

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991523 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(51) Int. Cl. C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АМИДИН-ЗАМЕЩЕННЫМИ БЕТА-ЛАКТАМНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И ИНГИБИТОРАМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ШТАММАМИ, РЕЗИСТЕНТНЫМИ К АНТИБИОТИКАМ

(31) 16205800.2

(32) 2016.12.21

(33) EP

(86) PCT/EP2017/084064

(87) WO 2018/065636 2018.04.12

(71) Заявитель:
АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:
Виганд Ирит, Вуонг Куонг, Рауш
Даниэла М. (DE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к β -лактамным соединениям в комбинации с другими лекарственными средствами, например ингибиторами β -лактамаз (BLI), для применения при лечении и профилактике инфекций, вызванных резистентными бактериями.

A1

201991523

201991523

A1

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АМИДИН-ЗАМЕЩЕННЫМИ β -ЛАКТАМНЫМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ И ИНГИБИТОРАМИ β -ЛАКТАМАЗЫ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ
БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ШТАММАМИ, РЕЗИСТЕНТНЫМИ К АНТИБИОТИКАМ**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к β -лактамным соединениям в комбинации с другими лекарственными средствами, например, ингибиторами β -лактамазы (BLI), для применения в лечении и профилактике инфекций, вызванных резистентными бактериями.

Уровень техники

Эксперты в области здравоохранения и официальные лица считают возникновение и распространение бактерий, резистентных к антибиотикам, одной из основных проблем общественного здравоохранения в 21-ом веке. Хотя это, по сути, и не новое явление, распространение резистентных к антибиотикам бактерий достигло беспрецедентного масштаба. Тогда как наиболее резистентные изоляты продолжают появляться в условиях стационаров, медработники и эпидемиологи сталкиваются с растущим числом резистентных бактерий в сообществе людей, не имевших предыдущего контакта с ними в учреждениях здравоохранения.

Число пациентов, которые умирают от неподдающихся лечению госпитальных инфекций, продолжает расти. Возможные варианты лечения особенно ограничены в случае инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами с множественной лекарственной резистентностью, включая *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии, при этом ситуация осложняется тем, что ассортимент разрабатываемых средств в фармацевтической промышленности содержит малое число соединений с многообещающими характеристиками устранения резистентности. Существует потребность в увеличении числа эффективных противомикробных средств для успешной борьбы с инфекциями, вызванными бактериями, которые стали резистентными к существующим лекарственным средствам [1].

За последние нескольких лет уровень резистентности к

цефалоспорином 3-го поколения постоянно увеличивался у инвазивных изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* [2-4], главным образом в результате быстрого распространения в стационарах плазмидо-опосредованных β -лактамаз расширенного спектра (ESBL), которые также гидролизуют цефалоспорины 4-го и 5-го поколений. ESBL представляют собой либо варианты β -лактамаз TEM- и SHV-типа, которые уже были распространены у энтеробактерий с 1970-х годов, либо природные ESBL, такие как CTX-M-ферменты. Последние в значительной степени были вытеснены и заменены другими более многочисленными типами ESBL, но также были описаны менее распространенные β -лактамазы класса A, включающие типы SFO, BES, BEL, TLA, GES, PER и VEB [5]. Кроме того, резистентность к цефалоспорином может быть вызвана повышенной экспрессией ферментов AmpC. AmpC β -лактамазы кодируются в геномах различных энтеробактерий и неферментеров, таких как *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa*, и мутанты со стабильной депрессией продукции AmpC могут иметь клиническое значение [6]. Кроме того, гены *ampC*, такие как *blaCMY*, также могут быть обнаружены на плазмидах.

Карбапенемы являются одними из последних вариантов лечения тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, когда цефалоспорины уже не являются надежными из-за высокого процента резистентности; следовательно, резистентность к карбапенемам представляет серьезную угрозу, поскольку она ведет к появлению групп пациентов, для которых существует крайне ограниченное число альтернативных вариантов лечения, если таковые вообще существуют [7].

В большинстве европейских стран распространенность резистентности к карбапенемам у энтеробактерий, как правило, по-прежнему низкая; тем не менее, в некоторых странах, таких как Греция, Италия и Румыния, иная ситуация [4], где резистентность к *K. pneumoniae* увеличивается из-за распространения карбапенемаз, таких как KPC-, а также IMP-, VIM- β -лактамазы, что указывает на их потенциальную угрозу. Кроме того, по всему миру сообщали о вспышках, вызванных карбапенемаза-положительными изолятами (с ферментами KPC-, VIM-, IMP- или OXA) энтеробактерий

[9-11]. Инфекции, вызванные продуцентами металло-бета-лактамаз Нью-Дели (NDM), являются относительно редкими; однако эти изоляты в высокой степени мультирезистентны [12].

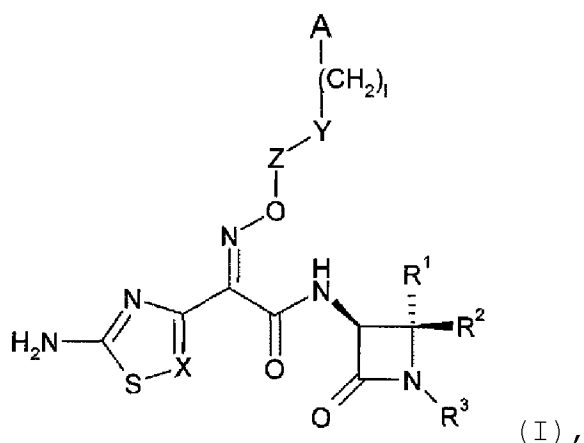
Совместная продукция β -лактамаз в разных группах и семействах в одном бактериальном штамме может значительно расширить спектр устойчивости к β -лактамам. Срочно требуются новые β -лактамс с устраняющими резистентность свойствами для лечения пациентов с инфекциями, вызванными изолятами, продуцирующими множество сопутствующих β -лактамаз.

Азтреонам является единственным одобренным FDA монобактамом, применяемым во всем мире, при этом второй аналог продается исключительно в Японии (тигемонам). Доступны обзоры по азтреонаму: W.C. Hellinger, N.S. Brewer; Carbapenems and Monobactams - Imipenem, Meropenem and Aztreonam; Mayo Clin. Proc. 1999, 74, 420-434. R. B. Sykes, D.P. Bonner; Discovery and Development of the monobactams; Rev. Infect. Dis. 1985, 7 (Suppl. 4), 579-593.

Попытка усилить клеточный захват β -лактамов с помощью железо-сидерофорных систем захвата в микроорганизмах является одной из концепций, которую исследовали в области монобактамов такие компании как Basilea (WO 2007065288), Naeja Pharmaceuticals (WO 2002022613) и Squibb & Sons (US 5290929, EP 531976, EP 484881). Гетероарильные звенья, имитирующие сидерофоры, также могут быть присоединены к боковой цепи в качестве гидразидов, как было продемонстрировано Squibb & Sons (US 5318963, US 5112968).

Недавно Pfizer повторно исследовала монокарбамы, моноциклические β -лактамс, которые несут сульфониламинокарбонильную активирующую группу в N1-положении (WO 2010070523). Кроме того, в WO 2008116813 Basilea описала подходы к комбинированной терапии с применением комбинации монобактамов с карбапенемами.

В WO 2013 110643 описаны β -лактамные соединения формулы (I):



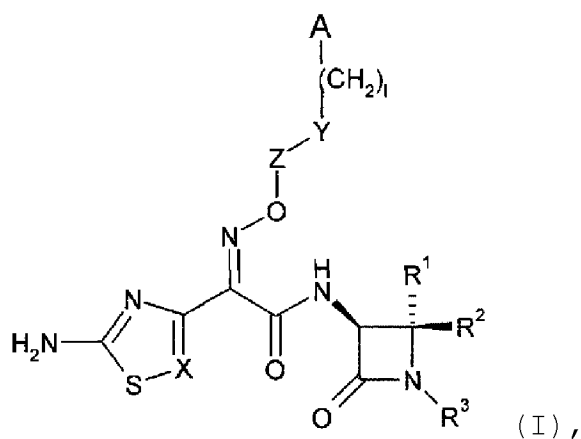
их получение и применение. В частности, в WO 2013 110643 описаны β -лактамные соединения, которые представляют собой амидин-замещенные производные монобактамов, применимые в качестве противомикробных средств, и их получение.

В WO 2007 065288 описана фармацевтическая композиция, включающая комбинацию антибиотически активного соединения формулы (I), представленного в данном документе, с ингибиторами β -лактамаз одной из формул (II)-(XIII), представленных в данном документе, являющуюся активной против грамотрицательных бактерий, в особенности таких бактерий, которые стали резистентными к таким антибиотикам, как азтреонам, карумонам и тигемонам. Необязательно эти композиции могут включать другой ингибитор β -лактамазы одной из формул (II)-(XIII), представленных в данном документе, в частности формулы (V) или формулы (VI), представленных в данном документе.

Ввиду роста развития резистентности патогенных бактерий к известным противобактериальным средствами, в том числе множественной резистентности, существует острая необходимость в поиске новых вариантов лечения, в частности, с применением подходящих комбинаций лекарственных средств, которые при совместном введении в виде отдельных лекарственных препаратов или в виде фиксированных комбинаций приводят к улучшению лечебных или профилактических эффектов.

Описание изобретения

Настоящее изобретение в одном аспекте относится к соединению формулы (I):



отличающемся тем, что

R1 и R2 представляют собой метил,

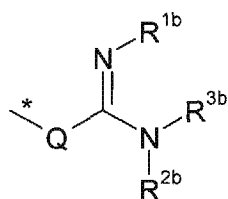
R3 представляет собой $-\text{O}-(\text{SO}_2)\text{OH}$,

X представляет собой CH,

Z представляет собой две углеродных алкильных цепи, которые замещены карбокси-заместителем,

Y представляет собой O,

A представляет собой фенил, который замещен заместителем следующей формулы:



где

R1b и R2b представляют собой водород,

R3b представляет собой аминоэтил, азетидин, пирролидин или пиперидин,

Q представляет собой связь,

* является положением присоединения к остатку, представленному A, и

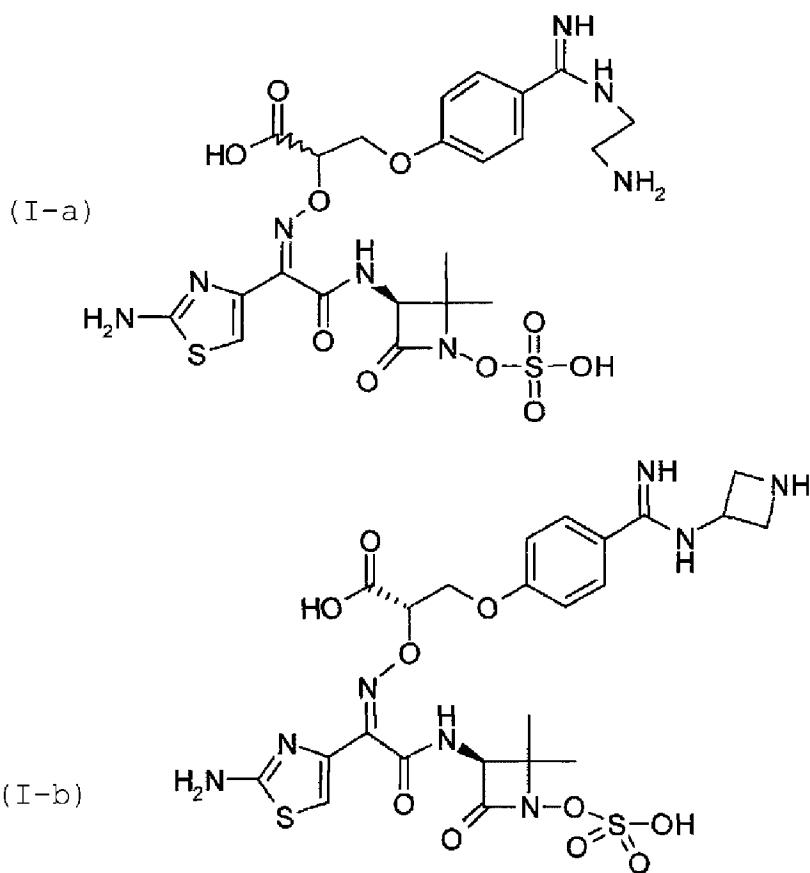
l представляет собой 0,

а также его солям, сольватам и сольватам его солей,

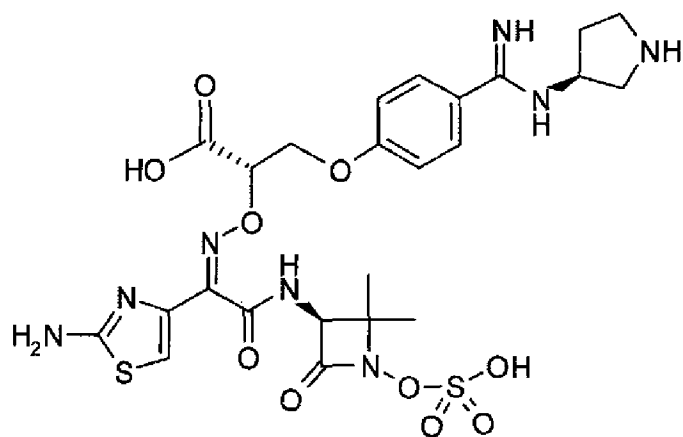
в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BII), выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BII, относящиеся, без ограничения, к группам лактамных ингибиторов, диазациклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся

аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, для применения в лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну β -лактамазу расширенного спектра (ESBL) класса А и/или класса D, выбранную, без ограничения, из групп, включающих TEM-ESBL, SHV-ESBL, OXA-ESBL, CTX-M- β -лактамазы, SFO-, BES-, BEL-, TLA-, GES-, PER- и VEB-ферменты, и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную, без ограничения, из групп AmpC β -лактамаз класса C и/или карбапенемаз класса А, класса В, класса С и/или класса D, выбранных, без ограничения, из группы, включающей IMP-, VIM-, SPM-, GIM-, SIM-, NDM-, OXA-, KPC-, GES-, SME-, IMI-, NMC-, FRI-, CcrA- и PCD- β -лактамазы.

