sup>4</sup> представляет собой водород, -CH<sub>3</sub> или фенил; и

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления, P<sub>1</sub> представляет собой -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH(CH<sub>3</sub>))-O-C(=O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH(CH<sub>3</sub>))-O-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-(CH(фенил))-O-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или



[0010] Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтические композиции составлены для введения млекопитающему путем внутривенного введения или перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтические композиции находятся в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, дисперсии или раствора.

[0011] Согласно другому аспекту в настоящем документе раскрыт способ лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, у нуждающегося в этом пациента, включающий в себя введение пациенту соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления, инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из пневмонии, сепсиса, кистозного фиброза, внутрибрюшной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей. Согласно некоторым вариантам осуществления, инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, уретральных инфекций и инфекций почек. Согласно некоторым вариантам осуществления, инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, представляет собой хронические инфекции мочевыводящих путей. Согласно некоторым вариантам осуществления,

инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, представляет собой осложненные инфекции мочевыводящих путей. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение не оказывает эффекта на грамположительные бактерии.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват вводят пациенту путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии. Согласно другим вариантам осуществления, соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват вводят пациенту перорально.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления, введение предназначено для лечения существующей инфекции. Согласно другим вариантам осуществления, введение предназначено в качестве профилактики.

[0014] Предложены изделия, которые включают в себя упаковочный материал, описанные в настоящем документе соединения, ингибирующие LpxC, или их фармацевтически приемлемую соль, или их фармацевтически приемлемый сольват, внутри упаковочного материала, и этикетку, на которой указано, что соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, или содержащую его композицию, применяют для модулирования активности LpxC или для лечения, предупреждения или ослабления интенсивности одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, при которых было бы полезно модулирование активности LpxC.

[0015] Другие цели, характерные черты и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидными из последующего подробного описания. Тем не менее следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, приведены лишь в качестве иллюстрации, поскольку из подробного описания специалистов в данной области техники станут очевидны различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

#### ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0016] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки для определенных целей, указанных в настоящем документе.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0017] На Фигуре 1 представлена средняя конечная нагрузка *E. coli* UTI 89 в моче, мочевом пузыре и почке по завершению 96-часового исследования инфекции мочевыводящих путей.

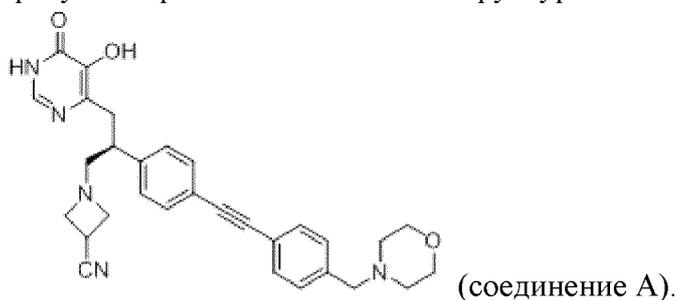
[0018] На Фигуре 2 представлена средняя конечная нагрузка *K. pneumoniae* ВАА-1705 в моче, мочевом пузыре и почке по завершению 96-часового исследования инфекции мочевыводящих путей.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

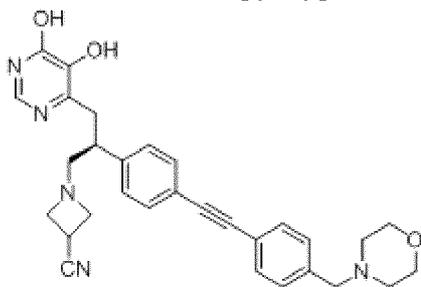
[0019] В настоящем документе предложены соединения-ингибиторы LpxC, а также содержащие упомянутые соединения фармацевтические композиции и способы их применения при лечении заболевания, при котором было бы полезно лечение ингибитором LpxC, включая инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, такие как инфекции мочевыводящих путей, и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, представляют собой пролекарства соединения А.

#### Соединение А

[0020] Соединение А относится к (S)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрилу, который характеризуется представленной ниже структурой.



[0021] Соединение А также известно как (S)-1-(3-(5,6-дигидроксипиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрилу, который является таутомером представленной выше структуры и характеризуется представленной ниже структурой.



[0022] Соединение А представляет собой мощный ингибитор UDP-{3-O-[(R)-3-гидроксимиристоил]}-N-ацетилглюкозаминдеацетилазы (LpxC). LpxC представляет собой важный фермент, участвующий в первой обязательной стадии биосинтеза липида А у грамотрицательных бактерий. Липид А представляет собой важный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий. LpxC высоко консервативен среди штаммов грамотрицательных бактерий, что делает LpxC привлекательной мишенью для лечения грамотрицательных инфекций.

[0023] Соединение А представляет собой ингибитор LpxC, который применим в способах лечения, описанных в настоящем документе. В клеточных линиях грамотрицательных бактерий соединение А представляет собой мощный ингибитор, демонстрируя значения MIC <1 мкг/мл в отношении клеточных линий *E. coli* и *K.*

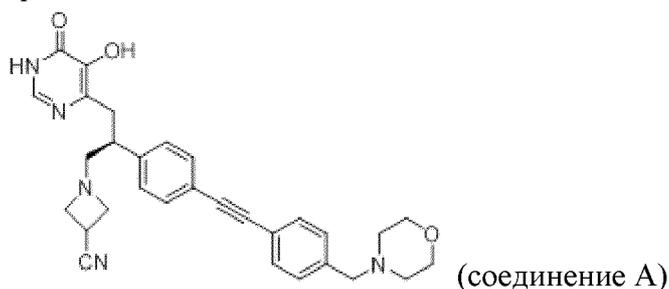
*pneumoniae*. Кроме того, соединение А не ингибирует линии грамположительных бактерий, таких как *S. aureus*.

[0024] Получение и применение соединения А было ранее описано (см., документы WO 2020/061375, US 2021/0221796, WO 2021/195260 и US 2021/0309651, каждый из которых включен во всей его полноте в настоящий документ посредством ссылки).

#### Пролекарства

[0025] Термин «пролекарство» предназначен для обозначения соединения, которое согласно некоторым вариантам осуществления преобразуется в биологически активное соединение в физиологических условиях или посредством сольволиза. Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественнику биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство обычно неактивно при введении субъекту, но преобразуется *in vivo* в активное соединение, например, посредством гидролиза. Пролекарственное соединение часто предоставляет преимущества в плане растворимости, совместимости с тканями или отсроченного высвобождения в организме млекопитающих. (см., например, документ Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7 9, 21 24 (Elsevier, Amsterdam). Рассмотрение пролекарств представлено в документе Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в документе Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Также подразумевается, что термин «пролекарство» включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства активного соединения, описанного в настоящем, получают путем такой модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, при которой модификация расщепляется либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo*, до исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксид-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения субъекту-млекопитающему расщепляется с формированием свободной гидроксид-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают без ограничения ацетатные, формиатные, бензоатные, фосфатные, сульфатные, карбонатные и карбаматные производные спиртовых или аминных функциональных групп в активных соединениях, и т. п.

[0026] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе раскрыто пролекарство соединения А:



или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

пролекарственная группа присоединены к гидроксигруппе или аминогруппе соединения А; и где пролекарственный фрагмент содержит фосфатную, сульфонатную, сульфатную, сложноэфирную, карбонатную или карбаматную группу.

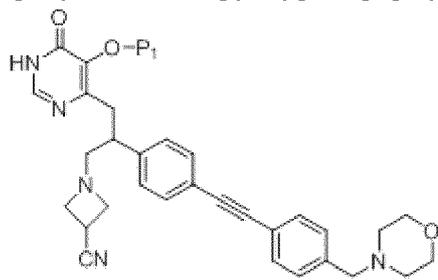
[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарство присоединено к гидроксигруппе соединения А. Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарство присоединено к аминогруппе соединения А.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарственный фрагмент содержит фосфатную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарственный фрагмент содержит сульфонатную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарственный фрагмент содержит сульфатную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарственный фрагмент содержит сложноэфирную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарственный фрагмент содержит карбонатную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарственный фрагмент содержит карбаматную группу.

[0029] Хотя Соединение А высокоактивно в клеточных методах анализа *in vitro*, в некоторых случаях его низкая физиологическая растворимость приводит к проблемам при его применении *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления, растворимость соединения А повышают путем использования пролекарства соединения А. Согласно некоторым вариантам осуществления, пролекарство соединения А, предложенное в настоящем документе, например, фосфатное пролекарство, характеризуется 2-кратным, 3-кратным, 4-кратным, 5-кратным, 6-кратным, 7-кратным, 8-кратным, 9-кратным, 10-кратным или более чем 10-кратным увеличением растворимости в физиологических условиях относительно соединения А. Согласно некоторым вариантам осуществления, растворимость соединения А в физиологических условиях, например, при рН 7,4, составляет <1 мг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, растворимость пролекарства соединения А, предложенного в настоящем документе, например, фосфатного пролекарства, при тех же физиологических условиях составляет >10 мг/мл.

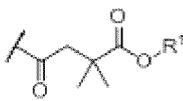
#### Соединения

[0030] Согласно другому аспекту в настоящем документе предложено соединение характеризующееся структурой формулы (I):



формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-S(=O)_2OR^1$ ,  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ ,  $-S(=O)_2R^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ ,  $-C(=O)R^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ ,  $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)NR^5R^6$  или  ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

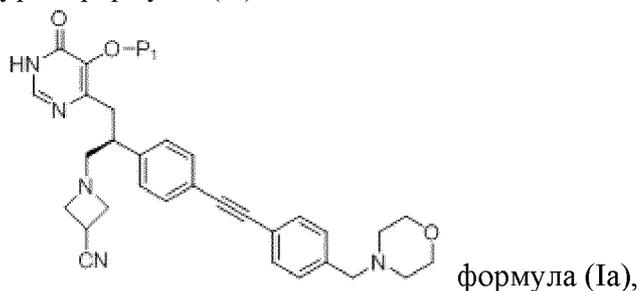
$R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

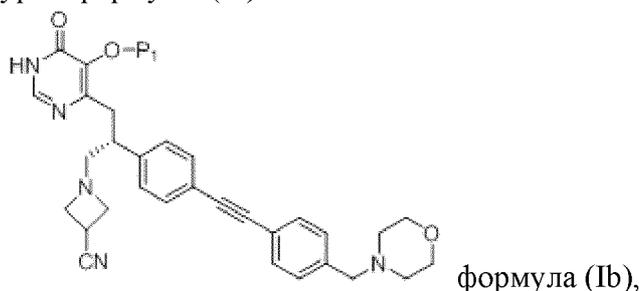
или  $R^5$  и  $R^6$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_4$  алкила,  $C_1-C_4$  фторалкила,  $C_3-C_6$  циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение характеризуется структурой формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтически приемлемым сольватом.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение характеризуется структурой формулы (Ib):



или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтически приемлемым сольватом.

[0033] Для любого из вариантов осуществления заместители выбраны из подгруппы перечисленных альтернатив. Например, согласно некоторым вариантам осуществления,  $R^3$

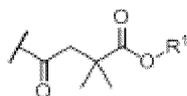




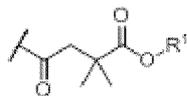


представляет собой водород,  $-\text{CH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

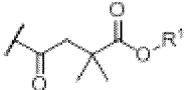
[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{P}_1$  представляет собой

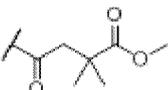


. Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{P}_1$  представляет собой -



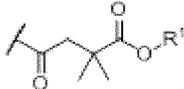
; и  $\text{R}^1$  представляет собой водород или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил. Согласно некоторым

вариантам осуществления,  $\text{P}_1$  представляет собой  ; и  $\text{R}^1$  представляет собой водород,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . Согласно некоторым вариантам осуществления,  $\text{P}_1$

представляет собой .

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления

$\text{P}_1$  представляет собой  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^1$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$ ,  $-(\text{CHR}^4)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CHR}^4)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ ,

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$  или  ;

каждый  $\text{R}^1$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил или фенил;

$\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил или фенил;

$\text{R}^4$  представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил или фенил; и

каждый  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил или фенил;

или  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления

каждый  $\text{R}^1$  независимо представляет собой водород,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;

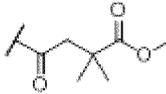
$\text{R}^2$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;

$\text{R}^4$  представляет собой водород,  $-\text{CH}_3$  или фенил; и

каждый  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  независимо представляет собой водород,  $-\text{CH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;

или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

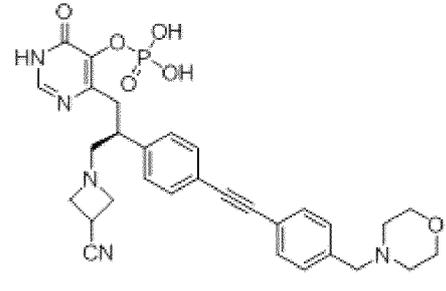
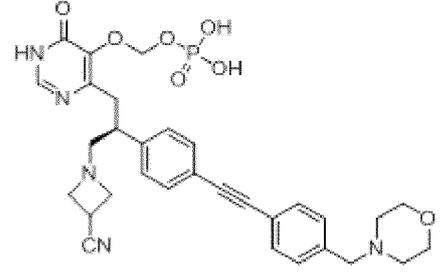
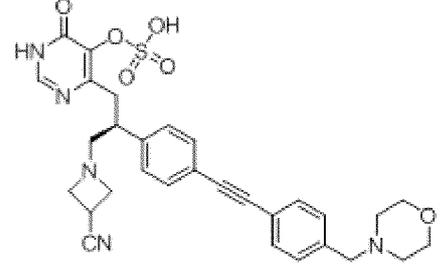
[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления, P<sub>1</sub> представляет собой -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH(CH<sub>3</sub>))-O-C(=O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH(CH<sub>3</sub>))-O-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-(CH(фенил))-O-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или .

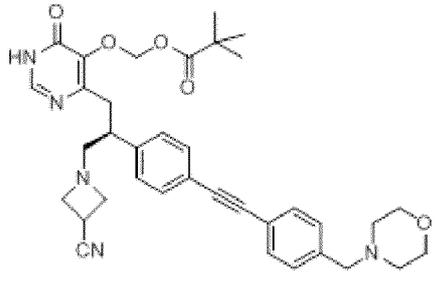
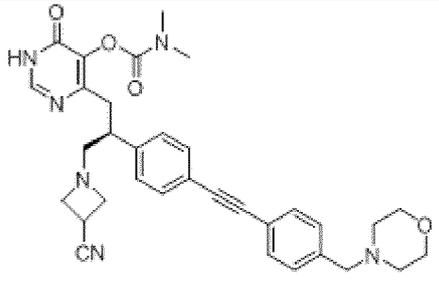
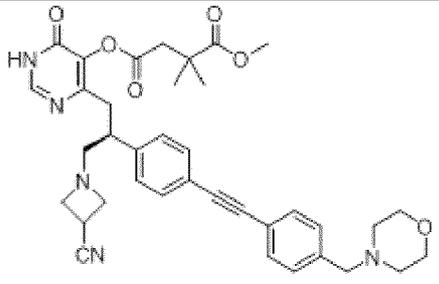
[0050] Настоящим документом предусмотрена любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На всех этапах описания группы и их заместители выбираются специалистом в данной области техники для получения стабильных фрагментов и соединений.

[0051] Иллюстративные соединения формулы (I) включают в себя соединения, описанные в таблице 1:

Таблица 1:

Соединение №	Структура	Название
1		(S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илдигидрофосфат
2		(S)-((4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)метилдигидрофосфат
3		(S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илгидросульфат

Соединение №	Структура	Название
4		(S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илметансульфонат
5		(S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илэтилкарбонат
6		(((4-((S)-3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-карбонил)окси)(фенил)метилпивалат
7		1-(((4-((S)-3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)этил-изопропилкарбонатte
8		1-(((4-((S)-3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)этил-этилкарбонат
9		(S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илпивалат

Соединение №	Структура	Название
10		(S)-((4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)-метилпивалат
11		(S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илдиметилкарбамат
12		(S)-4-(4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)-этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-1-метил-2,2-диметилсукцинат

[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой фармацевтически приемлемый сольват соединения, представленного в таблице 1.

#### Определения

[0053] Если не указано иное, то следующие термины, используемые в данной заявке, характеризуются приведенными ниже определениями. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включает», «включает в себя» и «включенный», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены лишь для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описываемый объект изобретения.

[0054] «Алкил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> алкил). Согласно определенным вариантам осуществления, алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил). Согласно другим вариантам осуществления, алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкил). Согласно другим вариантам осуществления, алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил). Согласно другим вариантам

осуществления, алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил). Согласно другим вариантам осуществления, алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил). Согласно другим вариантам осуществления, алкил содержит один атом углерода (например, C<sub>1</sub> алкил). Согласно другим вариантам осуществления, алкильная группа выбрана из метила, этила, 1 пропила (*n*-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (*n*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 1-пентила (*n*-пентила). Алкил присоединен к оставшейся части молекулы одинарной связью.

[0055] «Фторалкил» относится к определенному выше алкильному радикалу, который замещен одним или несколькими **определенными выше** фтор-радикалами, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил, 2-фторэтил, и т. п.

[0056] «Циклоалкил» относится к стабильному моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает в себя конденсированные или связанные мостиковой связью кольцевые системы, не содержащие ненасыщенных связей, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления, циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления, циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкил присоединен к оставшейся части молекулы одинарной связью.

[0057] «Гетероциклоалкил» относится к стабильному 3-18-членному кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, не содержащему ненасыщенных связей. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая необязательно включает в себя конденсированные, связанные мостиковой связью или спироциклические кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале необязательно окислены. Один или несколько атомов азота, при наличии, необязательно кватернизованы. Согласно определенным вариантам осуществления, гетероциклоалкил содержит от трех до десяти атомов в кольце. Согласно другим вариантам осуществления, гетероциклоалкил содержит от четырех до шести атомов в кольце. Примеры моноциклических гетероциклоалкильных радикалов включают без ограничения азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиэтан, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, пиперидин, тетрагидропиран, морфолин, тиоморфолин, диоксан, дитиан, азепан, оксепан и гомоморфолин. Гетероциклоалкил присоединен к оставшейся части молекулы посредством любого(ых)

атома(ов) в кольце(ах), например, посредством атома углерода (С-связанный гетероциклоалкил) или посредством атома азота (N-связанный гетероциклоалкил).

[0058] «Гетероарил» относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. содержит циклическую делокализованную  $(4n+2)$   $\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или связанные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислен(ы). Один или несколько атомов азота, при наличии, необязательно кватернизованы. Согласно определенным вариантам осуществления, гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. Согласно другим вариантам осуществления, гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил. Примеры моноциклических гетероариллов включают без ограничения пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, оксатиол, изоксатиол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин и триазин. Гетероарил присоединен к оставшейся части молекулы посредством любого атома в кольце.

[0059] В контексте настоящего документа используемый применительно к составу, композиции или ингредиенту термин «приемлемый» означает отсутствие устойчивого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

[0060] В контексте настоящего изобретения термин «модулировать» означает взаимодействие с мишенью, прямо или опосредованно, с целью изменить активность мишени, включая исключительно в качестве примера усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или продление активности мишени.

[0061] В контексте настоящего изобретения термин «модулятор» относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью, прямо или опосредованно. Взаимодействия включают без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления, модулятором является антагонист.

[0062] В контексте настоящего изобретения термины «вводить», «осуществлять введение», «введение», и т. п. относятся к способам, которые могут быть использованы для осуществления доставки соединений или композиций в требуемый сайт биологического действия. Указанные способы включают без ограничения пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривнутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и

ректальное введение. Специалистам в данной области техники известны методы введения, которые можно применять с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят внутривенно.

[0063] В контексте настоящего изобретения термины «совместное введение», и т. п. охватывают введение выбранных терапевтических средств отдельному пациенту и включают схемы лечения, при которых средства вводят одним и тем же или разными путями введения, или в одно и то же, или в разное время.

[0064] В контексте настоящего изобретения термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое будет до некоторой степени облегчать один или несколько симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результат включает снижение и/или уменьшение интенсивности признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей раскрытое в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. В каждом отдельном случае подходящее «эффективное» количество необязательно определяют с использованием таких методик, как исследование с повышением дозы.

[0065] В контексте настоящего изобретения термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или пролонгирование мощности или продолжительности требуемого эффекта. Таким образом, применительно к усилению эффекта терапевтических средств, термин «усиление» относится к способности увеличивать или пролонгировать мощность или продолжительность эффекта других терапевтических средств на систему. В контексте настоящего изобретения термин «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в целевой системе.

[0066] В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который является результатом смешивания или комбинирования одного или нескольких активных ингредиентов и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, ингибирующее LrxC соединение, раскрытое в настоящем документе, или его изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, а также совместно вводимое средство вводят пациенту одновременно в виде единой обособленной единицы или стандартной лекарственной формы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, ингибирующее LrxC соединение, раскрытое в настоящем документе, или его изотопный вариант, таутомер,

пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, а также совместно вводимое средство вводят пациенту в виде отдельных обособленных единиц одновременно, в одно и то же время или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных ограничений по времени, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

[0067] Термины «изделие» и «набор» используют в качестве синонимов.

[0068] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого представителя класса млекопитающих: человека, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе, и других видов обезьян и мартишек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т. п. Согласно одному аспекту, млекопитающее представляет собой человека.

[0069] В контексте настоящего изобретения термины «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» включают облегчение, ослабление или уменьшение интенсивности по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызов регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или отмену симптомов заболевания или состояния, профилактически и/или терапевтически.

#### Другие формы соединений

[0070] В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не отменяет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество вводят индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

[0071] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или, согласно альтернативному варианту осуществления, анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно более растворимы и значительно быстрее растворимы в желудочном и кишечном соках, чем неионные формы, а поэтому применимы в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость

часто зависит от значения рН, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой способностью можно манипулировать как одним из аспектов поведения отсроченного и замедленного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, может корректироваться прохождение через биологические мембраны.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления взаимодействия соединения, раскрытого в настоящем документе, с кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое в настоящем документе соединение (т. е. форма свободного основания) является основным и взаимодействует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают без ограничения 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, 2-оксоглутаровую кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, уксусную кислоту, адипиновую кислоту, аскорбиновую кислоту (L), аспарагиновую кислоту (L), бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, камфорную кислоту (+), камфор-10-сульфоновую кислоту (+), каприновую кислоту (декановую кислоту), капроновую кислоту (гексановую кислоту), каприловую кислоту (октановую кислоту), угольную кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламтовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту (D), глюконовую кислоту (D), глюкуроновую кислоту (D), глутаминовую кислоту, глутаровую кислоту, глицерофосфорную кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, изомаляновую кислоту, молочную кислоту (DL), лактобионовую кислоту, лауриновую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту (-L), малоновую кислоту, миндальную кислоту (DL), метансульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, никотиновую кислоту, олеиновую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, пироглутаминовую кислоту (-L), салициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту (+L), тиоциановую кислоту, толуолсульфоновую кислоту (*para*-) и ундециленовую кислоту.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления взаимодействия соединения, раскрытого в настоящем документе, с основанием. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение, раскрытое в настоящем документе, является кислым и взаимодействует с основанием. В таких случаях кислый протон соединения, раскрытого в настоящем документе, заменяется ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем

документе, формируют координационную связь с органическим основанием, таким как без ограничения этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях соединения, описанные в настоящем документе, формируют соли с аминокислотами, такими как без ограничения аргинин, лизин, и т. п. Приемлемые неорганические основания, используемые для формирования солей с соединениями, которые включают кислый протон, включают без ограничения гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, получают в виде соли натрия, соли кальция, соли калия, соли магния, соли меглумаина, соли N-метилглюмина или соли аммония.