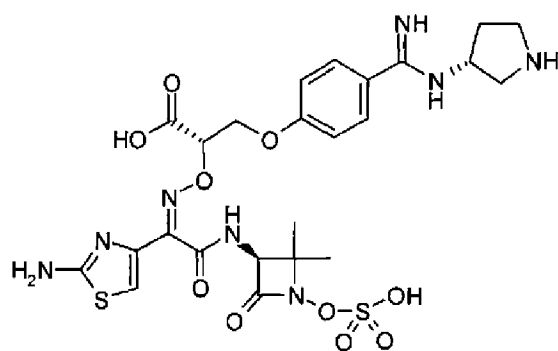
В другом аспекте изобретение также относится к соединению, как определено в аспекте выше, которое выбрано из группы, включающей соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g):



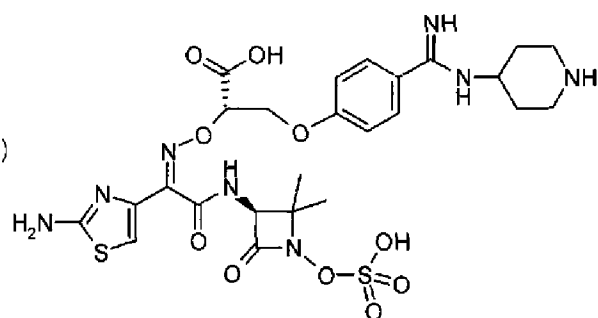
(I-c)



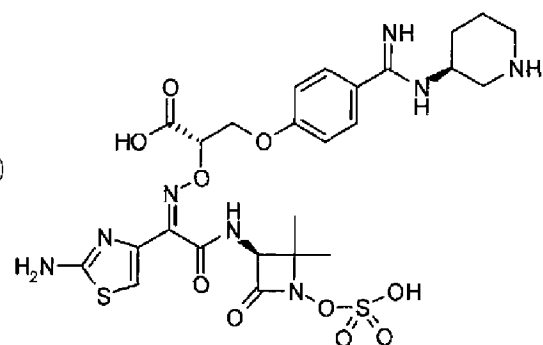
(I-d)



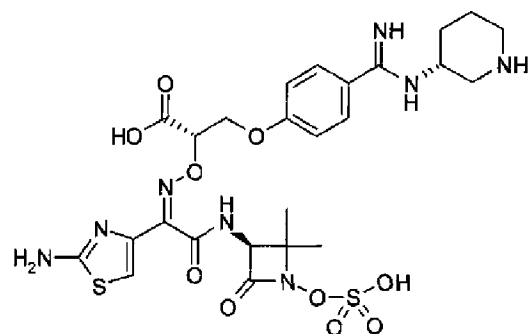
(I-e)



(I-f)



(I-g)



в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы

(BLI), выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, относящиеся, без ограничения, к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, для применения в лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну β -лактамазу расширенного спектра (ESBL) класса A и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную, без ограничения, из групп AmpC β -лактамаз класса C и/или карбапенемаз класса A, класса B, класса C и/или класса D, согласно предыдущему аспекту, где грамотрицательные бактерии выбраны из рода *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий.

В одном аспекте изобретения, в настоящем документе предложены определенные комбинации общего соединения (I), как определено в аспекте выше, и определенных соединений, которые выбраны из группы, включающей соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g), только с одной определенной BLI, выбранной из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, принадлежащие, без ограничения, к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, которые особенно полезны для применения в способах профилактики и/или лечения против клинических штаммов, которые продуцируют ESBL и вторую β -лактамазу другого класса (т.е. так называемые сопродуценты больше чем одной β -лактамазы), независимо от типа второй β -лактамазы.

В частности, в рамках настоящего изобретения, такие указанные определенные комбинации только с одним из указанных BLI подходят для применения в лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну β -лактамазу расширенного

спектра (ESBL) класса А и/или класса D, выбранную, и без ограничения, из групп, включающих TEM-ESBL, SHV-ESBL, OXA-ESBL, CTX-M- β -лактамазы, SFO-, BES-, BEL-, TLA-, GES-, PER- и VEB- ферменты, и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную, без ограничения, из групп AmpC β -лактамаз класса C и/или карбапенемаз класса A, класса B, класса C и/или класса D, выбранных, и без ограничения, из группы, включающей IMP-, VIM-, SPM-, GIM-, SIM- NDM-, OXA-, KPC-, GES-, SME-, IMI-, NMC-, FRI-, CcrA- и PCD- β -лактамазы.

В качестве примера, и без ограничения этим, определенная комбинация соединения (I-g), например, с клавулановой кислотой или тазобактамом или сульбактамом в отдельности, демонстрирует повышенную активность *in vitro* и *in vivo* по сравнению с известными β -лактамами в комбинациях, например, PIP, CAZ и AZT в качестве партнеров BLI по комбинации, которые пока доступны в продаже. Насколько известно авторам настоящего изобретения, на сегодняшний день монобактам в комбинации только с одним из обычных BLI в продаже не доступен.

Следовательно, в рамках настоящего изобретения, в частности, конкретные комбинации монобактамных соединений только с одним конкретным BLI, выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, принадлежащие, без ограничения, к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, приводят к значимому повышению активности в отношении резистентных в других случаях штаммов-сопродуцентов.

С учетом вышеприведенного контекста, например, в WO 2013 110643 описано применение соединения (I-g) отдельно и в комбинации с клавулановой кислотой и тазобактамом и сульбактамом в бактериях дикого типа и бактериях, продуцирующих только одну β -лактамазу (приведены данные для *E.coli* TEM-3, продуцирующей одну β -лактамазу типа ESBL в штамме 18-21). Но не представлены данные для высокорезистентных штаммов-сопродуцентов, которые

продуцируют больше одной β -лактамазы.

В этом отношении квалифицированному специалисту хорошо известно, что активность против таких высокорезистентных сопродуцентов не обязательно присутствует и не может быть предвиденной. Это особенно верно, поскольку в современной литературе, известной авторам настоящего изобретения, всегда применялась комбинация по меньшей мере 2 или более активных соединений для лечения таких штаммов-сопродуцентов, которые продуцируют больше одной β -лактамазы.

Например, в WO 2008 116813 описаны способы комбинированной терапии с применением комбинации монобактамов с карбапенемами (т.е. комбинации двух β -лактамов). В US 8901293 B2 или WO 2007 065288 описаны только тройные комбинации сидерофора-монобактама, ингибитора AmpC (так называемого мостикового монобактама) и BLI, например, клавулановой кислоты, которые демонстрируют активность по сравнению с референсными соединениями, представленными в данных документах (см. Таблицу 3, 4, 5 в WO 2007 065288).

В публикации Watkins et al. описаны ингибиторы β -лактамазы с предполагаемой терапевтической эффективностью против бича современности – множественной лекарственной резистентности (Front Microbiol. 2013; 4: 392). В этой публикации помимо прочего указано: "Сообщение об одиночном изоляте *K. pneumoniae*, продуцирующем сериновую карбапенемазу, MBL, ESBL и кодируемую плазмидой AmpC карбапенемазу, подчеркивает проблему применения β -лактамных антибиотиков в клинических условиях (Pournaras et al., 2010). Для лечения данного типа патогена β -лактамом возможно потребуются β -лактамы с высокой стабильностью ко многим распространенным β -лактамазам (например, азтреонам), вместе с двумя или более ингибиторами β -лактамаз, которые ингибируют MBL и сериновые β -лактамазы. Примером является тройное соединение BAL30376".

С учетом этих определенных аспектов настоящего изобретения, авторы изобретения, впрочем, неожиданно помимо прочего обнаружили, что соединение (I-g) в комбинации только с одним из

перечисленных в настоящем документе BLI согласно изобретению, уже является активным против высокорезистентных клинических штаммов-сопродуцентов, которые одновременно экспрессируют больше одной β -лактамазы – независимо от класса самого BLI.

Следовательно, благодаря конкретным комбинациям согласно настоящему изобретению могут не потребоваться комбинации монобактамного соединения с двойными, тройными или даже четвертными комбинациями BLI, даже если в качестве партнера по комбинации используется обычный BLI. Как известно авторам настоящего изобретения, это противоречит общим положениям и предложениям в предшествующем уровне техники.

В других аспектах вышеописанные комбинации могут применяться в комбинации с по меньшей мере одним другим лекарственным средством, как определено ниже, в лечении или профилактике инфекций, вызванных резистентными к антибиотикам бактериями.

Под термином "комбинация" подразумевается либо фиксированная комбинация в одной лекарственной форме, либо набор или инструкции по совместному введению, где соединение согласно настоящему изобретению и партнер по комбинации могут вводить независимо в одно время или отдельно в течение интервалов времени, что, в частности, позволяет партнерам по комбинации оказывать совместное, например синергическое, действие или любую их комбинацию.

Соединения настоящего изобретения и/или партнер по комбинации могут, например, вводить парентерально, ингаляционно, назально, подъязычно, язычно, буккально, ректально, кожно, трансдермально, конъюнктивально, в ухо или в форме имплантата или стента.

Другой возможностью комбинированного применения соединений согласно настоящему изобретению и партнеров по комбинации является подход с применением дополнительного лекарственного средства, при котором различные эффективные лекарственные средства могут быть модифицированы путем присоединения к другим лекарственным средствам той же или другой категории напрямую или

через связь [13].

Составляющие лекарственные средства могут быть показаны для одного и того же заболевания, но могут оказывать различные фармакодинамические и/или фармакокинетические терапевтические эффекты, например, противоинфекционный терапевтический и/или профилактический/превентивный эффект посредством отдельных механизмов действия. В рамках настоящего изобретения термин "противоинфекционный терапевтический и/или профилактический/превентивный эффект" означает, что соединения, указанные в настоящем документе, оказывают воздействие на жизнеспособность, воспроизводимость, инфекционность, вирулентность и т.д. или любое другое воздействие на механизм, который вызывает, поддерживает или ухудшает/усиливает тяжесть инфекции, вызванной инфекционным агентом, например любой из описанных в настоящем документе бактерий.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство является дополнительным противобактериальным средством.

Неограничивающие примеры противобактериальных средств для применения в фармацевтических комбинациях изобретения могут быть выбраны из, без ограничения, других клинически полезных антибиотических средств, таких как пенициллины, цефалоспорины, пены, карбапены, карбацефемы (лоракарбеф и т.п.), оксацефемы (моксалактам, латамоксеф, фломоксеф и т.п.), цефамицины (цефотетан и т.п.), монобактамы, тринемы (тритрициклические бета-лактамы, трибактамы и т.п.), аминогликозиды (тобрамицин, гентамицин, амикацин, плазомицин и т.п.), бактериоцины (колицины, микроцины и т.п.), хинолоны (налидиксовая кислота и т.п.), фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин и т.п.), макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин и т.п.), кетолиды (телитромицин и т.п.), тетрациклины (доксциклин, миноциклин и т.п.), глицилциклины (тигекциклин и т.п.), оксазолидиноны (линезолид, торезолид, радезолид и т.п.), липопептиды (даптомицин и т.п.), полипептиды (актиномицин, бацитрацин и т.п.), полимиксины (колистин, полимиксин В и т.п.), рифамицины (рифампицин, рифабутин, рифапентин и т.п.), плевомутилины (ретапамулин, валнемулин, тиамулин, азамулин,

лефамулин и т.п.), нитрофураны (нитрофурантион и т.п.), амфениколы (хлорамфеникол, флорфеникол и т.п.), нитроимидазолы (метронидазол и т.п.), гликопептиды (ванкомицин и т.п.), липогликопептиды (оритаванцин и т.п.), стрептограммины (производные хинупристина, дальфопристина, пристиамицина и т.п.), ансамицины (производные стрептоварицина и т.п.), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин и т.п.), стероидные противобактериальные средства (фузидовая кислота и т.п.), ингибиторы пути фолата (триметоприм и т.п.), эпоксидные противобактериальные средства (фосфомицин и т.п.), нитрохинолоны (нитроксолин и т.п.), противобактериальные сульфонамиды и противобактериальные сульфаталидины (в том числе пара-аминобензойную кислоту, сульфаметоксазол, сульфадиазин, сульфизоксазол, сульфаталидин и т.п.), ксифорнол и т.п., клофоктол и т.п., метенамин и т.п., или их производные.

Пенициллины включают, без ограничения перечисленным, амдиноциллин (мециллинам), амоксициллин, ампициллин, амилпенициллин, апалциллин, аспоксициллин, азидоциллин, азлоциллин, бакампициллин, карбенициллин, кариндациллин, клометоциллин, клоксациллин, циклациллин, диклоксациллин, эпициллин, фенбенициллин, флоксациллин (флуклоксациллин), гетациллин, ленампициллин, метампициллин, метициллин, мезлоциллин, нафциллин, оксациллин, пенамециллин, пенететциллин, пенициллин G (прокаин-пенициллин), пенициллин N, пенициллин O, пенициллин V (феноксиметилпенициллин), фенетициллин, пиперациллин, пивампициллин, пропициллин, хинациллин, сулбенициллин, талампициллин, темоциллин, тикарциллин, пивмециллинам, бензатина пенициллин, бензилпенициллин или их комбинацию.

Цефалоспорины включают, без ограничения перечисленными, цефалоридин, цефрадин, цефокситин, цефацетрил, цефоперазон, цефиненосим, цефалоглицин, цефоницид, цефодизим, цефпиром, цефпирамид, цефозопран, цефоселис, цефлупренам, цефпимизол, цефклидин, цефподоксима аксетил, цефтерама пивоксил, цефкапена пивоксил, цефтобипрол, цефтаролин, цефкином, цефтиофур, цефовецин, цефадроксил, цефалониум, цефепим, цефотаксим,

цефтазидим, цефетамета пивоксил, цефдиторен пивоксил, цефалоридин, цефтазидим, цефтриаксон, цефбуперазон, цефалотин, цефазолин, цефапирин, цефтезол, цефамандол, цефотиам, цефотиама гексетил, цефуроксим, цефтизоксим, цефиненоксим, цефузонам, цефсулодин, цефинетазол, цефминокс, цефалексин, цефрадин, цефаклор, цефадроксил, цефалониум, цефпрозил, цефуроксима аксетил, цефиксим, цефподоксима проксетил, цефтибутен, цефдинир, цефтолозан или их комбинацию.

Пенемы включают, без ограничения перечисленным, фаропенем, и карбапенемы включают, без ограничения перечисленными, меропенем, эртапенем, дорипенем, биапенем, панипенем, ритипенем, тебипенем, томопенем, сулопенем, разупенем, имипенем, ME1036, SM216601 или их комбинацию.

Монобактамы включают, без ограничения перечисленными, азтреонам, карумонам, тигемонам, BAL19764, BAL30072 или их комбинацию.

Тринемы (тритрициклические бета-лактамы, трибактамы) включают, без ограничения перечисленным, GV104326 и т.п. или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство является дополнительным лекарственным средством, выбранным из группы, без ограничения перечисленными, противогрибковых средств, противовирусных средств, противопаразитарных средств, антимикотических средств, противомикобактериальных средств, кишечных противомикробных средств, биопрепаратов (моноклональных антител, вакцин и т.п.), продукта бактерицидного/увеличивающего клеточную проницаемость белка (BPI), антивирулентных средств, ингибиторов эффлюксного насоса, пробиотиков, лизинов, противомикробных пептидов, разрушающих биопленку средств, противорезистентных нуклеиновых кислот, противобактериальных нуклеиновых кислот, разрушающих антибиотики ферментов, альфамеров, медицинских устройств, противомаларийных средств, противовоспалительных средств, противоаллергических средств, анальгетиков центрального и периферического действия, анестетиков, иммуномодуляторов, иммунодепрессантных средств, моноклональных антител, антинеопластических средств,

противоопухолевых средств, противорвотных средств, антидепрессантов, нейролептиков, анксиолитиков, противосудорожных средств, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и гипополипидемических средств, гипотензивных средств, инсулинов, пероральных противодиабетических средств, ингибиторов протонной помпы, пероральных или парентеральных антикоагулянтов, диуретиков, дигоксинов, бронхолитиков, антиаритмических средств, сосудосуживающих средств, стероидов и их производных и комбинаций.