[0074] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы добавления растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления, сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и формируются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, и т. п. Гидраты формируются, когда растворителем является вода, или алкоголяты формируются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, обычно получают или формируют в ходе процессов, описанных в настоящем документе. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, необязательно существуют в несольватированной, а также в сольватированной формах.

[0075] Термин «таутомер» относится к молекуле, в которой возможен сдвиг протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых случаях гетероциклические ингибирующие LpxC соединения, раскрытые в настоящем документе, существуют в таутомерных формах. Структуры упомянутых соединений для ясности проиллюстрированы в одной таутомерной форме. Альтернативные таутомерные формы явным образом включены в настоящее описание, как например, структуры, проиллюстрированные ниже.



[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления, участки на органических радикалах (например, на алкильных группах, ароматических кольцах) соединений, раскрытых в настоящем документе, подвержены различным метаболическим реакциям. Включение подходящих заместителей на органические радикалы уменьшает, минимизирует или исключает такой метаболический путь. Согласно конкретным вариантам осуществления, подходящим заместителем для уменьшения или исключения восприимчивости ароматического кольца к метаболическим реакциям является,

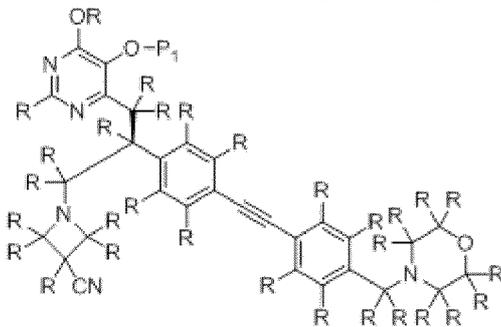
исключительно в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

[0077] Согласно другому варианту осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, являются изотопно-мечеными (например, радиоизотопом) или мечены другими способами, включая без ограничения использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[0078] Соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопно-меченные соединения, которые идентичны соединениям, указанным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как например  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$  и  $^{33}\text{P}$ . Согласно одному аспекту, изотопно-меченные соединения, описанные в настоящем документе, например, соединения, в которые включены такие радиоактивные изотопы, как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , применимы в методах анализа распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Согласно одному аспекту, замена изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, такие как, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или изменение метаболических путей для снижения количества нежелательных метаболитов или сниженные требования к дозировке.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления, один или несколько атомов водорода в соединении, раскрытом в настоящем документе, заменены дейтерием. Согласно некоторым вариантам осуществления, замена дейтерием обеспечивает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или сниженные требования к дозировке.

[0080] Согласно одному аспекту, описано соединение следующей структуры:



в которой

каждый R независимо выбран из водорода или дейтерия, и

значение P<sub>1</sub> описано в настоящем документе, где каждый атом водорода может быть

необязательно заменен атомом дейтерия,

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр существует независимо либо в *R*, либо в *S* конфигурации. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое в настоящем документе соединение существует в *R* конфигурации, когда присутствует один стереоцентр. Согласно другим вариантам осуществления, раскрытое в настоящем документе соединение существует в *S* конфигурации, когда присутствует один стереоцентр. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое в настоящем документе соединение существует в *RR* конфигурации, когда присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое в настоящем документе соединение существует в *RS* конфигурации, когда присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое в настоящем документе соединение существует в *SS* конфигурации, когда присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытое в настоящем документе соединение существует в *SR* конфигурации, когда присутствуют два стереоцентра.

[0082] Соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереоизомерные формы, отдельные энантиомеры, атропоизомеры и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, предложенные в настоящем документе, включают все *цис*, *транс*, *син*, *анти*, «напротив» (*E*) и «вместе» (*Z*) изомеры, а также их соответствующие смеси.

[0083] Отдельные стереоизомеры получают при желании способами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках, или разделение диастереоизомеров на нехиральных или хиральных хроматографических колонках, или кристаллизация и перекристаллизация в подходящем растворителе или смеси растворителей. Согласно определенным вариантам осуществления, соединения, раскрытые в настоящем документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереоизомеров и выделения оптически чистых индивидуальных энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления, разделение отдельных энантиомеров соединений, раскрытых в настоящем документе, проводят с использованием ковалентных диастереоизомерных производных соединений, описанных в настоящем документе. Согласно другому варианту осуществления, диастереоизомеры соединений, раскрытых в настоящем документе, разделяют методиками разделения/выделения, основанными на различиях в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления, разделение стереоизомеров соединений, раскрытых в настоящем документе, проводят путем хроматографии или путем

формирования диастереоизомерных солей и разделения путем перекристаллизации, или путем хроматографии, или путем любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. Согласно некоторым вариантам осуществления, стереоизомеры получают путем стереоселективного синтеза.

[0084] Разделение отдельных энантиомеров из рацемической смеси возможно путем применения хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) или хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Согласно некоторым вариантам осуществления, энантиомеры, описанные в настоящем документе, отделяют друг от друга путем применения хиральной SFC или хиральной ВЭЖХ. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, раскрытые в настоящем документе, которые содержат один или несколько хиральных центров (например, соединения, раскрытые в настоящем документе, которые содержат фрагмент транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ила), разделяют на отдельные энантиомеры путем применения хиральной SFC или хиральной ВЭЖХ. Доступен широкий выбор условий и подходящих колонок.

[0085] Хиральные стационарные фазы (CSP) на основе полисахарида Daicel входят в число колонок, используемых для хирального разделения методом SFC. Согласно некоторым вариантам осуществления, для анализа методом SFC можно использовать иммобилизованные и покрытые Daicel аналитические HPLC-колонки CHIRALPAK и CHIRALCEL.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления? скрининг на пригодность использования SFC-колонки проводят на четырех основных иммобилизованных фазах (CHIRALPAK IA, IB, IC и ID) и четырех основных покрытых колонках (CHIRALPAK AD и AS и CHIRALCEL OD и OJ) с различными концентрациями органического модификатора. Доступны различные фазы колонки, включая без ограничения хлорированные фазы OD и OJ, OX и OZ, а также ряд дополнительных фаз CHIRALCEL на основе целлюлозы, включая OA, OB, OC, OF, OG и OK.

[0087] Неограничивающие примеры хиральных селекторов, предусмотренных для применения при разделении энантиомеров, включают трис-(3, 5-диметилфенилкарбамат) амилозы, трис-(3,5-диметилфенилкарбамат) целлюлозы, трис-(3,5-дихлорфенилкарбамат) целлюлозы, трис-(3-хлорфенилкарбамат) амилозы, трис-(3,5-дихлорфенилкарбамат) амилозы, трис-(3-хлор-4-метилфенилкарбамат) амилозы, трис-((S)-альфа-метилбензилкарбамат) амилозы, трис-(5-хлор-2-метилфенилкарбамат) амилозы, трис-(4-метилбензоат) целлюлозы, трис-(4-хлор-3-метилфенилкарбамат) целлюлозы и трис-(3-хлор-4-метилфенилкарбамат) целлюлозы.

[0088] Неограничивающие примеры хиральных колонок, предусмотренных для применения при разделении энантиомеров, включают CHIRALPAK IA SFC, CHIRALPAK AD-H SFC, CHIRALPAK IB SFC, CHIRALCEL OD-H SFC, CHIRALPAK IC SFC, CHIRALPAK ID SFC, CHIRALPAK IE SFC, CHIRALPAK IF SFC, CHIRALPAK AZ-H SFC,

CHIRALPAK AS-H SFC, CHIRALPAK AY-H SFC, CHIRALCEL OJ-H SFC, CHIRALCEL OX-H SFC и CHIRALCEL OZ-H SFC.

[0089] Согласно дополнительным или другим вариантам осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, метаболизируются при введении в нуждающийся в этом организм с продукцией метаболита, который затем используется для получения требуемого эффекта, включая требуемый терапевтический эффект.

[0090] «Метаболит» соединения, раскрытого в настоящем документе, представляет собой производное соединения, которое формируется при метаболизме соединения. Термин «активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, которое формируется при метаболизме соединения. В контексте настоящего изобретения термин «метаболизированный» относится к сумме процессов (включая без ограничения реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут вызывать специфические структурные изменения соединения. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, тогда как уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрытых в настоящем документе, необязательно идентифицируют либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов тканей хозяина, либо путем инкубации соединений с гепатоцитами *in vitro* и анализа полученных соединений.

#### Фармацевтические композиции

[0091] Согласно определенным вариантам осуществления, ингибирующее LpxC соединение, описанное в настоящем документе, вводят в виде химически чистого вещества. Согласно другим вариантам осуществления, ингибирующее LpxC соединение, описанное в настоящем документе, комбинируют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящем документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0092] В настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно ингибирующее LpxC соединение, описанное в настоящем документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не причиняет вреда реципиенту (т. е. субъекту или пациенту) композиции.

[0093] Согласно одному варианту осуществления, предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибирующее LpxC соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для дозированного введения или введения путем инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для внутривенной (в/в) инъекции или инфузии, или внутримышечной, подкожной или внутрикожной инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для в/в инъекции или инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозированного введения или введения. Согласно некоторым вариантам осуществления, лекарственная форма представляет собой жидкость. Согласно некоторым вариантам осуществления, лекарственная форма представляет собой суспензию, раствор, сироп или эликсир. Согласно некоторым вариантам осуществления, лекарственная форма представляет собой суспензию. Согласно некоторым вариантам осуществления, лекарственная форма представляет собой наносуспензию. Согласно некоторым вариантам осуществления, лекарственная форма представляет собой раствор. Согласно другим вариантам осуществления, лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления, по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой соразтворитель, масло, поверхностно-активное вещество, комплексообразователь, солюбилизующий полимер, модулятор Р-gp, буферное вещество или их комбинацию.

[0097] Согласно определенным вариантам осуществления, ингибирующее LpxC гетероциклическое соединение, раскрытое в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит приблизительно менее чем 5%, или приблизительно менее чем 1%, или приблизительно менее чем 0,1%, других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, например, образовавшиеся на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

[0098] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, подлежащему лечению (или предупреждению). Соответствующая доза, а также подходящая продолжительность и частота введения, будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и схема лечения предусматривают композицию(ии) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшения клинического результата) или уменьшения тяжести симптомов. Оптимальные дозы, как правило,

определяют с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

LpxC, липид А и грамотрицательные бактерии

[0099] Металлопротеины влияют на огромное разнообразие биологических систем, биологических процессов и заболеваний. Например, UDP-{3-O-[(R)-3-гидроксимиристоил]}-N-ацетилглюкозамин-деацетилаза (LpxC) является важным ферментом, участвующим в первой обязательной стадии биосинтеза липида А у грамотрицательных бактерий. Липид А является необходимым компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. LpxC представляет собой цинк (II)-зависимый металлофермент с двумя гистидинами и остатком аспарагиновой кислоты, связанным с ионом цинка (II). Структуры LpxC показывают, что ион цинка (II) связан с двумя молекулами воды, которые обе вовлечены в механизм действия фермента. LpxC высоко консервативна среди штаммов грамотрицательных бактерий, что делает LpxC привлекательной мишенью для лечения грамотрицательных инфекций.

[00100] В последние годы наблюдается рост штаммов бактерий с лекарственной устойчивостью или множественной лекарственной устойчивостью. Поэтому, существует потребность в новых антибиотиках, особенно с новыми механизмами действия. Сохраняется потребность в металлопротеиновых модуляторах LpxC, применимых в области терапии, диагностики и исследований.

[00101] Согласно одному варианту осуществления, предложен способ ингибирования фермента UDP-{3-O-[(R)-3-гидроксимиристоил]}-N-ацетилглюкозаминдеацетилазы, включающий в себя приведение фермента в контакт с ингибирующими LpxC соединениями, раскрытыми в настоящем документе.

Способы лечения

[00102] В настоящем документе раскрыты способы лечения заболевания, при котором показано ингибирование роста бактерий. Такое заболевание включает инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, у пациента нуждающегося в этом включает в себя введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибирующее LpxC соединение, раскрытое в настоящем документе, или его изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления, инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из пневмонии, сепсиса, кистозного фиброза, внутрибрюшной инфекции, кожных инфекций и инфекции мочевыводящих путей. Согласно некоторым вариантам осуществления, инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, представляет собой инфекцию мочевыводящих путей (UTI), внутрибольничную/вентиляторно-ассоциированную пневмонию (HAP/VAP) или внутрибрюшную инфекцию (IAI). Согласно некоторым вариантам осуществления, инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из хронических инфекций

мочевыводящих путей, осложненных инфекций мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, уретральных инфекций и инфекций почек. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения применяют для лечения хронических инфекций мочевыводящих путей. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения применяют для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей. Согласно другим вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения применяют для лечения осложненной внутрибрюшной инфекции. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения применяют для лечения хронической внутрибрюшной инфекции. Согласно другим вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения применяют для лечения внутрибольничной пневмонии (HAP) или вентиляторно-ассоциированной пневмонии (VAP). Согласно некоторым вариантам осуществления, введение предназначено для лечения существующей инфекции. Согласно некоторым вариантам осуществления, введение проводится в качестве профилактики.

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибирующие LpxC соединения, описанные в настоящем документе, или их изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, применяют для лечения состояний, вызванных продукцией эндотоксина бактериями и, в частности, грамотрицательными бактериями и бактериями, которые используют LpxC при биосинтезе липополисахарида (LPS) или эндотоксина. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ лечения состояния, вызванного эндотоксином или LPS, у нуждающегося в этом пациента включает в себя введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибирующее LpxC соединение, раскрытое в настоящем документе, или его изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно другому варианту осуществления, гетероциклические соединения, ингибирующие LpxC, и составы, описанные в настоящем документе, применимы для лечения состояний, которые вызваны или усилены бактериальной продукцией липида A и LPS или эндотоксина, таких как сепсис, септический шок, системное воспаление, локализованное воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) и острые приступы хронического бронхита (АЕСВ). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ лечения состояния, вызванного эндотоксином или LPS, у нуждающегося в этом пациента включает в себя введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибирующие LpxC соединения, раскрытые в настоящем документе, или их изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причем состояние, вызванное эндотоксином или LPS, выбрано из сепсиса, септического шока, системного воспаления, локализованного воспаления,

хронической обструктивной болезни легких (COPD) и острых приступов хронического бронхита (АЕСВ).

[00104] Согласно другим вариантам осуществления, ингибирующие LpxC соединения, описанные в настоящем документе, или их изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат могут применяться для лечения тяжелой или хронической инфекции дыхательных путей или осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая тяжелые легочные и внутрибольничные инфекции, например, вызванные *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Kluyvera ascorbata*, *Kluyvera cryocrescense*, *Shigella sonnei*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Providencia shuarlii* и *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, видам *Kluyvera*, видам *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, видам *Enterobacter*, видам *Acinetobacter*, видам *Klebsiella*, видам *Burkholderia* и видам *Proteus*, и инфекции, вызванные другими видами бактерий, такими как виды *Neisseria*, виды *Shigella*, виды *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrionaceae* и виды *Bordetella*, а также инфекции, вызванные видам *Brucella*, *Francisella tularensis* и/или *Yersinia pestis*.

[00105] Согласно одному варианту осуществления, в настоящем документе предложен способ лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, у нуждающегося в этом пациента, включающий в себя введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибирующее LpxC соединение, раскрытое в настоящем документе, или его изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00106] Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу, при котором инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из пневмонии, сепсиса, кистозного фиброза, внутрибрюшной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

[00107] Согласно одному варианту осуществления, предложен способ, при котором инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, уретральных инфекций и инфекций почек.

[00108] Согласно одному варианту осуществления, предложен способ, при котором инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, представляет собой хроническую инфекцию мочевыводящих путей. Согласно одному варианту осуществления, предложен способ, при котором инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, представляет собой осложненную инфекцию мочевыводящих путей. Согласно одному варианту осуществления, предложен способ, при котором введение предназначено для лечения

существующей инфекции. Согласно одному варианту осуществления, предложен способ, при котором введение предназначено для профилактики.

[00109] Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибирующие LpxC соединения, описанные в настоящем документе, или их изотопные варианты, таутомеры, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, неактивны в отношении грамположительных бактерий. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибирующие LpxC соединения, описанные в настоящем документе, или их изотопные варианты, таутомеры, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, неактивны в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus thuringiensis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bifidobacterium breve*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Propionibacterium acnes*, *Listeria monocytogenes*, и/или *Nocardia cyriacigeorgica* комплекс. Большинство кишечных бактерий являются грамположительными, включая *C. difficile*. Поэтому, согласно некоторым вариантам осуществления, отсутствие активности в отношении грамположительных бактерий является преимуществом. Согласно некоторым вариантам осуществления, применение ингибирующих LpxC соединений, описанных в настоящем документе, или их изотопных вариантов, таутомеров, пролекарств, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов для лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, описанной в настоящем документе, не оказывает влияния на микрофлору кишечника, а потому снижает риск вторичных инфекций, например, *C. difficile*.

#### Комбинированная терапия

[00110] В некоторых случаях грамотрицательные бактерии более устойчивы к большему количеству антибактериальных средств и химиотерапевтических средств, чем грамположительные бактерии, отчасти благодаря их внешней мембране, которая действует как эффективный барьер проницаемости.

[00111] Обзор недавно опубликованных антибактериальных средств природного происхождения показал, что более 90% не обладают активностью в отношении *Escherichia coli*, хотя активны в отношении грамположительных бактерий. В документе Young и Silver (J. Bacteriol. 173(12):3609-14 (1991)) продемонстрировано, что штамм envA1, имеющий измененную внешнюю мембрану, чувствителен к множеству крупных и гидрофобных антибактериальных средств, к которым устойчива *E. coli* дикого типа. Кроме того, в документе Vaara, et al., (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37(11):2255-2260 (1993)) приведен обзор множества мутантов *E. coli* и *S. typhimurium* с дефектом внешней мембраны, которые демонстрируют большую восприимчивость к различным антибактериальным средствам, чем соответствующий штамм дикого типа.

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее изобретение относится к синергическим комбинациям антибактериальных средств с ингибирующими LpxC соединениями или фармацевтическими композициями, раскрытыми в настоящем

документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибирующие LpxC соединения, раскрытые в настоящем документе, обладают как собственными антибактериальными свойствами, так и способностью улучшать проницаемость внешней мембраны грамотрицательных бактерий для других антибактериальных средств. Согласно некоторым вариантам осуществления, антибактериальное средство выбрано из группы, состоящей из ванкомицина, линезолида, азитромицина, имипенема, тейкопланина, даптомицина, клиндамицина, рифампина, цефотаксима, гентамицина, новобиоцина и телаванцина.

[00113] Применение таких синергических комбинаций лекарственных средств может иметь множество преимуществ по сравнению с традиционной терапией одним соединением, включая снижение побочных эффектов антибактериального средства из-за более низких используемых доз или более короткого времени лечения, более быстрое излечение инфекции, сокращение пребывания в больнице, расширение спектра контролируемых патогенов и снижение частоты развития устойчивости к антибиотикам.

#### Способы дозированного введения и схемы лечения

[00114] Согласно одному варианту осуществления, ингибирующие LpxC соединения, раскрытые в настоящем документе, или их изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, применяют для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, которому было бы полезно модулирование активности LpxC. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего нуждающегося в таком лечении включают в себя введение фармацевтических композиций, которые содержат ингибирующие LpxC соединения, раскрытые в настоящем документе, или их изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, в терапевтически эффективных количествах для упомянутого млекопитающего.

[00115] Согласно определенным вариантам осуществления, композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. При определенных терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья, веса и ответа на лекарственное средство пациента, а также решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включая без ограничения клинические исследования с повышением дозы и/или с диапазоном доз.

[00116] Количество данного средства, которое соответствующее такому количеству, варьирует в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, признаки (например, вес, пол) субъекта или хозяина,

нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами данного случая, включая, например, конкретное вводимое средство, путь введения, подвергаемое лечению состояние и подвергающегося лечению субъекта или хозяина.

[00117] Тем не менее в общем, дозы, применяемые для лечения взрослых людей, как правило, находятся в диапазоне 0,01-2000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления, требуемая доза удобно представлена в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в сутки.

[00118] Согласно одному варианту осуществления, суточные дозы, подходящие для ингибирующих LpxC соединений, описанных в настоящем документе, или их изотопного варианта, таутомера, пролекарства, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, описанных в настоящем документе, составляют приблизительно от 0,01 приблизительно до 50 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления, суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме является меньшей или большей относительно диапазонов, указанных в настоящем документе, исходя из целого ряда переменных применительно к индивидуальной схеме лечения. Согласно различным вариантам осуществления, суточные и разовые дозы изменяются в зависимости от целого ряда переменных, включая без ограничения активность используемого соединения, подлежащее лечению заболевание или состояние, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть подвергаемого лечению заболевания или состояния и мнение практикующего врача.

[00119] Согласно любым из вышеуказанных аспектов, существуют дополнительные варианты осуществления, согласно которым эффективное количество ингибирующих LpxC соединений, раскрытых в настоящем документе, или их изотопного варианта, таутомера, пролекарства, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата: (a) вводят млекопитающему системно и/или (b) вводят млекопитающему перорально.

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибирующее LpxC соединение, раскрытое в настоящем документе, или его изотопный вариант, таутомер, пролекарство, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат вводят в дозе, выбранной из приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг и приблизительно 400 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, дозу вводят один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, дозу вводят два раза в сутки.

#### Изделия и наборы

[00121] Согласно определенным вариантам осуществления, в настоящем документе раскрыты наборы и изделия для применения в соответствии с одним или несколькими

способами, описанными в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, дополнительные компоненты набора включают носитель, упаковку или контейнер, разделенный на отсеки для размещения одного или нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки, и т. п., причем каждый из контейнеров, содержащий один из отдельных элементов, подлежит применению в способе, описанном в настоящем документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, планшеты, шприцы и пробирки. Согласно одному варианту осуществления, контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

[00122] Изделия, предложенные в настоящем документе, содержат упаковочные средства. Примеры фармацевтических упаковочных средств включают без ограничения бутылки, тубики, пакеты, контейнеры и любое упаковочное средство, подходящее для выбранного состава и предполагаемого способа применения.

[00123] Например, контейнер(ы) включает(ют) одно или несколько из соединений, описанных в настоящем документе. Такие наборы необязательно включают в себя идентифицирующее описание или этикетку, или инструкции, касающиеся их применения в способах, описанных в настоящем документе.

[00124] Набор также включает этикетки с перечнем содержимого и/или инструкции по применению, а также вкладыши в упаковку с инструкциями по применению. Обычно также включен набор инструкций.

[00125] Согласно одному варианту осуществления, этикетка находится на контейнере или связана с ним. Согласно одному варианту осуществления, этикетка находится на контейнере, причем буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или выгравированы на самом контейнере; этикетка связана с контейнером, когда она присутствует внутри емкости или носителя, который также содержит контейнер, например, в виде вкладыша в упаковку. Согласно одному варианту осуществления, этикетку применяют для указания того, что содержимое следует использовать для конкретного терапевтического применения. Этикетка также включает инструкции по применению содержимого, как например, в способах, описанных в настоящем документе.

[00126] Другие варианты осуществления и применения будут очевидны специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия. Последующие примеры представлены лишь для иллюстрации различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

## ПРИМЕРЫ

### I. Химический синтез

[00127] Если не указано иное, то реагенты и растворители использовали в полученном от коммерческих поставщиков виде. Для синтетических преобразований, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и стеклянную посуду, высушенную в печи. Выходы не оптимизировали. Время реакции

является приблизительным и не было оптимизировано. Если не указано иное, то колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле. Спектры представляли в м. д. ( $\delta$ ), а константы связывания  $J$  указывали в Герцах. Для протонных спектров в качестве эталонного пика использовали пик растворителя.