Соединения формулы (I) и (I-a - I-g) также можно совместно вводить, без ограничения, с группами пенициллинов, цефалоспоринов, пенемов, карбапенемов, карбацефемов, оксацефемов, цефамицинов, монобактамов, тринемов, тритрициклических бета-лактамов, трибактамов, аминогликозидов, бактериоцинов, хинолонов, фторхинолонов, макролидов, кетолида, тетрациклинов, глицилциклинов, оксазолидинонов, липопептидов, полипептидов, рифамицинов, плевромутилинов, нитрофуранов, амфениколов, нитроимидазолов, гликопептидов, липогликопептидов, стрептограминов, ансамицинов, линкозамидов, стероидных противобактериальных средств, ингибиторов пути фолата, эпоксидных противобактериальных средств, нитрохинолинов, противобактериальных сульфонамидов и противобактериальных сульфаталидинов, ксифорнола, клофоктола, метенамина и т.п., и их производными.

Соединения формулы (I) и (I-a - I-g) также могут содержать или могут быть совместно введены, без ограничения, с противогрибковыми средствами, противовирусными средствами, противопаразитарными средствами, антимикотическими средствами, противомикобактериальными средствами, кишечными противомикробными средствами, биопрепаратами (моноклональными антителами, вакцинами и т.п.), продуктом бактерицидного/увеличивающего клеточную проницаемость белка (BPI), антивирулентными средствами, ингибиторами эффлюксного насоса, пробиотиками, лизинами, противомикробными пептидами, разрушающими биопленку средствами, противорезистентными нуклеиновыми кислотами, противобактериальными нуклеиновыми

кислотами, разрушающими антибиотики ферментами, альфамерами, медицинскими устройствами, противомаларийными средствами, противовоспалительными средствами, противоаллергическими средствами, анальгетиками центрального и периферического действия, анестетиками, иммуномодуляторами, иммунодепрессантами средствами, моноклональными антителами, антинеопластическими средствами, противоопухолевыми средствами, противорвотными средствами, антидепрессантами, нейролептиками, анксиолитиками, противосудорожными средствами, ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы и другими гиполипидемическими средствами, гипотензивными средствами, инсулинами, пероральными противодиабетическими средствами, ингибиторами протонной помпы, пероральными или парентеральными антикоагулянтами, диуретиками, дигоксинами, бронхолитиками, антиаритмическими средствами, сосудосуживающими средствами, стероидами и их производными и комбинациями.

Соединение формулы (I) и (I-a - I-g) с подходящей терапевтической комбинацией может применяться для лечения пациентов с бактериальными инфекциями, дооперационных пациентов, послеоперационных пациентов, пациентов в палате интенсивной терапии (ICU), пациентов с госпитальными инфекциями и ветеринарными инфекциями.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут вводить одновременно, отдельно и/или последовательно, с помощью любого медицинского устройства или без него. В вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) и (I-a - I-g) и BLI, указанные по всему тексту описания, могут вводить в соотношении 100:1-1:100, например 10:1-1:10, таком как 5:1-1:5. В предпочтительном варианте осуществления соединение является соединением (I-g).

Соединения для применения согласно изобретению являются соединениями формулы (I) или (I-a - I-g) и их солями, сольватами и сольватами их солей.

Описанные в настоящем документе соединения формулы (I) или (I-a - I-g) и их соли, сольваты и сольваты их солей предназначены для применения в лечении или профилактике инфекций, вызванных резистентными бактериями. Согласно вариантам

осуществления настоящего изобретения описанные в настоящем документе соединения предназначены для применения в комбинации с BLI, как описано в предыдущих параграфах.

В других аспектах изобретения соединения формул (I) и (I-a - I-g) применяются при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе ESBL продуцирующих бактерий, таких как ESBL-положительные *Enterobacteriaceae*, которые выбраны из группы, включающей *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp. (например, *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp. (например, *Klebsiella pneumoniae*), *Proteus* spp. (например, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*), *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Serratia* spp. (например, *Serratia marcescens*), *Yersinia* spp. и т.д., где соединения формулы (I) и (I-a - I-g) включены в комбинацию с, без ограничения перечисленными, оксапенами (например, клавулановой кислотой и т.п.), пенам-сульфонами (например, тазобактамом, сульбактамом, AAI-101 и т.п.), мостиковыми монобактамами (например, BAL29880, МК-8712 и т.п.), монобактамами (например, азтреонамом, карумонамом, тигемонамом, BAL30072 и т.п.), трибактамами (GV104326 и т.п.), цефем-сульфонами (например, 7-алкилиденцефалоспоринсульфоном и т.п.), карбапенемами (например, имипенемом, меропенемом, эртапенемом, дорипенемом и т.п.), пенами (например, LK-157 и т.п.), диазабициклооктановыми ингибиторами (например, авибактамом, релебактамом, зидебактамом, RG6080/OP0595, WCK 4234, WCK 5153, ETX-2514, CB-618 и т.п.), BLI аналогом переходного состояния (боронатами, фосфонатами, например, ваборбактамом, MG96077 и т.п.) и/или ингибиторами металло- β -лактамаз (например, каптоприлом и т.п.).

В аспектах комбинированного применения соединений формул (I) и (I-a - I-g) по меньшей мере с одним из любых BLI, выбранных из, без ограничения, вышеуказанных соединений, при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе ESBL-положительных бактерий, явно предусмотрено применение любого из соединений формул I-a, I-c,

I-e и/или (I-g). В предпочтительном варианте осуществления соединение является соединением (I-g).

Вышеуказанная ESBL может быть выбрана из группы, включающей семейства CTX-M, TEM, SHV и VEB.

В других аспектах изобретения соединения формул (I) и (I-a - I-g) применяются при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе KPC-продуцирующих бактерий, где соединения формулы (I) и (I-a - I-g) включены в комбинацию, без ограничения перечисленными, с оксапенамами (например, клавулановой кислотой и т.п.), пенам-сульфонами (например, тазобактамом, сульбактамом, AAI-101 и т.п.), мостиковыми монобактамами (например, BAL29880, МК-8712 и т.п.), монобактамами (например, азтреонамом, карумонамом, тигемонамом, BAL30072 и т.п.), трибактамами (GV104326 и т.п.), цефем-сульфонами (например, 7-алкилиденцефалоспоринсульфоном и т.п.), карбапенемами (например, имипенемом, меропенемом, эртапенемом, дорипенемом и т.п.), пенами (например, LK-157 и т.п.), диазабициклооктановыми ингибиторами (например, авибактамом, релебактамом, зидебактамом, RG6080/OP0595, WSK 4234, WSK 5153, СВ-618 и т.п.), BLI аналогами переходного состояния (боронатами, фосфонатами, например, ваборбактамом, MG96077 и т.п.) и/или ингибиторами металло- β -лактамаз (например, каптоприлом и т.п.).

В других аспектах изобретения комбинированное применение соединений формул (I) и (Ia - I-g) с любым из BLI, выбранных из вышеуказанных соединений, при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе KPC-продуцирующих бактерий, явно предусмотрено применение любого из соединений формул I-a, I-c, I-e и/или (I-g). В предпочтительном варианте осуществления соединение является соединением (I-g).

В других аспектах изобретения соединения формул (I) и (I-a - I-g) применяются при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе MBL-продуцирующих бактерий, где соединения формулы (I) и (I-a - I-g) включены в комбинацию, без ограничения перечисленными, с

оксапенамами (например, клавулановой кислотой и т.п.), пенам-сульфонами (например, тазобактамом, сульбактамом, AAI-101 и т.п.), мостиковыми монобактамами (например, BAL29880, МК-8712 и т.п.), монобактамами (например, азтреонамом, карумонамом, тигемонамом, BAL30072 и т.п.), трибактамами (GV104326 и т.п.), цефем-сульфонами (например, 7-алкилиденцефалоспоринсульфоном и т.п.), карбапенемами (например, имипенемом, меропенемом, эртапенемом, дорипенемом и т.п.), пенемами (например, LK-157 и т.п.), диазабициклооктановыми ингибиторами (например, авибактамом, релебактамом, зидебактамом, RG6080/OP0595, NPI-1465, WSK 4234, WSK 5153, СВ-618 и т.п.), BLI аналогами переходного состояния (боронатами, фосфонатами, например, ваборбактамом, MG96077 и т.п.) и/или ингибиторами металло- β -лактамаз (например, каптоприлом и т.п.).

В других аспектах изобретения комбинированное применение соединений формул (I) и (I-a - I-g) с любым из по меньшей мере одного дополнительного BLI, выбранного из вышеуказанных соединений, при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе MBL-продуцирующих бактерий, явно предусмотрено применение любого из соединений формул I-a, I-c, I-e и/или (I-g). В предпочтительном варианте осуществления соединение является соединением (I-g).

В других аспектах изобретения соединения формул (I) и (I-a - I-g) применяются при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе бактерий, продуцирующих OXA- β -лактамазы, где соединения формулы (I) и (I-a - I-g) включены в комбинацию, без ограничения перечисленными, с оксапенамами (например, клавулановой кислотой и т.п.), пенам-сульфонами (например, тазобактамом, сульбактамом, AAI-101 и т.п.), мостиковыми монобактамами (например, BAL29880, МК-8712 и т.п.), монобактамами (например, азтреонамом, карумонамом, тигемонамом, BAL30072 и т.п.), трибактамами (GV104326 и т.п.), цефем-сульфонами (например, 7-алкилиденцефалоспоринсульфоном и т.п.), карбапенемами (например, имипенемом, меропенемом, эртапенемом, дорипенемом и т.п.), пенемами (например, LK-157 и

т.п.), диазабициклооктановыми ингибиторами (например, авибактамом, релебактамом, зидебактамом, RG6080/OP0595, WSK 4234, WSK 5153, СВ-618 и т.п.), ВLI аналогами переходного состояния (боронатами, фосфонатами, например, ваборбактамом, MG96077 и т.п.) и/или ингибиторами металло- β -лактамаз (например, каптоприлом и т.п.).

В других аспектах изобретения комбинированное применение соединений формул (I) и (I-a - I-g) с любым из по меньшей мере одного дополнительного ВLI, выбранного из вышеуказанных соединений, при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе бактерий, продуцирующих ОХА- β -лактамазы, явно предусмотрено применение любого из соединений формул I-a, I-c, I-e и/или (I-g). В предпочтительном варианте осуществления соединение является соединением (I-g).

В других аспектах изобретения соединения формул (I) и (I-a - I-g) применяются при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе AmpC-продуцирующих бактерий, где соединения формулы (I) и (I-a - I-g) включены в комбинацию, без ограничения перечисленными, с оксапенамами (например, клавулановой кислотой и т.п.), пенам-сульфонами (например, тазобактамом, сульбактамом, AAI-101 и т.п.), мостиковыми монобактамами (например, BAL29880, МК-8712 и т.п.), монобактамами (например, азтреонамом, карумонамом, тигемонамом, BAL30072 и т.п.), трибактамами (GV104326 и т.п.), цефем-сульфонами (например, 7-алкилиденцефалоспоринсульфоном и т.п.), карбапенемами (например, имипенемом, меропенемом, эртапенемом, дорипенемом и т.п.), пенами (например, LK-157 и т.п.), диазабициклооктановыми ингибиторами (например, авибактамом, релебактамом, зидебактамом, RG6080/OP0595, WSK 4234, WSK 5153, СВ-618 и т.п.), ВLI аналогами переходного состояния (боронатами, фосфонатами, например, ваборбактамом, MG96077 и т.п.) и/или ингибиторами металло- β -лактамаз (например, каптоприлом и т.п.).

В других аспектах изобретения комбинированное применение соединений формул (I) и (I-a - I-g) с любым из по меньшей мере

одного дополнительного BLI, выбранного из вышеуказанных соединений, при лечении или профилактике инфекций, вызванных бактериями, которые относятся к группе AmpC-продуцирующих бактерий, явно предусмотрено применение любого из соединений формул I-a, I-c, I-e и/или (I-g). В предпочтительном варианте осуществления соединение является соединением (I-g).

В каждом из вышеуказанных аспектов, которые относятся к комбинированному лечению ESBL-, KPC-, MBL-, AmpC-положительных бактерий и продуцирующие OXA-карбапенемазу бактерий, возможно применение больше чем одного BLI, выбранного из группы, конкретно указанной выше. Кроме того, пораженных субъектов также можно лечить дополнительными лекарственными средствами, которые выбраны из группы, без ограничения перечисленными, противобактериальных средств, противогрибковых средств, противовирусных средств, противопаразитарных средств, антимикотических средств, противомикобактериальных средств, кишечных противомикробных средств, биопрепаратов (моноклональных антител, вакцин и т.п.), продукта бактерицидного/увеличивающего клеточную проницаемость белка (BPI), антивирулентных средств, ингибиторов эффлюксного насоса, медицинских устройств, противомаларийных средств, противовоспалительных средств, противоаллергических средств, анальгетиков центрального и периферического действия, анестетиков, иммуномодуляторов, иммунодепрессантных средств, моноклональных антител, антинеопластических средств, противоопухолевых средств, противорвотных средств, антидепрессантов, нейролептиков, анксиолитиков, противосудорожных средств, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и других гиполипидемических средств, гипотензивных средств, инсулинов, пероральных противодиабетических средств, ингибиторов протонной помпы, пероральных или парентеральных антикоагулянтов, диуретиков, дигоксинов, бронхолитиков, антиаритмических средств, сосудосуживающих средств, стероидов и их производных и комбинаций.

Соединения формул (I) и (I-a - I-g) для применения согласно изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры). Таким

образом, изобретение также охватывает энантиомеры или диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереοизомерно однородные компоненты могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереοмеров.

Если соединения формул (I) и (I-a - I-g) для применения согласно изобретению существуют в таутомерных формах, настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченные соединения, которые идентичны соединениям формул (I) и (I-a - I-g), за исключением того, что один или более атомов заменены любым атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно изобретению, включают, без ограничения перечисленными, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, такие как, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , соответственно.

Соли, предпочтительные в рамках настоящего изобретения, являются физиологически приемлемыми солями соединений формул (I) и (I-a - I-g) для применения согласно изобретению. Также охвачены, тем не менее, соли, которые сами по себе не подходят для фармацевтического применения, но могут быть предназначены, например, для выделения или очистки соединений формул (I) и (I-a - I-g) для применения согласно изобретению. В предпочтительном варианте осуществления соль является физиологически приемлемой солью соединения (I-g).

Примеры фармацевтически приемлемых солей [14] соединений формул (I) и (I-a - I-g) включают соли неорганических оснований, такие как соли аммония, соли щелочных металлов, в частности соли натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, в частности соли кальция или магния; соли органических оснований, в частности соли, полученные из циклогексиламина, бензиламина, октиламина, этаноламин, диэтаноламина, диэтиламина, триэтиламина, этилендиамина, прокаина, морфолина, пирролина, пиперидина, N-этилпиперидина, N-метилморфолина, пиперазина в качестве органического основания; или соли с основными

аминокислотами, в частности лизином, аргинином, орнитином и гистидином. Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формул (I) и (I-a - I-g) для применения согласно изобретению также включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты или фосфонаты; соли органических кислот, в частности ацетаты, формиаты, пропионаты, лактаты, цитраты, фумараты, малеаты, бензоаты, тартраты, малаты, метансульфонаты, этансульфонаты, толуолсульфонаты или бензолсульфонаты; или соли с кислотными аминокислотами, в частности аспартат или глутамат.

Сольваты формул (I) и (I-a - I-g) для применения в рамках изобретения относятся к таким формам соединений формул (I) и (I-a - I-g) для применения согласно изобретению, которые в твердом состоянии образуют комплекс при взаимодействии с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых взаимодействие происходит с водой.

Соединения формул (I) и (I-a - I-g), которые предназначены для применения согласно изобретению, демонстрируют ценный диапазон фармакологических эффектов, которые нельзя было предсказать.

Поэтому они подходят для применения в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

Соединения согласно настоящему изобретению отличаются, в частности, выгодным диапазоном антибактериальных эффектов.

Таким образом, настоящее изобретение относится к применению соединений согласно формулам (I) и (I-a - I-g) для применения согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, вызванных бактериями, в особенности грамотрицательными бактериями. В вариантах осуществления изобретения возможно применение соединений согласно формуле (I) и/или (Ia - I-g) в комбинированной терапии, как определено выше, также в лечении и/или профилактике предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, или при предполагаемых или подтвержденных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, и коинфекциях вирусами, грибами

и/или паразитами.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений согласно формуле (I) и/или (I-a - I-g) для применения согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности заболеваний, указанных ниже.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений согласно формуле (I) и/или (I-a - I-g) для применения согласно изобретению для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности бактериальных инфекций, и, в частности, заболеваний, указанных ниже.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности бактериальных инфекций, и, в частности, заболеваний, указанных ниже, с применением терапевтически эффективного количества описанных в настоящем документе комбинаций соединений формулы (I) и/или (I-a - I-g) и BLI, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления изобретения. Кроме того, возможно применение раскрытых в настоящем документе комбинаций активных соединений для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) класса A и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса C и/или карбапенемаз класса A, класса B, класса C или класса D.

Соединения для применения в способах лечения или профилактики согласно вышеуказанным вариантам осуществления изобретения проявляют антибактериальный спектр против грамотрицательных бактерий в сочетании с низким токсическим действием.

Соединения согласно настоящему изобретению особенно полезны в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения местных и системных инфекций, которые вызваны, например, следующими патогенами или смесями следующих патогенов: Аэробные

грамотрицательные бактерии: *Enterobacteriaceae*, в том числе, без ограничения перечисленными, *Escherichia* spp. (*E. coli*), *Citrobacter* spp. (*C. freundii*, *C. diversus*), *Klebsiella* spp. (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Enterobacter* spp. (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Serratia* spp. (*S. marcescens*), *Proteus* spp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*), *Providencia* spp. (*P. stuartii*, *P. rettgeri*), *Yersinia* spp. (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., а также неферментеры, включая, без ограничения перечисленными, *Pseudomonas* spp. (*P. aeruginosa*), *Burkholderia* spp. (*B. cepacia*), *Stenotrophomonas maltophilia*, и *Acinetobacter* spp. (*A. baumannii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*), а также *Bordetella* spp. (*B. bronchiseptica*), *Moraxella catarrhalis* и *Legionella pneumophila*; и, кроме того, *Aeromonas* spp., *Haemophilus* spp. (*H. influenzae*), *Neisseria* spp. (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), а также *Alcaligenes* spp. (включая *A. xylosoxidans*), *Pasteurella* spp. (*P. multocida*), *Vibrio* spp. (*V. cholerae*), *Campylobacter jejuni* и *Helicobacter pylori*.

Кроме того, соединения согласно изобретению проявляют антибактериальную активность против строго анаэробных бактерий, включающих, без ограничения перечисленными, *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*), *Prevotella* spp., *Brucella* spp. (*B. abortus*), *Porphyromonas* spp. и *Clostridium* spp. (*Clostridium perfringens*).

Соединения согласно изобретению также проявляют антибактериальную активность против грамположительных бактерий, включающих, без ограничения перечисленными, *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*), *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus* группы С и G).

Представленный выше список патогенов является лишь примерным и никоим образом не должен считаться ограничивающим.

Примерами заболеваний, которые могут быть вызваны указанными патогенами и которые могут быть предотвращены, облегчены или излечены соединениями согласно изобретению,

являются, например: инфекции дыхательных путей, такие как инфекции нижних дыхательных путей, инфекции легких у пациентов с муковисцидозом, острое обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (CAP), внутрибольничная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию (VAP)), заболевания верхних дыхательных путей, диффузный панбронхиолит, тонзиллит, фарингит, острый синусит и отит, включая мастоидит; инфекции мочевыводящих путей и половых органов, например, цистит, уретрит, пиелонефрит, эндометрит, простатит, сальпингит и эпидидимит; глазные инфекции, такие как конъюнктивит, язва роговицы, иридоциклит и послеоперационная инфекция у пациентов с радиальной кератотомией; инфекции крови, например, септицемия; инфекции кожи и мягких тканей, например, инфекционный дерматит, инфицированные раны, инфицированные ожоги, флегмона, фолликулит и импетиго; инфекции костей и суставов, такие как остеомиелит и септический артрит; желудочно-кишечные инфекции, например дизентерия, энтерит, колит, некротический энтероколит и аноректальные инфекции; внутрибрюшные инфекции, такие как брюшной тиф, инфекционная диарея, перитонит с аппендицитом, пельвиоперитонит и внутрибрюшные абсцессы; инфекции в области рта, например, инфекции после стоматологических операций; другие инфекции, например, мелиодоз, инфекционный эндокардит, абсцессы печени, холецистит, холангит, мастит, а также менингит и инфекции нервной системы.

В дополнение к людям бактериальные инфекции также могут лечить у животных, таких как приматы, свиньи, жвачные (корова, овца, коза), лошади, кошки, собаки, сельскохозяйственная птица (такие как курица, индейка, перепел, голубь, декоративные птицы), а также товарная и декоративная рыба, рептилии и амфибии.

Соединения для применения согласно вариантам осуществления изобретения могут действовать системно и/или местно. С этой целью их могут быть вводить подходящим способом, таким как, например, парентерально, ингаляционно, назально, подъязычно, язычно, буккально, ректально, кожно, трансдермально, конъюнктивально, в ухо или в форме имплантата или стента.

Для этих путей введения соединения для применения согласно изобретению можно вводить в подходящих лекарственных формах, которые подходящим образом изготавливают для применения.

Парентеральное введение может происходить без стадии абсорбции (например, внутривенное, внутриаартериальное, внутрисердечное, интраспинальное или интралюмбальное) или с включением стадии абсорбции (например, внутримышечное, подкожное, внутрикожное, чрескожное или внутрибрюшинное). Лекарственные формы, подходящие для парентерального введения, представляют собой, помимо прочего, препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Подходящими для других способов введения являются, например, лекарственные формы для ингаляции (помимо прочего, порошковые ингаляторы, небулайзеры), капли назальные, растворы, спреи; таблетки, пленки/облатки или капсулы для язычного, подязычного или буккального введения, суппозитории, препараты для ушей или глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, встряхиваемые смеси), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно формуле (I) и/или (I-a - I-g) для применения согласно изобретению могут быть превращены в указанные лекарственные формы. Это может происходить путем по существу известного способа при смешивании с фармакологически инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Такие вспомогательные вещества включают, помимо прочего, наполнители (например, циклодекстрины, сорбиты, трегалозу, лактозу, манит, ПВП, аминокислоты и т.д.), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли, полисорбаты, пропиленгликоли, спирт), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитан олеат, поллоксамеры), носители (например, альбумин) и стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновую кислоту).

Настоящее изобретение также относится к лекарственным средствам, которые включают по меньшей мере одно соединение согласно формуле (I) и/или (I-a - I-g) для применения согласно изобретению, обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, а также к их применению в вышеуказанных целях.

Минимальное количество соединений согласно формуле (I) и/или (I-a - I-g) и BLI или других активных соединений для применения согласно изобретению, которые предполагают вводить, является терапевтически эффективным количеством. Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое предотвращает возникновение, облегчает симптомы, останавливает прогрессирование и/или устраняет бактериальную инфекцию у людей или животных.

Как правило, эффективная схема применения соединений согласно формуле (I) и/или (I-a - I-g) для применения согласно изобретению у взрослых составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 5000 мг соединения формулы (I) в однократной дозе; в другом варианте осуществления эффективная однократная доза составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 3000 мг. В другом варианте осуществления эффективная однократная доза составляет от приблизительно 500 мг до приблизительно 2000 мг. Дозы обычно вводят 1-4 раза в день. В одном варианте осуществления дозы вводят 3 раза в день. В некоторых случаях может потребоваться использовать дозы вне указанных пределов.

Согласно вариантам осуществления изобретения, где BLI выбран из группы, состоящей из клавулановой кислоты, тазобактама и сульбактама, доза клавулановой кислоты составляет 0, -0,6 г, где доза тазобактама составляет 0,1-10 г, и где доза сульбактама составляет от 0,25 г до 4,0 г, или, предпочтительно, где доза клавулановой кислоты составляет 0,25-0,6 г, где доза тазобактама составляет 0,25-2,0 г, и где доза сульбактама составляет 0,25-2,0 г.

В вариантах осуществления изобретения соединения формул (I) и (I-a - I-g) и BLI, указанные по всему тексту описания, могут вводить в отношении 100:1-1:100, например 10:1-1:10, таком как

5:1-1:5. В предпочтительном варианте осуществления соединение является соединением (I-g).

Тем не менее, в соответствующих случаях может потребоваться отклонение от установленных количеств, в частности, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на действующее вещество, типа препарата и периода времени или интервала, с которым происходит введение.

Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно сделать дозу меньше, чем вышеуказанное минимальное количество, тогда как в других случаях нужно превысить указанную верхнюю границу. В случае введения более высоких количеств может желательно распределить их во множестве однократных доз в течение дня.

Процентные данные в следующих тестах и примерах являются, если не указано иное, процентами по весу; части являются частями по весу. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и данные по концентрации растворов жидкость/жидкость в каждом случае приведены по объему. Указание "в/об" означает "вес/объем". Таким образом, например, "10% в/об" означает, что 100 мл раствора или суспензии содержат 10 г вещества.

В настоящем документе описанные соединения формулы (I) и/или (I-g) могут быть получены и исследованы согласно способам, раскрытым в WO 2013110643, в частности, как описано в разделах "Общие методы синтеза" (стр. 42-244) и "Фармакологические методы" (стр. 245-259), содержание которых настоящим включено посредством отсылки.

Примеры

Фармакологические методы

Статическая кривая зависимости эрадикации от времени

Жидкую ночную культуру соответствующего тестируемого штамма разводили в сбалансированной по содержанию катионов среде Мюллера-Хинтона II (MH) с или без добавки физиологического раствора и выращивали до роста подтверждения лог-фазы. Затем культуру в лог-фазе разводили приблизительно до 1×10^5 КОЕ/мл, приготавливали аликвоты по 50 мл и выдерживали при 37°C с

встряхиванием при 160 об/мин. В нулевой временной точке ($t=0$ ч) в культуры добавляли активные вещества. Во временные точки 0 ч (только отрицательный контроль), 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 12 ч после обработки образцы удаляли, последовательно разводили и сеяли на чашки с агаром Мюллера-Хинтона для подсчета КОЕ. Эксперименты проводили три раза.

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК)

Соединения согласно настоящему изобретению исследовали на противомикробную активность путем определения минимальных подавляющих концентраций (МПК, в мкг/мл) при использовании метода микроразведения питательной среды согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов ("Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A8, Wayne, Pa., USA, 2009). Тогда как соединения согласно настоящему изобретению серийно разводили, как описано выше, использовалась постоянная концентрация ингибитора β -лактамазы 4 мкг/мл. Штаммы бактерий, которые использовали для оценки противомикробной активности при использовании определения МПК, включали, без ограничения перечисленными, *E. coli* 17, *E. coli* 72, *E. coli* 121, *K. pneumoniae* 79, *E. coli* 10, *E. coli* J62-ТЕМ-3 трансконъюгат, *E. coli* 128, *K. pneumoniae* 68, *K. pneumoniae* 73, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* 137, *K. pneumoniae* 147, *E. cloacae* 58, *K. pneumoniae* CL5761, *K. pneumoniae* ATCC BAA-1898, *K. pneumoniae* ATCC BAA-1905, *K. pneumoniae* NRZ-01991, *K. pneumoniae* NRZ-15601.

Модель инфекционного перитонита на мышах

Эксперименты с инфекцией у мышей проводили, как сообщали в другой публикации [15]. Коротко, самок мышей CD-1 рандомизировали за один день до заражения в каждую группу лечения из 5-6 животных. Мышей заражали бактериальным инокулятом в диапазоне $\sim 1 \times 10^5$ КОЕ - $\sim 5 \times 10^8$ КОЕ на мышь. Используемые штаммы включали, без ограничения перечисленными, *K. pneumoniae* CL5761 (сопродуцент КРС-3 и SHV-5) и *E. cloacae* 10⁵ (SHV-12). Соединение (I-g), отдельно или в комбинации по меньшей мере с одним BLI,

вводили в/в, в/б или п/к путем в хвостовую вену каждой мыши через 0,5-24 ч после заражения. Никакого лекарственного вещества для лечения не вводили животным отрицательного, не подвергавшегося лечению, но инфицированного контроля. Для комбинированного лечения дозы приведены как дозы для каждого активного компонента. Выживших животных наблюдали в соответствии с утвержденным протоколом исследовательского центра и 4 раза в день через 24 часа после заражения в течение 120 часов. Через 120 часов всех выживших животных умерщвляли и оценивали противобактериальную эффективность тестируемых веществ путем анализа показателей выживаемости с помощью Graph Pad Prism через 120 часов.