[00128] По тексту документа следующие сокращения и термины характеризуются следующими значениями:

ACN=ацетонитрил

DCM=дихлорметан

DMF=N,N-диметилформамид

EtOAc=этилацетат

г=грамм

ч=час

HPLC=жидкостная хроматография высокого давления

LCMS=жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

m/z=отношение масса/заряд

мг=миллиграмм

мин=минута

мл=миллилитр

ммоль=миллимоль

PBS=забуференный фосфатами солевой раствор

RP-HPLC=обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления

к.т.=комнатная температура

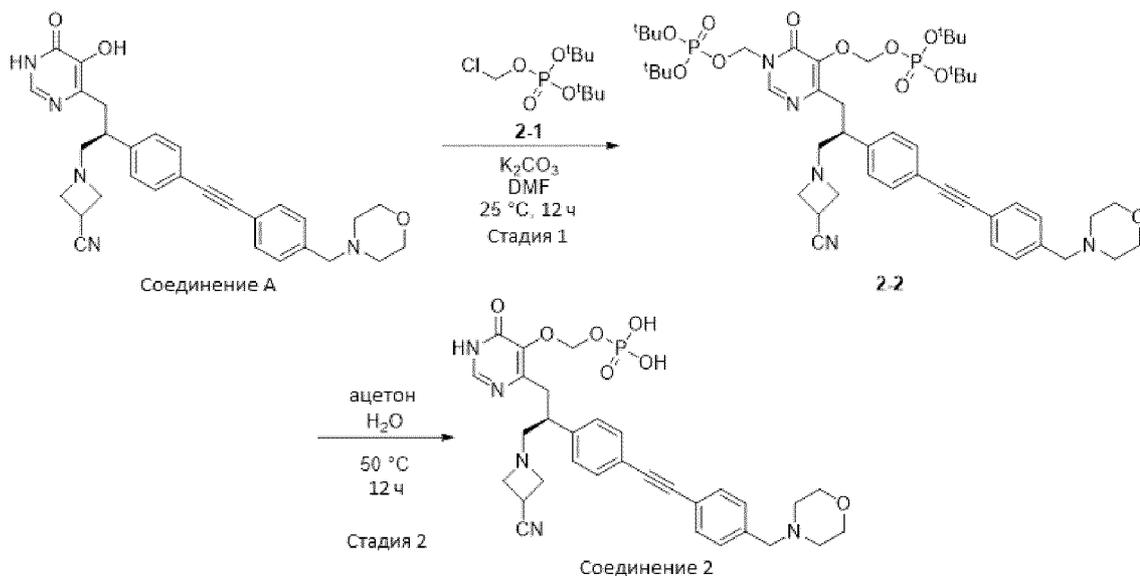
TFA=трифторуксусная кислота

[00129] Следующие примеры представлены лишь с иллюстративными целями и не для ограничения объема формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Пример 1: Получение (S)-1-(3-(5,6-дигидроксипиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрила (соединение А)

[00130] Получение и применение соединения А было описано ранее (см., документы WO 2020/061375, US 2021/0221796, WO 2021/195260 и US 2021/0309651, каждый из которых включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки).

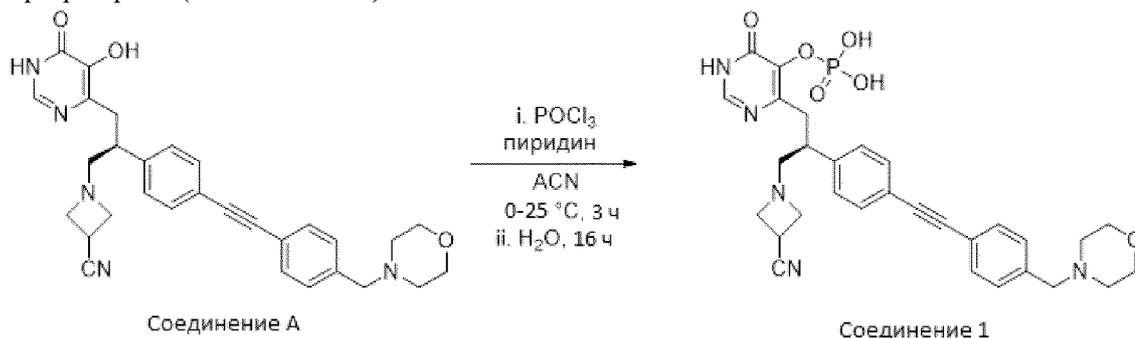
Пример 2: Получение (S)-((4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)окси)метилдигидрофосфата (соединение 2)



[00131] Стадия 1: К перемешанной суспензии соединения А (0,2 г, 0,392 ммоль) в DMF (10 мл) при 25°С добавляли карбонат калия (0,054 г, 0,392 ммоль) и ди-трет-бутил(хлорметил)фосфат (2-1, 0,508 г, 1,962 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч методом LCMS обнаруживали полное расходование исходного вещества и формирование моно- и диалкилированных продуктов. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали через воронку Бюхнера. Фильтрат дополнительно очищали методом колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub> 100-200 меш; EtOAc и DCM) с получением соединения 2-2 (200 мг, 45%) в виде смолистого вещества. LCMS: Вычислено для C<sub>48</sub>H<sub>69</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>: 954,05 (Точная масса: 953,45); Найдено: 953,9 [M+1]<sup>+</sup>.

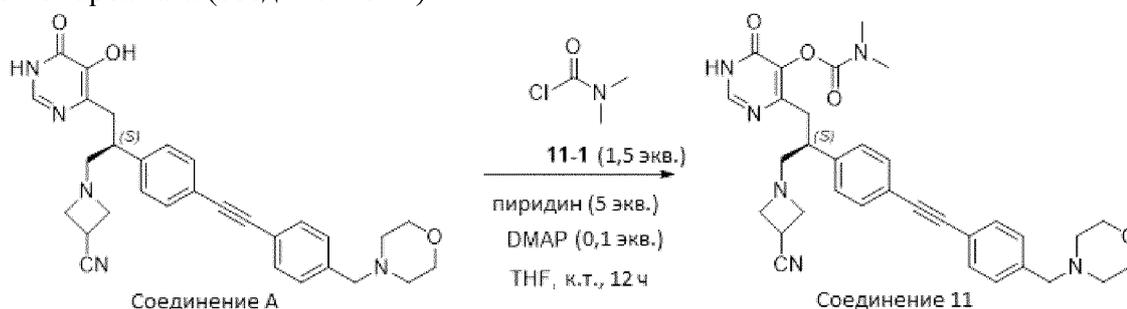
[00132] Стадия 2: Раствор соединения 2-2 (0.1 г, 0.105 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (5 мл) нагревали при 50°С в течение 12 ч. Развитие реакции отслеживали методом LCMS. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления, и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (0,1% TFA в водном буфере и ацетонитриле) с получением соединения 2 (12,26 мг, 19%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: Вычислено для C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P: 619,61; Найдено: 620,0 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 3: Получение (S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илдигидрофосфата (соединение 1)



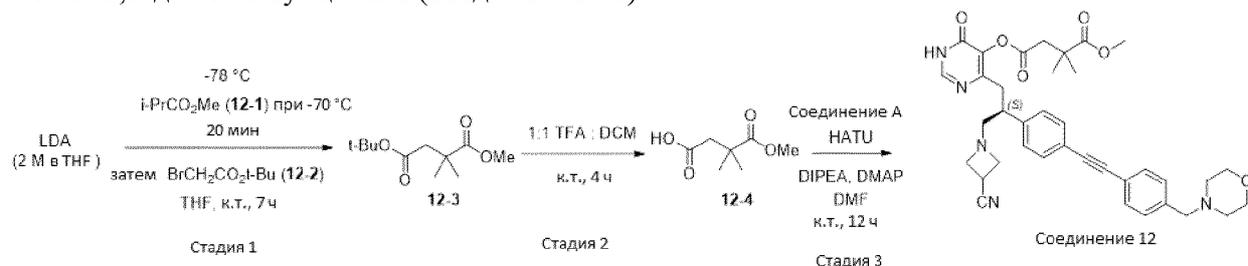
[00133] К раствору соединения А (0,2 г, 0,392 ммоль) в пиридине (8 мл) при 0°C добавляли фосфорилтрихлорид (0,093 мл, 0,995 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К этой реакционной смеси добавляли ацетонитрил (9,6 мл), и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (10 mM аммонийбикарбонатный буфер и ацетонитрил) с получением соединения 1 (45 мг, 19%) в виде бледного розового твердого вещества. LC-MS: Вычислено для  $C_{30}H_{32}N_5O_6P$ : 589,59, Найдено: 590,7 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 4: Получение (S)-4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-илдиметилкарбамата (соединение 11)



[00134] К перемешанной суспензии соединения А (0,25 г, 0,491 ммоль) в THF (25 мл) добавляли пиридин (0,198 мл, 2,453 ммоль), диметилкарбамоилхлорид 1-1 (0,079 г, 0,736 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (5,99 мг, 0,049 ммоль), и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь отфильтровывали для удаления непрореагировавшего исходного вещества, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой препаративной HPLC с 0.1% TFA/ацетонитрилом с получением соединения 11 в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 30 мг, (выход 10%). LC-MS: Вычислено для  $C_{33}H_{36}N_6O_4$ : 580,68, Найдено: 581,0 [M+H]<sup>+</sup>; 603 (M+Na)<sup>+</sup>; 291 (M+2)<sup>2+</sup>/2.

Пример 5: Получение (S)-4-(4-(3-(3-цианоазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-1-метил-2,2-диметилсукцината (соединение 12)



Стадия 1: Раствор диизопропиламида лития (2 М в THF, 4,90 мл, 9,79 ммоль) разбавляли тетрагидрофураном (15 мл), и охлаждали смесь до -78°C. По каплям добавляли метилизобутират (12-1, 1 г, 9,79 ммоль), и перемешивали смесь при -70°C - -65°C в течение

20 минут. По каплям добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (12-2, 5,6 мл, 11,74 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 7 ч. Методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 4-(*трет*-бутил)-1-метил-2,2-диметилсукцината (12-3, 1 г, 4,62 ммоль, выход 47%) в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенную массу переносили в полученном виде на следующую стадию.

Стадия 2: Раствор 50% TFA (10,00 мл) в DCM (10 мл) добавляли к 4-(*трет*-бутил)-1-метил-2,2-диметилсукцинату (12-3, 1 г, 4,62 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления TFA и DCM. Реакционную смесь подщелачивали добавлением 10% раствора бикарбоната натрия (30 мл), промывали DCM. Водный слой подкисляли добавлением 0,1н HCl и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутановой кислоты (12-4, 0,7 г, 3,69 ммоль, выход 80%) в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенную массу переносили в полученном виде на следующую стадию. LC-MS: Вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 160,17; Найдено: 161  $[\text{M}+\text{H}]^+$  и 143  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ .

Стадия 3: К перемешанному раствору 4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутановой кислоты (12-4, 0,100 г, 0,196 ммоль), HATU (0,298 г, 0,785 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,101 г, 0,785 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (0,024 г, 0,196 ммоль), и перемешивали. Добавляли соединение А (0,1 г, 0,196 ммоль) в DMF (2 мл), и перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали водой и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 12 (45 мг, 0,067 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: Вычислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6$ : 651,76; Найдено: 652,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 510  $[\text{M}-\text{ацильная группа}]^+$ ; 326,7  $[\text{M}+2]^{2+}/2$ .

#### Пример 6: Термическая растворимость

[00135] Растворимость соединений оценивали в 100 мМ калий-фосфатном буфере при pH 7,4 после 24 часов при комнатной температуре.