Превентивная (профилактическая) модель перитонита на мышах

Коротко, самкам мышей CD-1 предварительно вводили (в/в, в/б, п/к) соединения согласно настоящему изобретению, отдельно или в комбинации по меньшей мере с одним BLI перед заражением бактериальным инокулятом ($\sim 1 \times 10^5$ КОЕ – $\sim 5 \times 10^8$ КОЕ на мышь, в зависимости от вирулентности используемого штамма). Штаммы, которые использовались, включали, без ограничения перечисленными, *K. pneumoniae* 68 (SHV-5) и *K. pneumoniae* CL5761 (сопродуцент KPC-3 и SHV-5). Мышей усыпляли через 1-24 часа после заражения. Всю кровь собирали путем терминальной пункции сердца, и органы асептически извлекали, гомогенизировали, разводили и сеяли на агар для определения количества колоний (КОЕ/мл) в каждом органе. Профилактический эффект и нагрузку бактериальной диссеминации исследовали путем сравнения числа КОЕ в группах лечения и контрольных группах, предварительно обработанных 0,9% NaCl.

Пример 1

Активность соединения формул (I-a, I-c, I-e и I-g) отдельно и в комбинации с клавулановой кислотой, тазобактамом или сульбактамом и референсных антибиотиков отдельно и в комбинации с клавулановой кислотой, тазобактамом или сульбактамом против продуцентов ESBL с β -лактамазами, относящимся к разным семействам (Таблица 1). Азтреонам выбрали в качестве стандарта доступных в

продаже монобактамных антибиотиков, цефтазидим – в качестве стандарта доступных в продаже цефалоспоринов и пиперациллин – в качестве стандарта доступных в продаже антибиотиков пенициллинового ряда (последний также доступен в комбинации с BLI тазобактамом).

Таблица 1 – Эффект в производителях ESBL

штамм	<i>E. coli</i> 72	<i>E. coli</i> 121	<i>K. pneumoniae</i> 79	<i>E. coli</i> 10	<i>E. coli</i> J62-TEM-3 транскожогат	<i>E. coli</i> 128	<i>K. pneumoniae</i> 68	<i>K. pneumoniae</i> 73	<i>E. coli</i> DSM 22315
β-лактамаза	CTX-M	CTX-M	CTX-M	TEM-20	TEM-3	SHV-2a	SHV-5	SHV-5	VEB-1
соединение +/- BLI в конц. 4 мкг/мл	МПК (мкг/мл)								
пиперациллин	>256	>256	>256	>256	256	>256	>256	>256	>256
цефтазидим	32	32	16	32	16	16	64	256	128
азтреонам	128	64	32	64	8	8	128	>256	64
соединение (I-g)	0,25	0,25	0,25	2	2	1	8	16	8
соединение (I-a)	0,125	0,25	0,25	2	4	1	8	16	
соединение (I-c)	0,25	0,25	0,5	2	4	1	32	32	
соединение (I-e)	0,25	0,25	0,5	2	2	1	16	16	
пиперациллин+клавула новая кислота	1	1	1	2	2	2	2	8	4
цефтазидим+клавула новая кислота	0,25	0,125	0,125	0,25	0,25	0,25	0,125	0,5	0,25
азтреонам+клавуланов ая кислота	0,125	0,125	0,031	0,063	0,125	0,063	0,063	0,125	0,125
соединение (I- g)+клавулановая кислота	0,031	0,031	0,063	0,031	0,063	0,031	0,125	0,25	0,031
соединение (I- a)+клавулановая кислота	0,031	0,063	0,063	0,031	0,063	0,063	0,125	0,25	
соединение (I- c)+клавулановая кислота	0,031	0,031	0,125	0,031	0,063	0,063	0,125	0,25	
соединение (I- e)+клавулановая кислота	0,063	0,031	0,063	0,031	0,063	0,063	0,063	0,5	>256
пиперациллин+тазобак там	2	2	2	8	4	>256	256	64	
цефтазидим+тазобакта м	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	8	4	8	4
азтреонам+тазобактам	0,125	0,125	0,063	0,125	0,125	4	4	8	4
соединение (I- g)+тазобактам	<0,031	<0,031	0,125	0,063	0,063	0,25	0,5	1	0,25
соединение (I- a)+тазобактам	0,031	0,031	0,063	0,031	0,125	0,25	1	2	
соединение (I- c)+тазобактам	0,125	0,031	0,125	0,063	0,063	0,25	1	2	

соединение (I-e)+тазобактам	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	0,25	1		
пиперациллин+сульбактам	256	128	16	128	2	>256	256	256	>256
цефтазидим+сульбактам	16	4	0,5	2	0,25	16	8	>64	64
азтреонам+сульбактам	16	8	0,5	0,5	0,125	8	8	>64	32
соединение (I-g)+сульбактам	0,125	0,063	0,125	0,125	0,063	1	2	4	4
соединение (I-a)+сульбактам	0,063	0,063	0,125	0,125	0,063	1	2	2	
соединение (I-c)+сульбактам	0,063	0,063	0,125	0,125	0,063	1	2	2	
соединение (I-e)+сульбактам	0,125	0,063	0,063	0,125	0,063	0,5	1	2	

Пример 2

Анализ соединений (I-a, I-c, I-e и I-g) в комбинации с клавулановой кислотой, тазобактамом или сульбактамом на штаммах, которые продуцируют ESBL и вторую β -лактамазу другого класса. Для клинических штаммов, которые продуцируют ESBL и вторую β -лактамазу другого класса, было неожиданно обнаружено, что независимо от комбинаций второго типа BL соединения формул (I-a, I-c, I-e и I-g)+тазобактам или соединения формул (I-a, I-c, I-e и I-g)+клавулановая кислота или соединения формул (I-a, I-c, I-e и I-g)+сульбактам показали более низкую МПК по сравнению с референсными антибиотиками в комбинации с соответствующими BLI.

Таблица 2 - Действие на ESBL+ сопродукторы AmpC (класса C)

штамм	К. pneumoniae 137	К. pneumoniae 147	Е. cloacae 58	Е. coli 17
β -лактамаза	SHV-ESBL, CMY-2	SHV-12, CMY-2	SHV-12, де-репрессированная AmpC	CTX-M, CMY-2
соединение +/- BLI в конц. 4 мкг/мл	МПК (мкг/мл)			
пиперациллин	>256	>256	>256	>256
цефтазидим	256	256	128	128
азтреонам	256	>256	64	128
соединение (I-g)	8	16	4	0,5
соединение (I-a)	16	32	4	0,5
соединение (I-c)	16	>32	8	0,5
соединение (I-e)	16	16	8	1
пиперациллин+клавулановая кислота	64	64	256	32
цефтазидим+клавулановая кислота	>64	64	64	32

азтреонам+клавулановая кислота	64	64	32	8
соединение (I-g)+клавулановая кислота	2	2	0,5	0,125
соединение (I-a)+клавулановая кислота	2	2	1	0,125
соединение (I-c)+клавулановая кислота	2	2	1	0,125
соединение (I-e)+клавулановая кислота	2	2	0,25	0,125
пиперациллин+тазобактам	64	64	256	32
цефтазидим+тазобактам	>32	>32	>32	8
азтреонам+тазобактам	32	32	32	8
соединение (I-g)+тазобактам	2	1	0,5	0,125
соединение (I-a)+тазобактам	1	4	0,5	0,25
соединение (I-c)+тазобактам	2	1	0,5	0,25
соединение (I-e)+тазобактам	2	1	0,25	0,125
пиперациллин+сульбактам	64	64	256	128
цефтазидим+сульбактам	64	64	>64	64
азтреонам+сульбактам	64	>64	32	16
соединение (I-g)+сульбактам	2	1	1	0,25
соединение (I-a)+сульбактам	2	4	0,5	0,25
соединение (I-c)+сульбактам	4	2	1	0,5
соединение (I-e)+сульбактам	2	2	1	0,125

Таблица 3 – Действие на ESBL+ сопродуценты KPC
(карбапенемазы класса A)

штамм	K. pneumoniae CL5761	K. pneumoniae ATCC BAA-1898	K. pneumoniae ATCC BAA-1905	K. pneumoniae NRZ-01991
β -лактамаза	KPC-3, SHV-5	KPC-2, SHV-12	KPC-2, SHV-12	KPC-2, SHV-12
соединение +/- BLI в конц. 4 мкг/мл	МПК (мкг/мл)			
пиперациллин	>512	>512	>512	>512
цефтазидим	256	256	256	512
азтреонам	1024	>256	256	>512
соединение (I-g)	8	8	16	16
соединение (I-a)	8	16	32	
соединение (I-c)	8	16	>32	
соединение (I-e)	8	16	16	
пиперациллин+клавулановая кислота	>512	>512	>512	>512
цефтазидим+клавулановая кислота	256	64	64	128
азтреонам+клавулановая кислота	>512	>512	>512	>512
соединение (I-g)+клавулановая кислота	1	1	1	2
соединение (I-a)+клавулановая кислота	2			
соединение (I-c)+клавулановая кислота	2			
соединение (I-e)+клавулановая кислота	1	2	2	nd
пиперациллин+тазобактам	>512	>512	>512	>512
цефтазидим+тазобактам	256	128	64	256

азтреонам+тазобактам	>512	>512	>512	>512
соединение (I-g)+тазобактам	4	2	2	4
соединение (I-a)+тазобактам	2			
соединение (I-c)+тазобактам	8			
соединение (I-e)+тазобактам	8			
пиперациллин+сульбактам	>256	>256	>256	>256
цефтазидим+сульбактам	>64	>64	>64	>64
азтреонам+сульбактам	>64	>64	>64	>64
соединение (I-g)+сульбактам	4	8	4	8
соединение (I-a)+сульбактам	8			
соединение (I-c)+сульбактам	4			
соединение (I-e)+сульбактам	4			

Таблица 4 – Действие на ESBL+ сопродуценты OXA-48
(карбапенемазы класса D)

штамм	K. pneumoniae 16/10	K. pneumoniae NRZ-15601
β -лактамаза	OXA-48, CTX-M-15	OXA-48, SHV-12
соединение +/- BLI в конц. 4 мкг/мл	МПК (мкг/мл)	
пиперациллин	>256	
цефтазидим	128	64
азтреонам	>256	256
соединение (I-g)	1	1
соединение (I-a)	1	
соединение (I-c)	1	
соединение (I-e)	2	
пиперациллин+клавулановая кислота	>256	
цефтазидим+клавулановая кислота	32	
азтреонам+клавулановая кислота	>64	
соединение (I-g)+клавулановая кислота	0,5	0,25
соединение (I-a)+клавулановая кислота	0,5	
соединение (I-c)+клавулановая кислота	0,5	
соединение (I-e)+клавулановая кислота	0,5	
пиперациллин+тазобактам	>256	512
цефтазидим+тазобактам	>32	
азтреонам+тазобактам	>32	
соединение (I-g)+тазобактам	0,5	0,25
соединение (I-a)+тазобактам	2	
соединение (I-c)+тазобактам	0,5	
соединение (I-e)+тазобактам	1	
пиперациллин+сульбактам	>256	>256
цефтазидим+сульбактам	>64	>64
азтреонам+сульбактам	>64	>64

соединение (I-g)+сульбактам	2	0,5
соединение (I-a)+сульбактам	1	
соединение (I-c)+сульбактам	2	
соединение (I-e)+сульбактам	1	1

Таблица 5 – Действие на ESBL+ сопродуценты NDM
(карбапенемазы класса B)

штамм	<i>E. coli</i> 2/10	<i>K. pneumoniae</i> 601	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 13440
β -лактамаза	NDM-1, CTX-M-15	NDM-1, CTX-M-15	VIM-1, SHV-12
соединение +/- BLI в конц. 4 мкг/мл	МПК (мкг/мл)		
пиперациллин	>256	>256	>256
цефтазидим	>256	>256	>256
азтреонам	>256	>256	128
соединение (I-g)	4	4	8
соединение (I-a)	4	4	
соединение (I-c)	4	4	
соединение (I-e)	4	4	
пиперациллин+клавулановая кислота	>256	>256	
цефтазидим+клавулановая кислота	>64	>64	>32
азтреонам+клавулановая кислота	32	16	0,063
соединение (I-g)+клавулановая кислота	1	1	0,125
соединение (I-a)+клавулановая кислота	1	0,5	
соединение (I-c)+клавулановая кислота	1	1	
соединение (I-e)+клавулановая кислота	1	0,5	
пиперациллин+тазобактам	>256	>256	>256
цефтазидим+тазобактам	>256	>256	>32
азтреонам+тазобактам	>32	>32	0,25
соединение (I-g)+тазобактам	1	2	0,125
соединение (I-a)+тазобактам	2	2	
соединение (I-c)+тазобактам	2	2	
соединение (I-e)+тазобактам	1	4	
пиперациллин+сульбактам	>256	>256	
цефтазидим+сульбактам	>64	>64	
азтреонам+сульбактам	>64	>64	
соединение (I-g)+сульбактам	4	4	0,25
соединение (I-a)+сульбактам	4	2	
соединение (I-c)+сульбактам	4	2	
соединение (I-e)+сульбактам	4	4	

Пример 3

Исследовали кинетику эрадикации в зависимости от времени с *E. cloacae* 23 (SHV-12) с соединением I-g отдельно и в комбинации с тазобактамом в концентрации 4 мкг/мл или клавулановой кислотой в концентрации 2 мкг/мл, результаты показаны на Фигуре 1.

Пример 4

Данные *in vivo* (модель инфекционного перитонита на мышах) доступны для нескольких штаммов этой коллекции (соединение (I-g) отдельно и в комбинации с тазобактамом или клавулановой кислотой).

i) Процентная выживаемость животных, получавших соединение (I-g) отдельно и в комбинации с тазобактамом или клавулановой кислотой, соответственно, в модели инфекционной перитонита, индуцированного *K. pneumoniae* CL5761 (сопродуцент KPC-3 и SHV-5).

Животных заражали в/б путем бактериальным инокулятом в количестве $4,6-5,7 \times 10^7$ КОЕ. Зараженным животным вводили соединение (I-g) отдельно в дозе 3 мг/кг, соединение (I-g) в дозе 3 мг/кг в комбинации с тазобактамом в дозе 3 мг/кг, соединение (I-g) в дозе 3 мг/кг в комбинации с клавулановой кислотой в дозе 1,5 мг/кг или 0,9% стерильный раствор NaCl через 0,5 часа, 1,0 часа и 2,0 часа после заражения. Животных наблюдали на выживаемость в течение до 120 часов. Во всех экспериментах животные, получавшие 0,9% NaCl, служили в качестве животных отрицательного, не подвергавшегося лечению контроля. Результаты представлены в виде кривых выживаемости Каплана-Мейера; различия в выживаемости вычисляли с использованием логрангового критерия для группы отрицательного контроля, не подвергавшейся лечению, в сравнении с группами лечения. Проводили по меньшей мере три независимых эксперимента.

На Фигуре 2 показаны результаты: (А) 3,0 мг/кг соединения (I-g) (ns - $p=0,1686$); (В) 3,0 мг/кг соединения (I-g) в комбинации с 3,0 мг/кг тазобактама ($p<0,0001$); (С) 3,0 мг/кг соединения (I-g) в комбинации с 1,5 мг/кг клавулановой кислоты ($p<0,0001$).

(ii) Процентная выживаемость у животных, которых лечили соединением (I-g) отдельно и в комбинации с тазобактамом или клавулановой кислотой, соответственно, в модели инфекционного перитонита *E. cloacae* 105 (SHV-12).

Животных заражали в/б путем бактериальным инокулятом в количестве $6,2-1,7 \times 10^7$ КОЕ. Зараженным животным вводили соединение (I-g) в дозе 1,0 мг/кг, соединение (I-g) в дозе 1,0 мг/кг в комбинации с тазобактамом в дозе 1,0 мг/кг, соединение (I-g) в дозе 1,0 мг/кг в комбинации с клавулановой кислотой в дозе 0,5 мг/кг или стерильный 0,9% раствор NaCl через 0,5 часа, 1,0 часа и 2,0 часа после заражения. Животных наблюдали на выживаемость в течение до 120 часов. Во всех экспериментах животные, получавшие 0,9% NaCl, служили в качестве животных отрицательного, не подвергавшегося лечению контроля. Результаты представлены в виде кривых выживаемости Каплана-Мейера; различия в выживаемости вычисляли с использованием логрангового критерия для группы отрицательного контроля, не подвергавшейся лечению, в сравнении с группами лечения. Проводили по меньшей мере три независимых эксперимента. На Фигуре 2 D)-F) показаны результаты. (D) 1,0 мг/кг соединения (I-g) отдельно (ns - $p=0,0576$). (E) 1,0 мг/кг соединения (I-g) в комбинации с 1,0 мг/кг тазобактама ($p=0,0001$). (F) 0,5 мг/кг соединения (I-g) в комбинации с 0,5 мг/кг клавулановой кислоты ($p=0,0001$).

Пример 5

Сравнение значений *K. pneumoniae* 68 КОЕ/мл в крови и органах через 120 и 180 минут после заражения в группах предварительного лечения.

Группам самок мышей CD-1 (20 г) предварительно вводили однократную дозу (п/к) 90 мг/кг соединения (I-g)+45 мг/кг клавулановой кислоты или 90 мг/кг соединения (I-g)+90 мг/кг тазобактама за 30 до в/в заражения приблизительно $2,3 \times 10^9$ КОЕ штамма *K. pneumoniae* 68 (SHV-5). Через 120 мин или 180 мин после заражения мышей усыпляли согласно утвержденным рекомендациям исследовательского центра. Всю кровь собирали при терминальной пункции сердца, и органы (почка, печень, легкие) асептически

извлекали, гомогенизировали, разводили и сеяли методом спирального разведения на агар для определения количества бактериальных колониеобразующих единиц (КОЕ) в мл.

Через 120 и 180 минут после инъекции геометрическое среднее число колоний (КОЕ/мл) во всех органах было статистически значимо ниже в группе, получавшей соединение (I-g) в комбинации с клавулановой кислотой или с тазобактамом, через 120 и 180 минут после инфекции, чем в контрольной группе, получавшей NaCl в качестве предварительного лечения. Через 2 часа величина уменьшения в группе соединения (I-g), в комбинации с тазобактамом или с клавулановой кислотой, в сравнении с группой NaCl обычно была приблизительно в 10 раз больше, т.е. 1 log-точку, которая затем увеличивалась приблизительно в 100 раз, т.е. 2 log-точки, через 3 часа после заражения. На Фигуре 3A)-D), показаны результаты; точки данных и линии представляют собой средние значения КОЕ/мл со стандартной ошибкой для каждой группы лечения.

Использованные источники:

1. Jim O'Neill; The Review on antimicrobial resistance; Tackling drug-resistant infections globally, 2016

2. ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012, in Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2013, European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm.

3. ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013, in Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2014, European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm.

4. ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014, in Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2015, European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm.

5. Naas T., et al. Minor extended-spectrum β -lactamases. Clin Microbiol Infect. 2008.

14 (Suppl 1):p. 42-52

6. Jones, R.N., Important and emerging β -lactamase-mediated resistances in hospital-based pathogens: the Amp C enzymes. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998. 31(3): p. 461-6.

7. Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013, Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services.

8. Espedido, B.A., et al., Whole genome sequence analysis of the first Australian OXA-48-producing outbreak-associated *Klebsiella pneumoniae* isolates: the resistome and in vivo evolution. *PLoS One*, 2013. 8(3): p. e59920.

9. Prevention, C.f.D.C.a., Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2013. 62(9): p. 165.

10. Glasner, C., et al., Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill*, 2013. 18: p. 28.

11. Li, H., et al., Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in China from 2008 to 2011: predominance of KPC-2 enzyme. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014. 78(1): p. 63-5.

12. Nordmann, P., et al., Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother*, 2011. 66(4): p. 689-92.

13. Das, N., et al., Codrug: An efficient approach for drug optimization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010. 41: p. 571-588.

14. Stahl, PH and Wermuth CG, *Handbook of Pharmaceutical Salts*. Willey-VCH 2012

15. N. Frimodt-Moller, J.D. Knudsen and F. Espersen: The mouse peritonitis/ sepsis model. Chapter 14, p. 127-136. *Handbook of animal models of infection*. Academic press 1999.

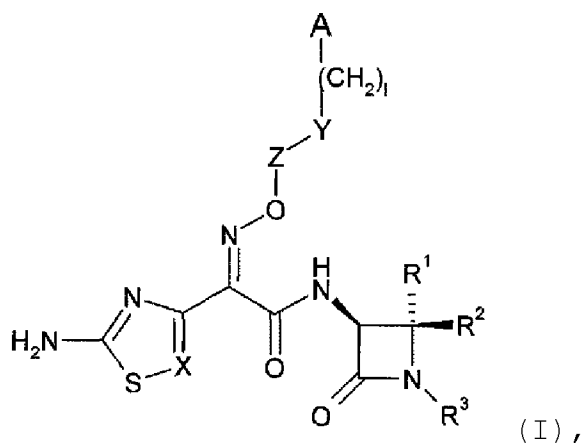
Список сокращений

Сокращение	Пояснение
AmpC	относится к семейству родственных ферментов, а не к одному белку, продуцируемых представителями семейства Enterobacteriaceae и неферментерами
BEL	Бельгийская β -лактамаза расширенного спектра
BES	Бразильская β -лактамаза расширенного спектра
BLI	ингибитор β -лактамазы
CcrA	устойчивость к карбапенему и цефамицину
KOE	колониеобразующая единица
CLAV	Клавулановая кислота
CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов
CMY	активна в отношении цефамицинов
CTX-M	активна в отношении цефотаксима, впервые вделена в Мюнхене
ESBL	β -лактамаза расширенного спектра
FRI	Французская имипенемаза
GES	Гвианская β -лактамаза расширенного спектра
GIM	Немецкая имипенемаза
ч	час
ГМГ КоА	Гидроксиметилглутарил-кофермент А
IMI	имипенем-гидролизующая β -лактамаза
IMP	активна в отношении имипенема
в/б	внутрибрюшинный
в/в	внутривенный
KPC	карбапенемаза <i>Klebsiella pneumoniae</i>
MBL	металло- β -лактамаза
MDR	множественная лекарственная резистентность
МПК	минимальная ингибирующая концентрация
мин	минута
NMC	не металлоферментная карбапенемаза
NDM	металло- β -лактамаза Нью-Дели
OAT	переносчик органических анионов
OXA	оксациллиназа
PCD	цефалоспориноаза <i>Pseudomonas</i>
PER	расширенная устойчивость <i>Pseudomonas</i>
п/к	подкожный
SHV	сульфгидрил-вариабельная
SIM	Сеульская имипенемаза
SME	фермент <i>Serratia marcescens</i>
SPM	металло- β -лактамаза Сан-Паулу
TAZ	тазобактам

TEM	лактамаза, получившая название по имени пациента (Temoneira), предоставившего первый образец
VEB	Вьетнамская β -лактамаза расширенного спектра
TLA	лактамаза, получившая название от индейцев тлауика, предоставивших первый образец
VIM	Веронская кодируемая интегроном металло- β -лактамаза
vs.	в сравнении

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



отличающееся тем, что

R1 и R2 представляют собой метил,

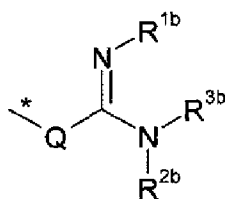
R3 представляет собой $-\text{O}-(\text{SO}_2)\text{OH}$,

X представляет собой CH,

Z представляет собой две углеродных алкильных цепи, которые замещены карбокси-заместителем,

Y представляет собой O,

A представляет собой фенил, который замещен заместителем следующей формулы:



где

R1b и R2b представляют собой водород,

R3b представляет собой аминоэтил, азетидин, пирролидин или пиперидин,

Q представляет собой связь,

* является положением присоединения к остатку, представленному A, и

l представляет собой 0,

а также его соли, сольваты и сольваты его солей,

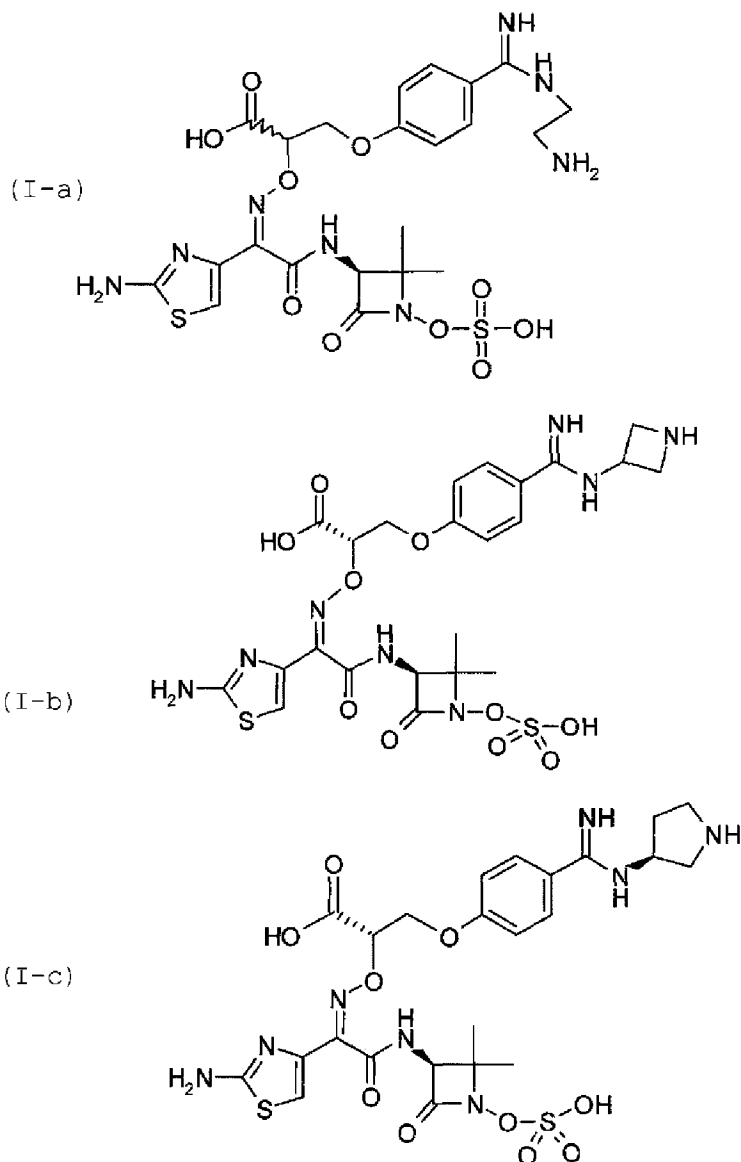
в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BLI), выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, относящиеся к группам

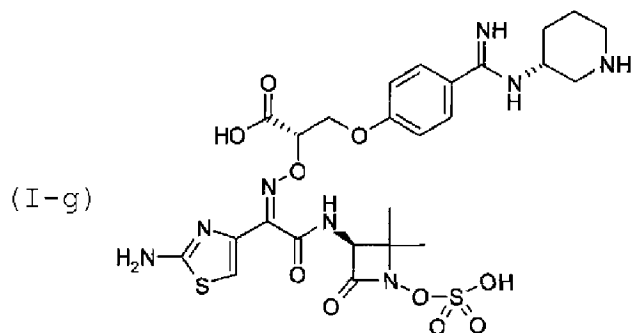
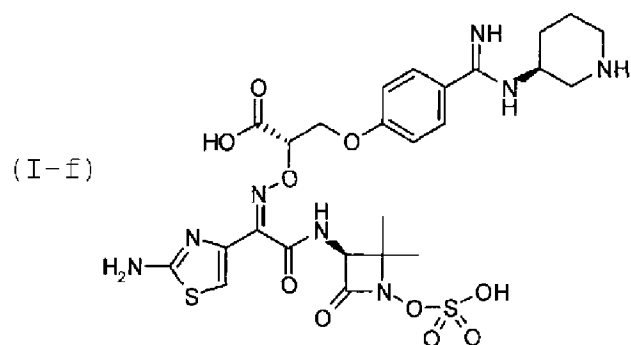
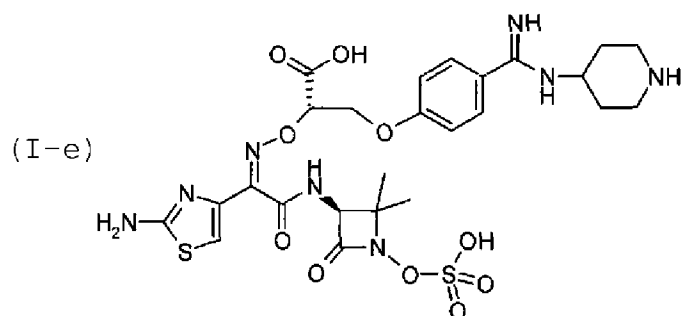
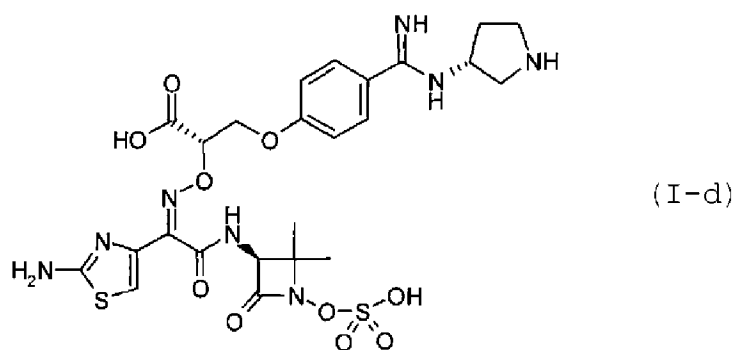
лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз,

для применения при лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) класса А и/или класса D, и

по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса С и/или карбапенемаз класса А, класса В, класса С и/или класса D.

2. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, включающей соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g):





в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BII), выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BII, относящиеся к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз,

для применения при лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз

расширенного спектра (ESBL) класса А и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса С и/или карбапенемаз класса А, класса В, класса С и/или класса D по п.1,

где грамотрицательные бактерии выбраны из рода *Enterobacteriaceae* и неферментирующих штаммов.