[00136] Точно взвешенные  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (2,79 г) и  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,54 г) растворяли в 90 мл воды Milli-Q и хорошо перемешивали. Раствор доводили до объема 200 мл добавлением воды Milli-Q и хорошо перемешивали. Полученный фосфатный буфер хранили при 2-8°C и использовали в течение месяца.

[00137] Приблизительно 30 мг тестируемого соединения добавляли приблизительно к 1 мл калий-фосфатного буфера, pH 7,4. Если визуальный осмотр указывал на выпадение

осадка, то дополнительно соединение не добавляли. Если визуальный осмотр указывал на прозрачный раствор, то дополнительно добавляли небольшие количества соединения до тех пор, пока раствор не переставал быть прозрачным.

[00138] Тестируемые соединения и аналитический контроль (кофеин) дополнительно инкубировали в течение 24 ч при температуре 25°C на термомиксере со скоростью взбалтывания 1200 об./мин. После инкубирования образцы (200 мкл) переносили на фильтровальный планшет, ко дну которого была прикреплен планшет для сбора фильтрата. Планшет центрифугировали при 4000 об./мин в течение 2 мин, и собирали фильтрат в присоединенном ко дну планшете. Фильтраты разбавляли с использованием фильтрованного буфера в зависимости от изначально добавленного количества соединения. Все образцы подвергали анализу методом HPLC-UV с использованием калибровочной кривой по 8 точкам с концентрациями в диапазоне от 2,5 мкг/мл до 1000 мкг/мл.

#### Методика проведения HPLC-UV

HPLC	Shimadzu	
Колонка	Waters X Bridge, C18, 3,5 мкм, 50×4,6 мм	
Подвижная фаза А	0,1% муравьиная кислота в воде Milli Q	
Подвижная фаза В	Ацетонитрил - 100%	
Скорость потока	1,2 мл/мин	
Время прогона	5,5 мин	
Вводимый объем	4 мкл	
Условия градиента		
Время (мин)	А (%)	В (%)
0,01	95	5
2,50	35	65
3,00	5	95
4,00	5	95
4,50	95	5
5,50	95	5

[00139] Соединение 1 характеризовалось термической растворимостью, составляющей  $\geq 3$  мг/мл.

[00140] Соединение 2 характеризовалось термической растворимостью, составляющей  $\geq 3$  мг/мл.

[00141] Соединение А характеризовалось термической растворимостью, составляющей  $< 0,05$  мг/мл.

[00142] Гидрохлорид соединения А характеризовался термической растворимостью, составляющей  $< 0,05$  мг/мл.

#### Пример 7: Кинетика растворимости

[00143] Растворимость соединений оценивали в 10 мМ забуференном фосфатами солевом растворе (PBS) при pH 7 с начальными концентрациями тестируемого соединения, составляющими 20, 40 и 50 мг/мл.

[00144] В экспериментах с соединением 1 после перемешивания на вортексе получали прозрачные растворы с концентрациями 20, 40 и 50 мг/мл. Все растворы оставались **растворимыми** после хранения при 4°C в течение 20 часов.

[00145] В экспериментах с соединением 2 после перемешивания на вортексе получали мутные суспензии с концентрациями 20, 40 и 50 мг/мл. После обработки ультразвуком на водяной бане при 40°C в течение 30 мин, во внешнем виде изменений не наблюдалось. Прозрачные растворы наблюдали после обработки 1М HCl (конечное значение pH 4) и перемешивания на вортексе в течение 10 секунд. После добавления 1М NaOH (конечное значение pH 7) и перемешивания на вортексе в течение 10 секунд получали прозрачные растворы.

#### Пример 8: Фармакокинетика (ФК)

[00146] Маточные растворы тестируемых соединений приготавливали в 10 мМ PBS в концентрации 2,5 или 5,0 мг/мл. Самцам крыс Спрег-Дули (SD) (n=3 на группу) или собакам породы бигль (n=3 на группу) тестируемое соединение вводили либо внутривенно (в/в), либо перорально (п/о). Для соединений, вводимых в/в, использовали инфузию в течение 3 часов. Для соединений, вводимых п/о, использовали однократную болюсную дозу.

[00147] После начала в/в введения дозы (или после п/о введения болюсной дозы) через 1, 3, 3,5, 4, 6, 8 и 24 часа собирали образцы цельной крови. Все образцы собирали в пробирки для сбора плазмы K2-EDTA и обрабатывали для отделения плазмы от эритроцитов.

[00148] Для анализа всех образцов плазмы применяли жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS), причем количественно определяли как тестируемое соединение, так и активный вещество, соединение А. Нижний предел количественного определения (LLOQ) как для крыс, так и для собак составлял 1 нг/мл.

[00149] Введение соединения 1 приводит к зависимому от дозы воздействию соединения А в плазме после в/в или п/о введения, демонстрируя его применимость в качестве пролекарства соединения А. Хотя концентрации пролекарства соединения 1 демонстрируют быстрое снижение после введения (<100 нг/мл через 4 часов для всех путей введения и доз, протестированных на крысах, и через 6 часов у собак), высвободившееся соединение А демонстрирует системное воздействие как после перорального, так и после в/в введения (Таблицы 2-3).

Таблица 2. Концентрация в плазме и фармакокинетика соединения А после введения соединения 1 самцам крыс линии Спрег-Дули (SD) (n=3 на группу)

Доза соединения 1 (мг/кг)	37,5	75	75
Путь введения	в/в	в/в	п/о

C <sub>max</sub> (нг/мл)	9038	28492	7627
T <sub>max</sub> (ч)	3	3	0,67
T <sub>1/2</sub> (ч)	2,90	2,67	3,83
T <sub>last</sub> (ч)	8-24	24	24
AUC <sub>0-last</sub> (ч*нг/мл)	31889	92792	22732

Таблица 3. Концентрация в плазме и фармакокинетика соединения А после введения Соединения 1 собакам породы бигль (n=3 на группу)

Доза (мг/кг) Соединения 1	12,5	25	25
Путь введения	в/в	в/в	п/о
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1176	2507	3350
T <sub>max</sub> (ч)	3	3	0,67
T <sub>1/2</sub> (ч)	4,18	3,83	5,72
T <sub>last</sub> (ч)	24	24	8-24
AUC <sub>0-last</sub> (ч*нг/мл)	4500	8451	6184

## II. Биологическая оценка

### Пример 9: Лечение инфекции мочевыводящих путей

[00150] Соединение А и его пролекарства, раскрытые в настоящем документе, тестировали *in vivo* на мышинной модели инфекции мочевыводящих путей. Вкратце, мышей заражали *E.coli* UTI 89, чтобы вызвать инфекцию мочевыводящих путей, и их лечили соединениями, раскрытыми в настоящем документе.

#### Процедура:

[00151] За пять суток до инфицирования самок мышей СЗН/HeNR предварительно кондиционировали питьевой водой, содержащей 5% глюкозы. Мышей приводили в бессознательное состояние с помощью парентеральной анестезии (кетамин/медетомидин), а затем трансуретрально вводили в мочевой пузырь 0,05 мл бактериальной суспензии *E. coli* UTI 89 ( $1,2 \times 10^9$  КОЕ/мл ( $6,2 \times 10^7$  КОЕ/мышь)) для индукции восходящей инфекции мочевыводящих путей.

[00152] Лечение в/в или п/о начинали через 24 часа после заражения с применением соединения А в дозе 3, 10, 15 мг/кг/дозу внутривенно (в/в), соединения 1 в дозе 3, 10, 15, 30 мг/кг/доза в/в, соединения 2 в дозе 3 и 10 мг/кг/дозу в/в, и соединения 1 или 2 в дозе 30 мг/кг/дозу п/о, вводимых каждые 12 часов в течение 3 суток (всего шесть доз). Ципрофлоксацин применяли в качестве контроля в дозе 10 мг/кг/дозу в/в каждые 12 часов. Соединение А составляли в 10% DMSO, 5% кремофора, 85% SFI; для остальных соединений использовали стерильный забуференный фосфатами солевой буферный раствор (PBS). Каждая группа состояла из пяти мышей.

[00153] Мочу, мочевой пузырь и почки собирали через 24 часа (только группа до лечения) и через 96 часов после заражения и количественно культивировали.

#### Результаты:

[00154] В таблице 4 и на Фиг. 1 обобщены результаты, демонстрирующие среднюю конечную нагрузку *E.coli* UTI 89 в моче, мочевом пузыре и почках на момент завершения исследования (96 часов).

Таблица 4. Конечная нагрузка *E. coli* UTI 89 в моче, мочевом пузыре и почках

Группа лечения	Конечная нагрузка в моче (КОЕ/мл)	Конечная нагрузка в мочевом пузыре (КОЕ/мл)	Конечная нагрузка в почках (КОЕ/мл)
Несущая среда в/в	$1,73 \times 10^7$	$3,32 \times 10^8$	$8,18 \times 10^5$
Несущая среда п/о	$1,30 \times 10^6$	$9,59 \times 10^5$	$2,63 \times 10^5$
Соединение А 3 мг/кг/доза в/в	$3,03 \times 10^5$	$2,57 \times 10^5$	$3,72 \times 10^3$
Соединение А 10 мг/кг/доза в/в	$6,26 \times 10^4$	$3,48 \times 10^5$	$4,44 \times 10^2$
Соединение А 15 мг/кг/доза в/в	$3,78 \times 10^3$	$2,62 \times 10^5$	$1,21 \times 10^2$
Соединение 1 3 мг/кг/доза в/в	$2,93 \times 10^5$	$2,64 \times 10^6$	$4,74 \times 10^4$
Соединение 1 10 мг/кг/доза в/в	$9,40 \times 10^3$	$5,05 \times 10^5$	$5,24 \times 10^2$
Соединение 1 15 мг/кг/доза в/в	$3,59 \times 10^3$	$9,57 \times 10^4$	$1,28 \times 10^2$
Соединение 1 30 мг/кг/доза п/о	$8,73 \times 10^3$	$1,81 \times 10^5$	$4,04 \times 10^2$
Соединение 2 3 мг/кг/доза в/в	$4,69 \times 10^4$	$5,15 \times 10^5$	$2,52 \times 10^3$
Соединение 2 10 мг/кг/доза в/в	$2,73 \times 10^4$	$1,17 \times 10^6$	$9,67 \times 10^2$
Соединение 2 30 мг/кг/доза п/о	$3,41 \times 10^3$	$2,82 \times 10^5$	$3,81 \times 10^2$
Ципрофлоксацин 10 мг/кг/доза в/в	$5,07 \times 10^2$	$2,85 \times 10^5$	$1,88 \times 10^2$

[00155] Лечение соединением А, соединением 1 и соединением 2 приводило к статистически значимому снижению бактериальной нагрузки в моче по сравнению с

контролями, обработанными несущей средой. Значительной разницы в эффективности между эквивалентными дозами соединения А, соединения 1 и соединения 2, вводимыми посредством в/в введения, не было.

[00156] Лечение соединением А, соединением 1 и соединением 2 посредством в/в введения приводило к снижению бактериальной нагрузки в мочевом пузыре по сравнению с контролями, обработанными несущей средой.

[00157] Лечение соединением А, соединением 1 и соединением 2 посредством в/в введения приводило к статистически значимому снижению бактериальной нагрузки в почках по сравнению с контролем, обработанным несущей средой. П/о введение соединения 1 и соединения 2 также было эффективным. Значительной разницы в эффективности между эквивалентными дозами соединения А, соединения 1 и соединения 2, вводимыми посредством в/в введения, не было.

[00158] Эксперимент повторяли с использованием *K. pneumoniae* ВАА-1705 (MDR, MIC<sub>90</sub> штамм). В таблице 5 и на Фиг. 2 обобщены результаты, демонстрирующие среднюю конечную нагрузку *K. pneumoniae* ВАА-1705 в моче, мочевом пузыре и почках на момент завершения исследования (96 часов).