3. Соединение формул (I) или (I-a - I-g) по пп.1 и 2, в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BLI) для применения при лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) класса А и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса С и/или карбапенемаз класса А, класса В, класса С и/или класса D, где BLI выбран из группы, состоящей из клавулановой кислоты, тазобактама и сульбактама.

4. Соединение формул (I) или (I-a - I-g) по пп.1 и 2, в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BLI), выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, относящиеся к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, для применения при лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) класса А и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса С и/или карбапенемаз класса А, класса В, класса С и/или класса D по любому из предыдущих пп., где BLI выбран из группы, состоящей из клавулановой кислоты, тазобактама и сульбактама, и где доза клавулановой кислоты составляет 0,1-0,6 г, где доза тазобактама составляет 0,1-10 г, и где доза сульбактама составляет от 0,25 г до 4,0 г.

5. Соединение формул (I) или (I-a - I-g) по пп.1 и 2, в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BLI), выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, относящиеся к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, для применения при лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) класса A и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса C и/или карбапенемаз класса A, класса B, класса C и/или класса D по любому из предыдущих пп., где BLI выбран из группы, состоящей из клавулановой кислоты, тазобактама и сульбактама, и где доза клавулановой кислоты составляет 0,25-0,6 г, где доза тазобактама составляет 0,25-2,0 г, и где доза сульбактама составляет от 0,25 до 2,0 г.

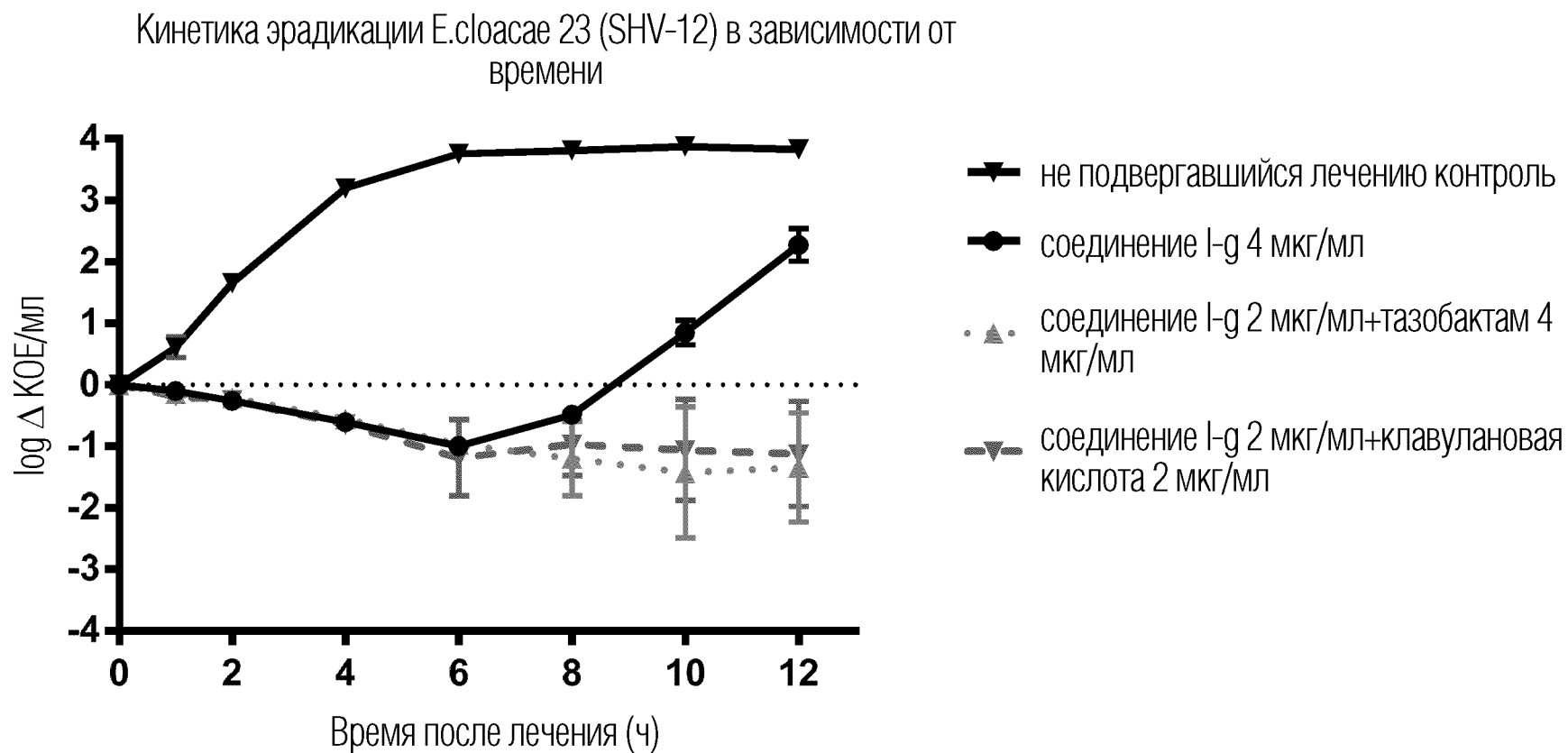
6. Соединение формул (I) или (I-a - I-g) по пп.1 и 2, в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BLI), выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, относящиеся к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, для применения при лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) класса A и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса C и/или карбапенемаз класса A, класса B, класса C и/или класса D по любому из предыдущих пп., где BLI выбран из группы, состоящей из клавулановой кислоты, тазобактама и сульбактама, и где доза соединений формул (I) и (I-a - I-g) и BLI, указанных по всему

тексту описания, вводят в соотношении, выбранном из следующей группы соотношений: 100:1-1:100, 10:1-1:10 и 5:1-1:5.

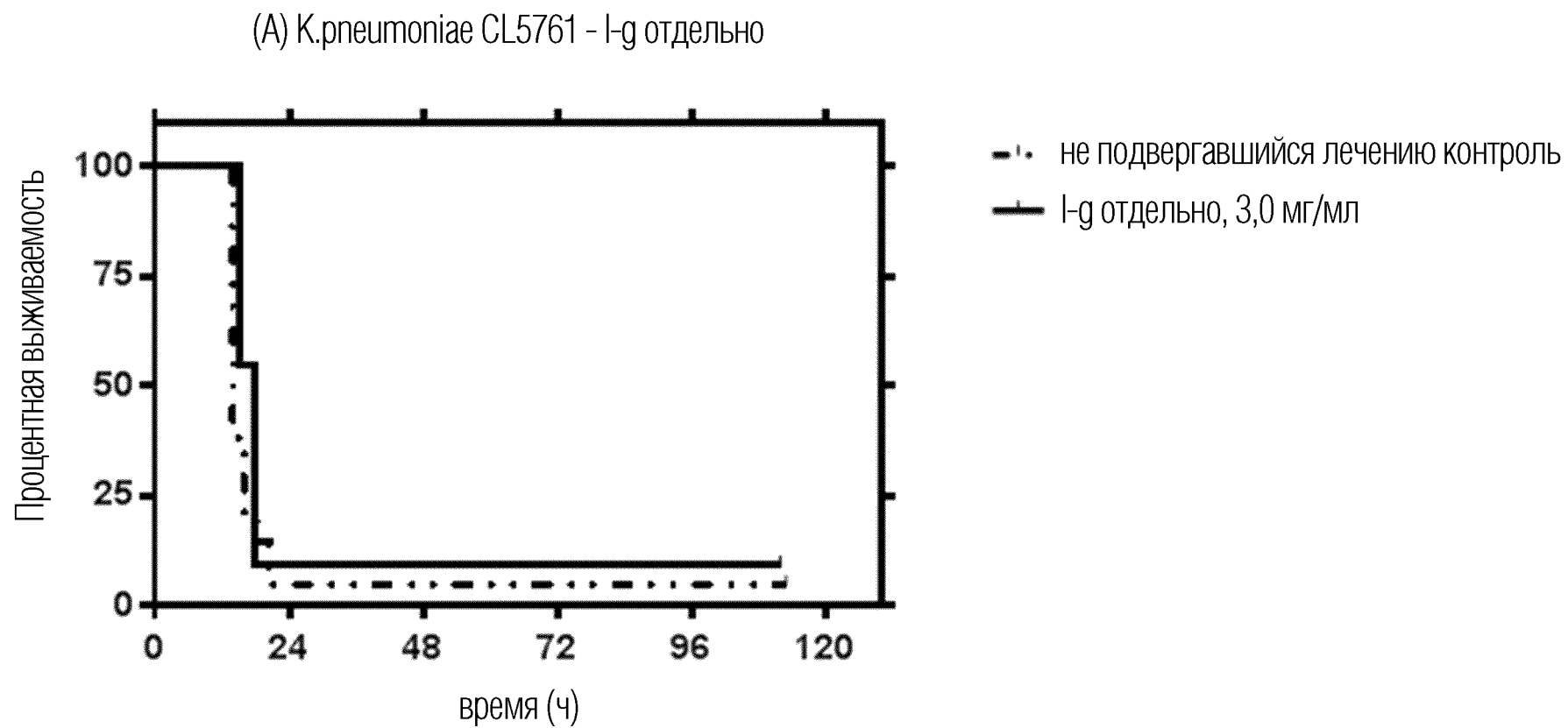
7. Соединение формулы (I) по пп.1 и 2, в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором β -лактамазы (BLI) выбранным из группы, включающей клавулановую кислоту, тазобактам, сульбактам и другие BLI, относящиеся к группам лактамных ингибиторов, диазабициклооктановых ингибиторов, ингибиторов, являющихся аналогами переходного состояния, и/или ингибиторов металло- β -лактамаз, для применения в лечении или профилактике субъекта, имеющего инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями, которые продуцируют по меньшей мере одну или более β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) класса A и/или класса D и по меньшей мере одну дополнительную β -лактамазу, выбранную из групп AmpC β -лактамаз класса C и/или карбапенемаз класса A, класса B, класса C и/или класса D, как определено в любом из предыдущих пп., где соединение является соединением (I-g).

По доверенности

ФИГ. 1

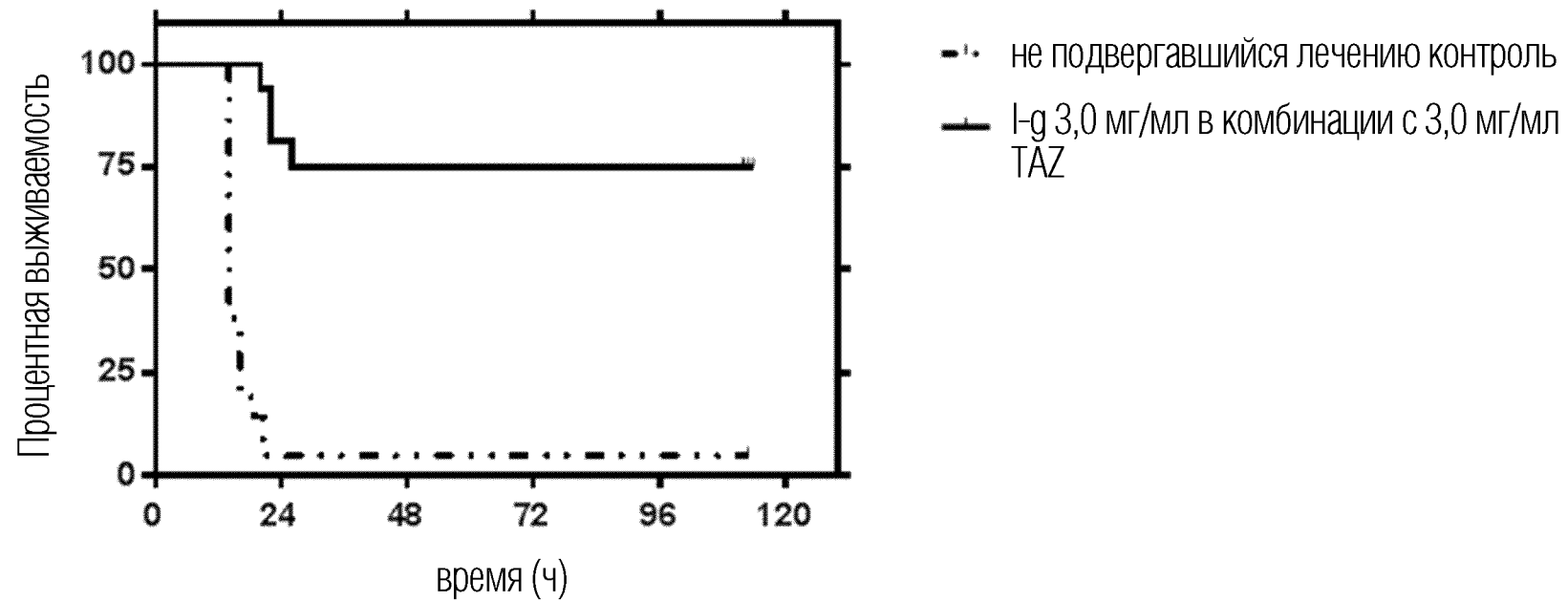


ФИГ. 2

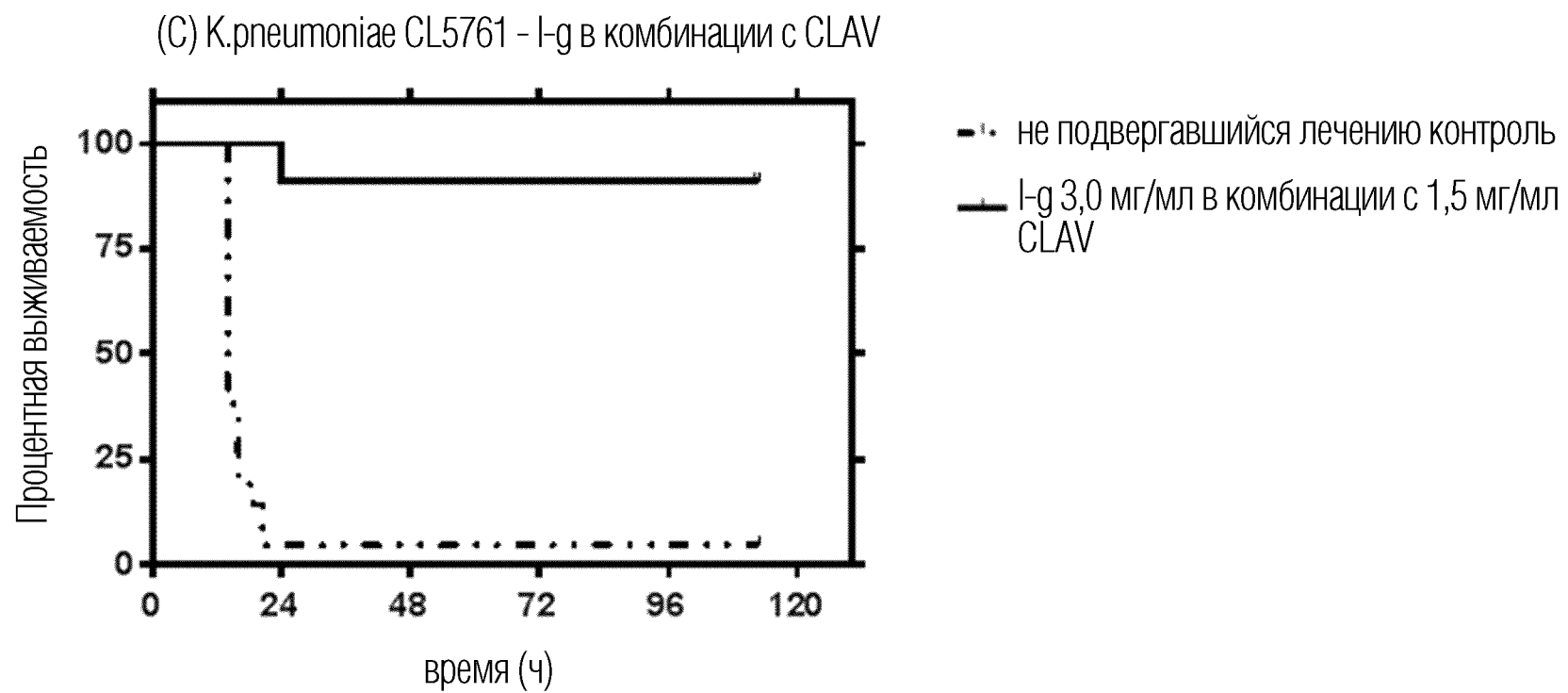


ФИГ. 2 (продолжение)