Таблица 5. Конечная нагрузка *K. pneumoniae* ВАА-1705 в моче, мочевом пузыре и почках

Группа лечения	Конечная нагрузка в моче (КОЕ/мл)	Конечная нагрузка в мочевом пузыре (КОЕ/мл)	Конечная нагрузка в почках (КОЕ/мл)
Несущая среда в/в	$5,09 \times 10^3$	$4,58 \times 10^0$	$3,92 \times 10^4$
Несущая среда п/о	$6,23 \times 10^3$	$2,76 \times 10^1$	$3,63 \times 10^4$
Соединение А 10 мг/кг/доза в/в	$2,72 \times 10^0$	$9,29 \times 10^1$	$3,47 \times 10^2$
Соединение А 30 мг/кг/доза в/в	$7,41 \times 10^3$	BLoD	$7,48 \times 10^1$
Соединение А 60 мг/кг/доза в/в	BLoD	BLoD	$3,17 \times 10^0$
Соединение А 90 мг/кг/доза п/о	$7,06 \times 10^0$	BLoD	$3,01 \times 10^1$
Соединение 1 11,5 мг/кг/доза в/в	$2,15 \times 10^1$	BLoD	$1,72 \times 10^1$
Соединение 1 35 мг/кг/доза в/в	BLoD	BLoD	BLoD
Соединение 1 69,5 мг/кг/доза в/в	BLoD	$4,58 \times 10^0$	BLoD

Группа лечения	Конечная нагрузка в моче (КОЕ/мл)	Конечная нагрузка в мочевом пузыре (КОЕ/мл)	Конечная нагрузка в почках (КОЕ/мл)
Соединение 1 104,5 мг/кг/доза п/о	$2,51 \times 10^0$	BLoD	BLoD
Ципрофлоксацин 10 мг/кг/доза в/в	$1,78 \times 10^2$	$2,27 \times 10^1$	$1,88 \times 10^3$
Ципрофлоксацин 10 мг/кг/доза п/о	$9,71 \times 10^2$	$4,05 \times 10^2$	$2,59 \times 10^4$

BLoD=ниже предела обнаружения

[00159] Лечение соединением А, соединением 1 и соединением 2 приводило к статистически значимому снижению бактериальной нагрузки в моче по сравнению с контролями, обработанными несущей средой, и контролем с ципрофлоксацином (за исключением эксперимента с в/в введением 30 мг/кг соединения А).

[00160] Лечение соединением А, соединением 1 и соединением 2 приводило к статистически значимому снижению бактериальной нагрузки в почках по сравнению с контролями, обработанными носителем, и контролем с ципрофлоксацином. Кроме того, обработка соединением 1 приводила к бактериальной нагрузке ниже предела обнаружения для всех путей введения.

### III. Фармацевтические композиции

#### Пример А-1: Парентеральная фармацевтическая композиция

[00161] Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого сольвата, растворяют в стерильной воде, а затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Для корректировки значения рН необязательно добавляют подходящий буфер, а также необязательно добавляют кислоту или основание. Смесь заключают в стандартную лекарственную форму, подходящую для введения путем инъекции.

#### Пример А-2: Пероральный раствор

[00162] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого сольвата, добавляют к воде (с необязательно добавленными солюбилизатором(ами), буфером(ами) и корригентами вкуса) с получением 20 мг/мл раствора.

#### Пример А-3: Пероральная таблетка

[00163] Таблетку получали путем смешивания 20-50% масс. соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого

сольвата, 20-50% масс. микрокристаллической целлюлозы, 1-10% масс. гидроксипропил-целлюлозы с низкой степенью замещения и 1-10% масс. стеарата магния или других подходящих вспомогательных средств. Таблетки получают путем прямого прессования. Общая масса прессованных таблеток поддерживается в диапазоне от 100-500 мг.

Пример А-4: Пероральная капсула

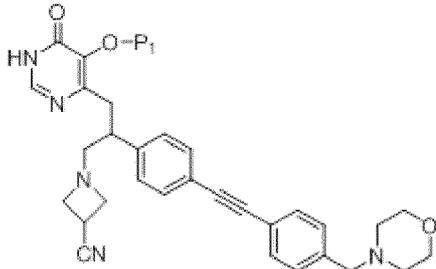
[00164] Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтически приемлемого сольвата, смешивают с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесью заключают в пероральную лекарственную форму, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

[00165] Согласно другому варианту осуществления, 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулу 4-го размера или в капсулу 1-го размера (из гипромеллозы или твердого желатина), и закрывают капсулу.

[00166] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены лишь для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области техники, подлежат включению в соответствии с духом и сферой действия настоящей заявки и объемом прилагаемой формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

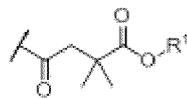
1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-S(=O)_2OR^1$ ,  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ ,  $-S(=O)_2R^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ ,  $-C(=O)R^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,

$-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$ ,  $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)NR^5R^6$  или  ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

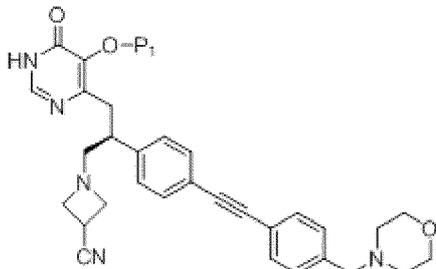
$R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил;

или  $R^5$  и  $R^6$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_4$  алкила,  $C_1-C_4$  фторалкила,  $C_3-C_6$  циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

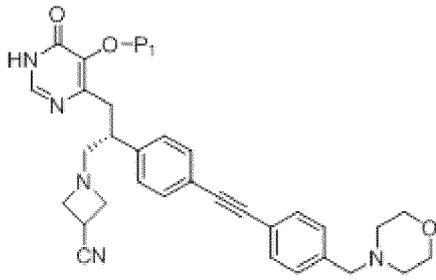
2. Соединение по п. 1, характеризующееся структурой формулы (Ia):



формула (Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

3. Соединение по п. 1, характеризующееся структурой формулы (Ib):



формула (Ib),

или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или фенил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$  алкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  или  $-CH(CH_3)_2$ .

8. Соединение по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый  $R^1$  представляет собой водород.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или фенил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.

11. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-P(=O)(OR^1)_2$  или  $-(CR^3R^4)-O-P(=O)(OR^1)_2$ ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$  алкил; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$  алкил или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил.

12. Соединение по п. 11, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-P(=O)(OR^1)_2$  или  $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$ ; и

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  или  $-CH(CH_3)_2$ .

13. Соединение по п. 11 или п. 12, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-P(=O)(OH)_2$  или  $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ .

14. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-S(=O)_2OR^1$  или  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2OR^1$ ;

$R^1$  представляет собой водород или  $C_1-C_4$  алкил; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-S(=O)_2R^2$  или  $-(CR^3R^4)-O-S(=O)_2R^2$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил.

16. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-C(=O)OR^2$ ,  $-(CR^3R^4)-O-C(=O)OR^2$  или  $-C(=O)-O-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или фенил.

17. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-C(=O)R^2$  или  $-(CR^3R^4)-O-C(=O)R^2$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил; и

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или фенил.

18. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$P_1$  представляет собой  $-C(=O)NR^5R^6$ .

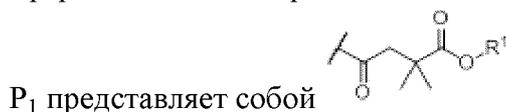
19. Соединение по п. 18, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород или  $C_1-C_4$  алкил.

20. Соединение по п. 18, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

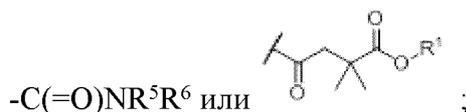
$R^5$  и  $R^6$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_4$  алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

21. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:



22. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$R_1$  представляет собой  $-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-CH_2-O-P(=O)(OR^1)_2$ ,  $-S(=O)_2OR^1$ ,  $-S(=O)_2R^2$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,  $-(CHR^4)-O-C(=O)OR^2$ ,  $-C(=O)-O-(CHR^4)-O-C(=O)R^2$ ,  $-C(=O)R^2$ ,  $-CH_2-O-C(=O)R^2$ ,



каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или фенил;

$R^2$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или фенил;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или фенил; и

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или фенил;

или  $R^5$  и  $R^6$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_4$  алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

23. Соединение по п. 21, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  или  $-CH(CH_3)_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  или  $C(CH_3)_3$ ;

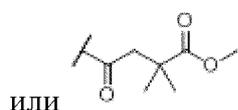
$R^4$  представляет собой водород,  $-CH_3$  или фенил; и

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород,  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ ;

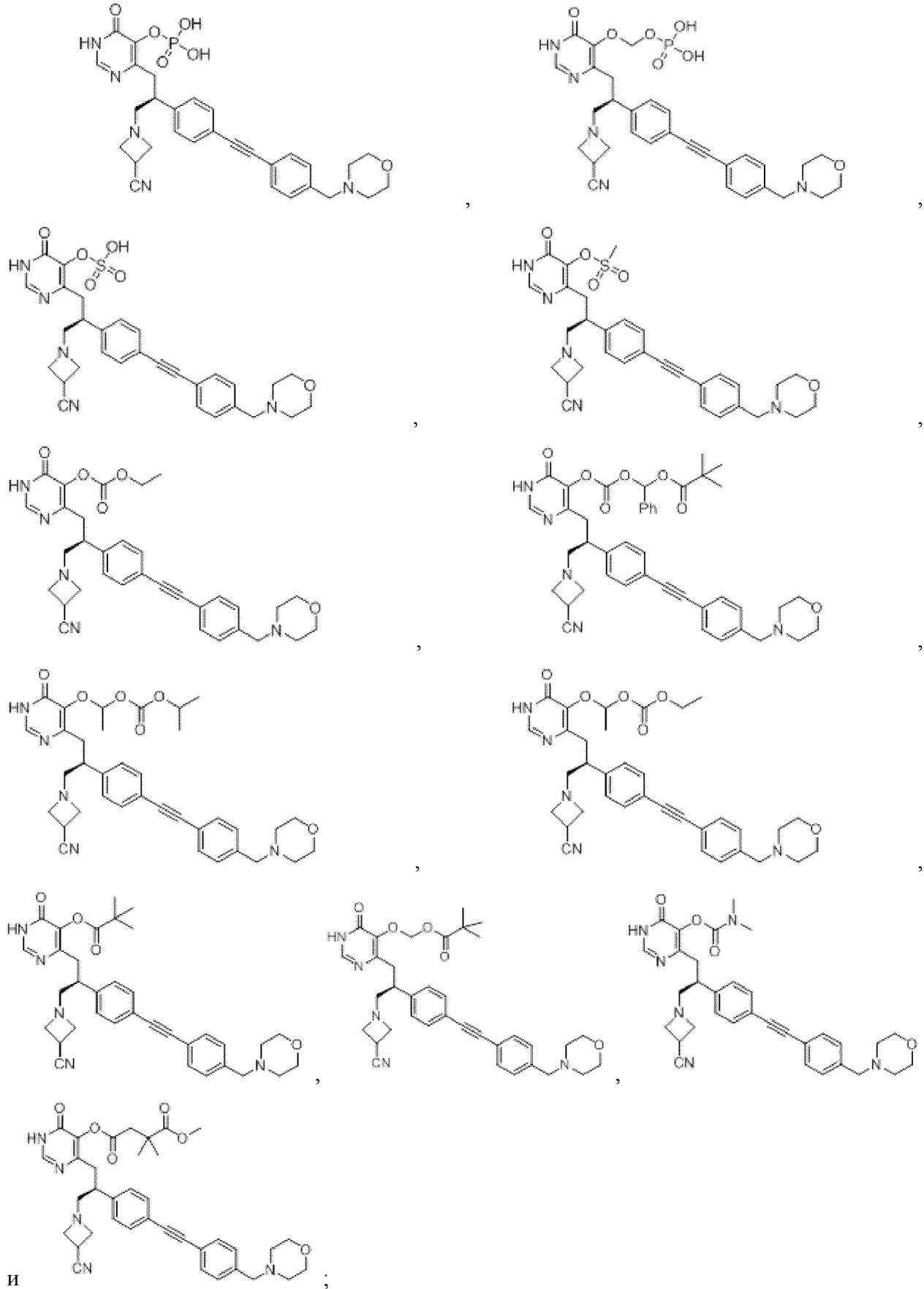
или  $R^5$  и  $R^6$  формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1-C_4$  алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

24. Соединение по п. 21, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

$R_1$  представляет собой  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $-C(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-(CH(CH_3))-O-C(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)-O-(CH(фенил))-O-C(=O)C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2-O-C(=O)C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)N(CH_3)_2$

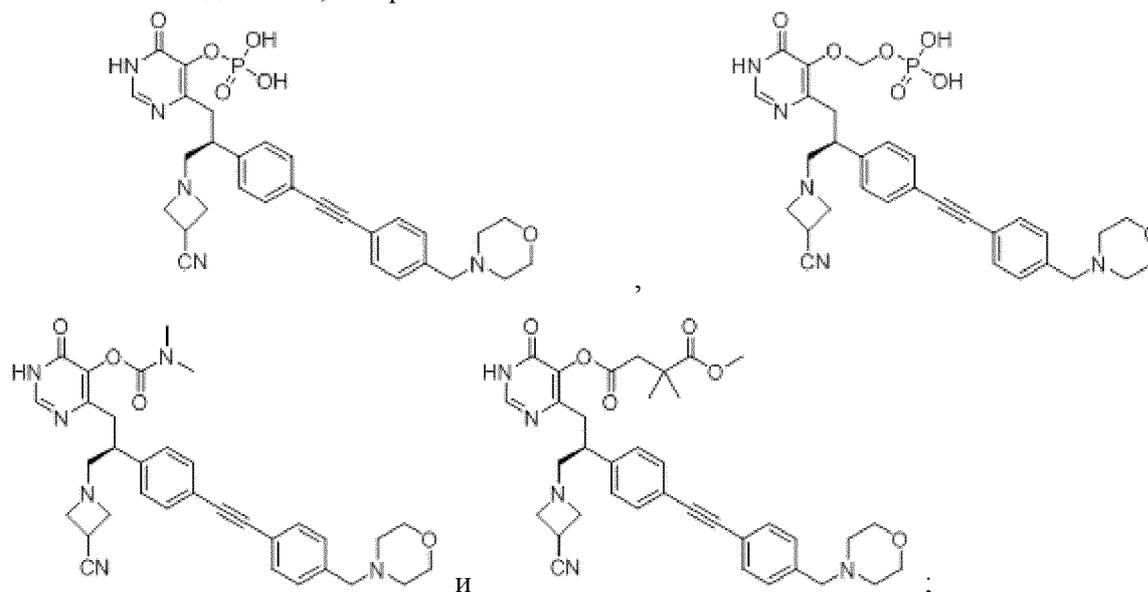


25. Соединение, выбранное из:



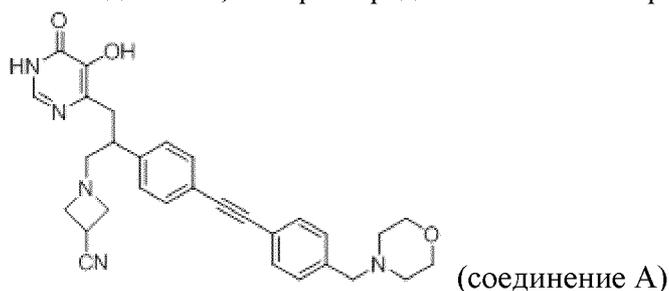
или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

26. Соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

27. Соединение, которое представляет собой пролекарство соединения А:



или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, где:

пролекарственная группа присоединены к гидроксигруппе или аминогруппе соединения А; и где пролекарственный фрагмент содержит фосфат, сульфат, сложный эфир, карбонат или карбамат.

28. Соединение по п. 27, где пролекарственный фрагмент содержит фосфат.

29. Соединение по п. 27, характеризующееся структурой соединения по любому из пп. 1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-29, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, где фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем внутривенного введения или перорального введения.

32. Фармацевтическая композиция по п. 30, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, дисперсии или раствора.

33. Способ лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, у нуждающегося в этом пациента, включающий в себя введение пациенту соединения по любому из пп. 1-29.

34. Способ по п. 33, где инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из пневмонии, сепсиса, кистозного фиброза, внутрибрюшной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

35. Способ по п. 33, где инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, выбрана из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, уретральных инфекций и инфекций почек.

36. Способ по любому из пп. 33-35, где инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, представляет собой хроническую инфекцию мочевыводящих путей.

37. Способ по любому из пп. 33-35, где инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, представляет собой осложненную инфекцию мочевыводящих путей.

38. Способ по любому из пп. 33-37, где композицию вводят пациенту путем внутривенной инъекции.

39. Способ по любому из пп. 33-37, где композицию вводят пациенту путем внутривенной инфузии.

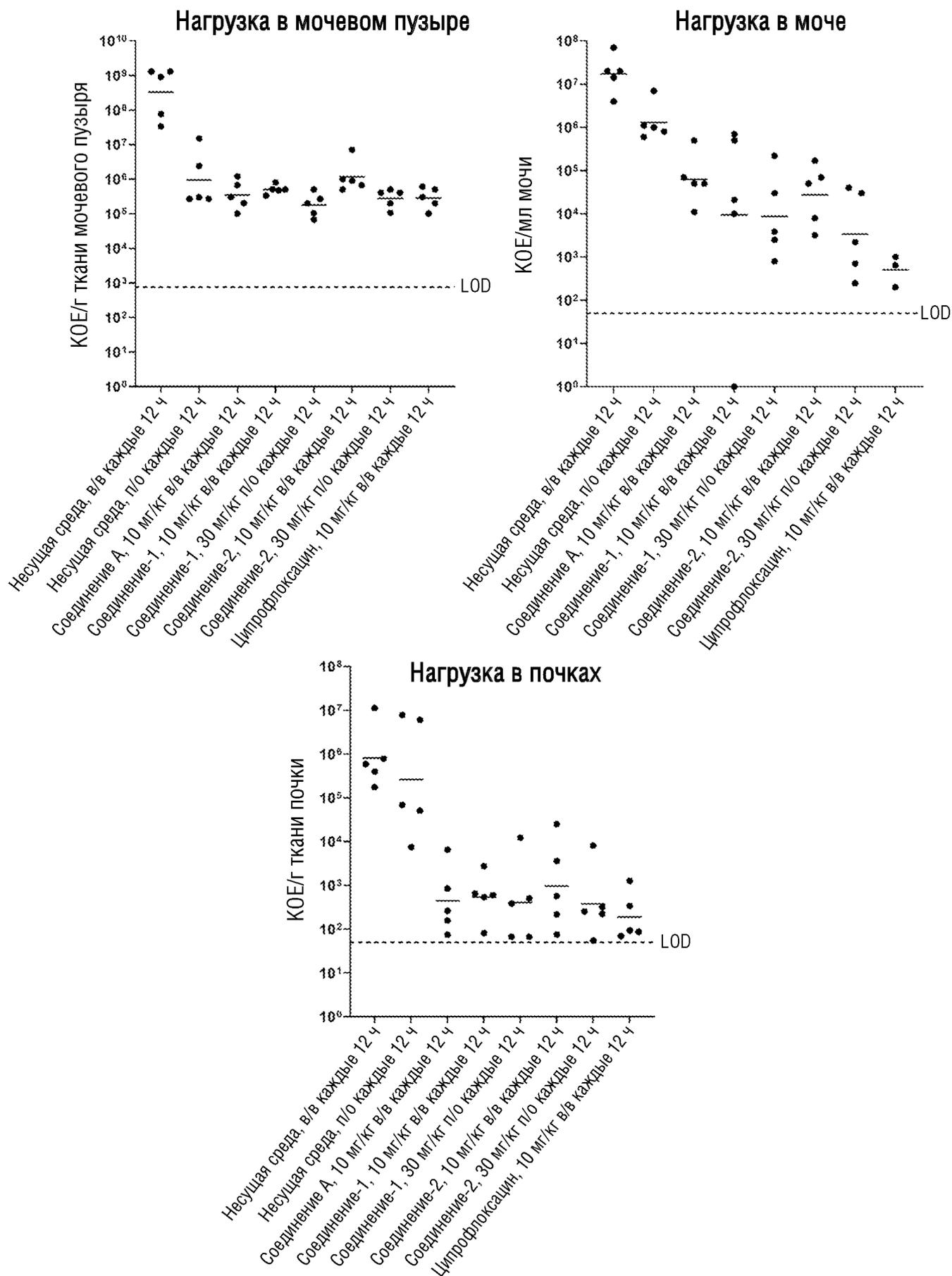
40. Способ по любому из пп. 33-37, где композицию вводят пациенту перорально.

41. Способ по любому из пп. 33-40, где введение предназначено для лечения существующей инфекции.

42. Способ по любому из пп. 33-40, где введение проводится в качестве профилактики.

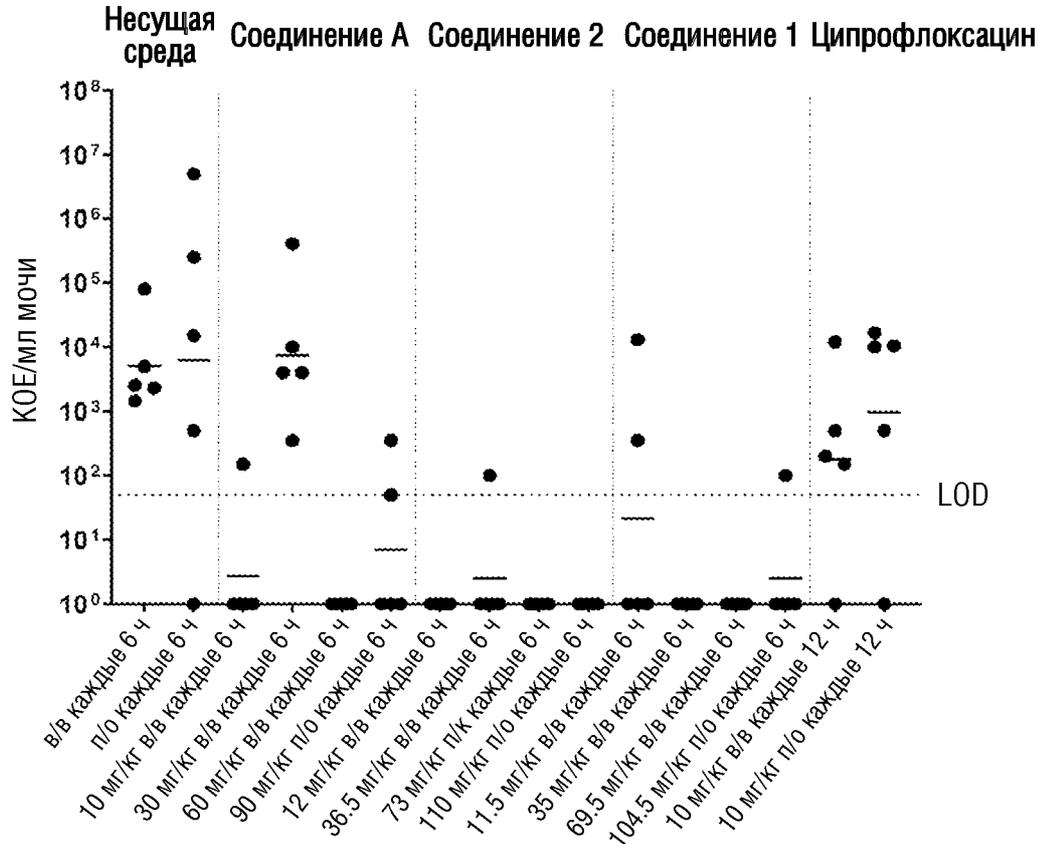
По доверенности

ФИГ.1



ФИГ.2

## Нагрузка в моче



## Нагрузка в почках