(В) *K.pneumoniae* CL5761 - I-g в комбинации с TAZ

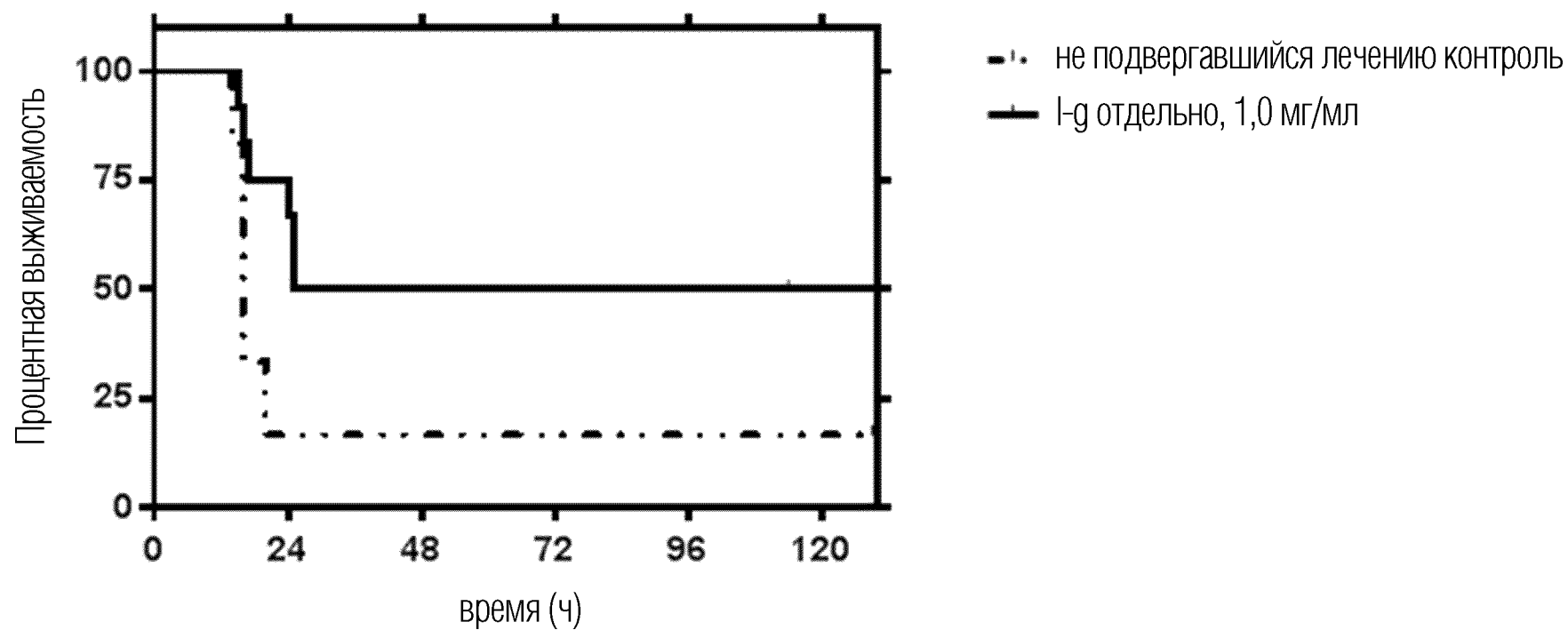


ФИГ. 2 (продолжение)



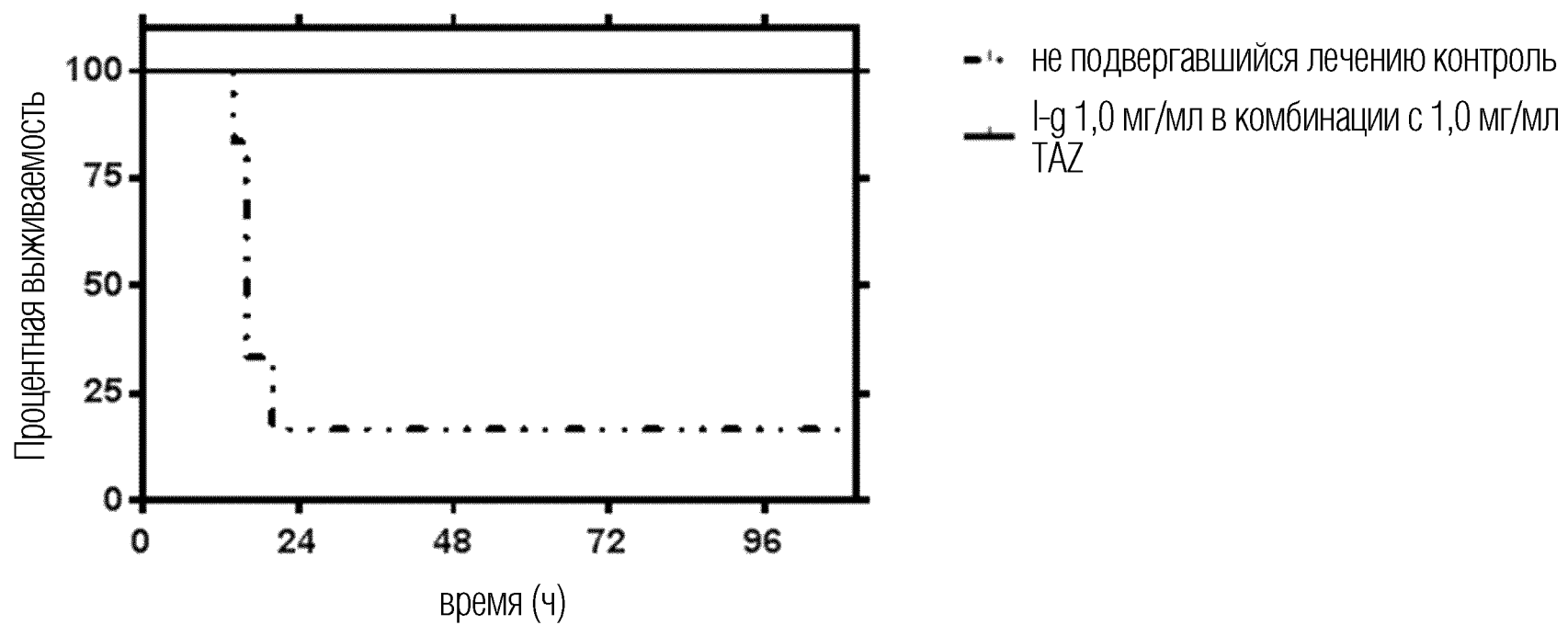
ФИГ. 2 (продолжение)

(D) *E.coliace* 105 - I-g alone=(D) *E.coliace* 105 - I-g отдельно



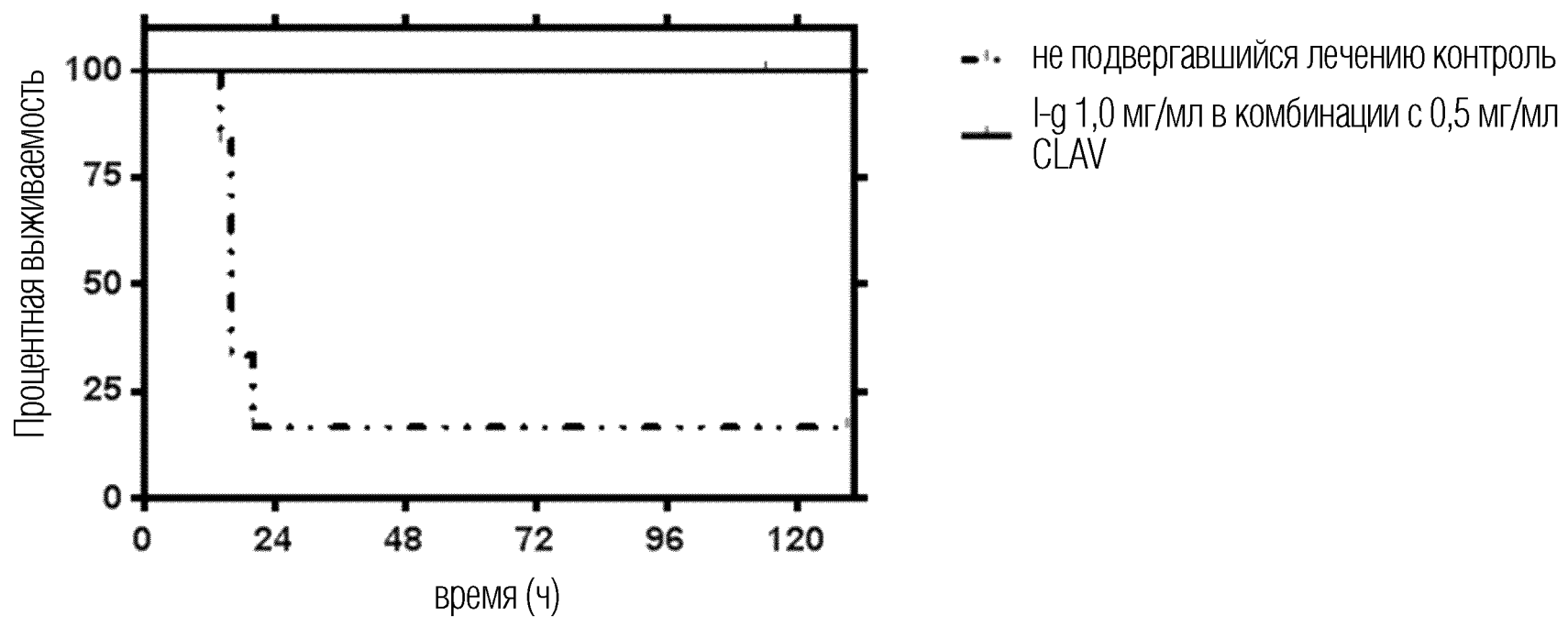
ФИГ. 2 (продолжение)

(E) *E.coliace* 105 - l-g в комбинации с TAZ



ФИГ. 2 (продолжение)

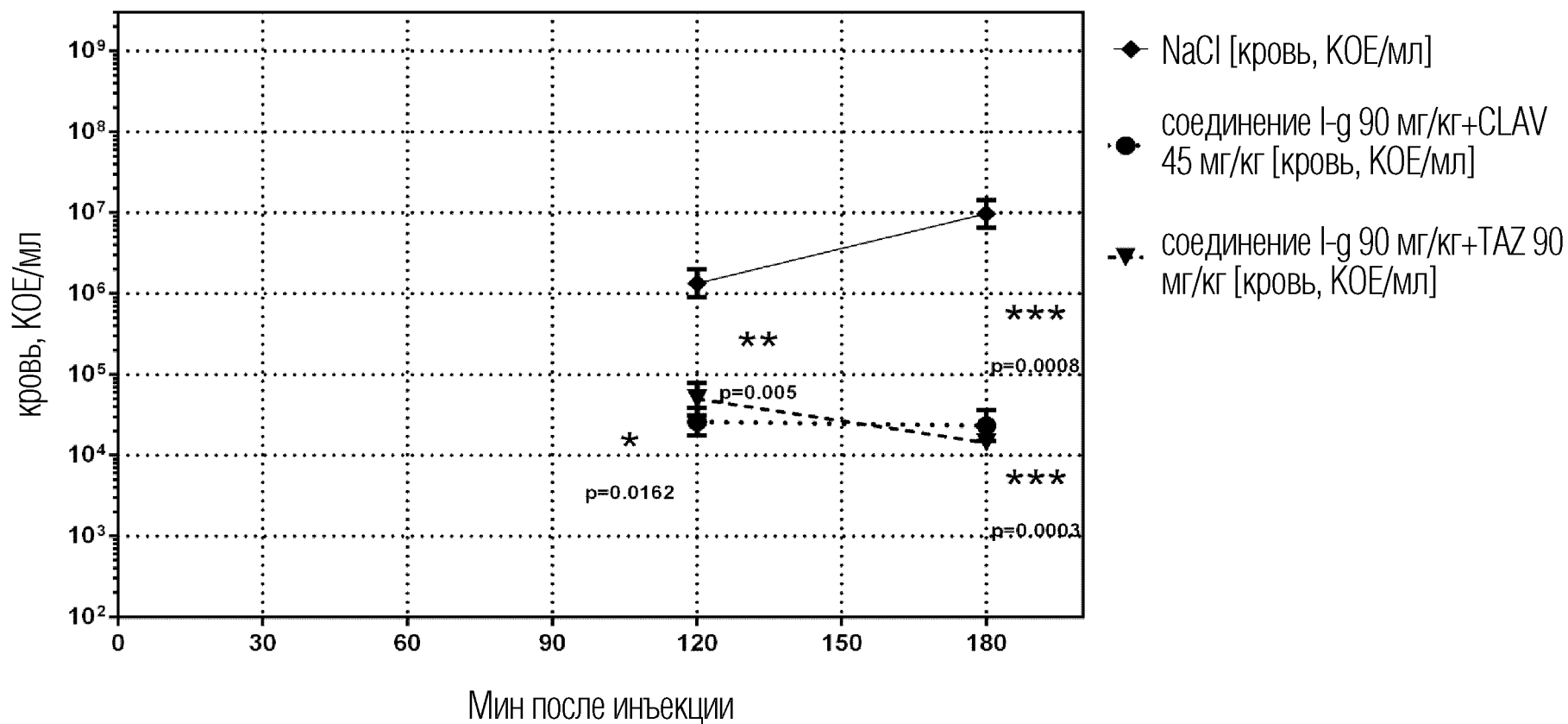
(F) *E.coliace* 105 - I-g в комбинации с CLAV



ФИГ. 3

A)

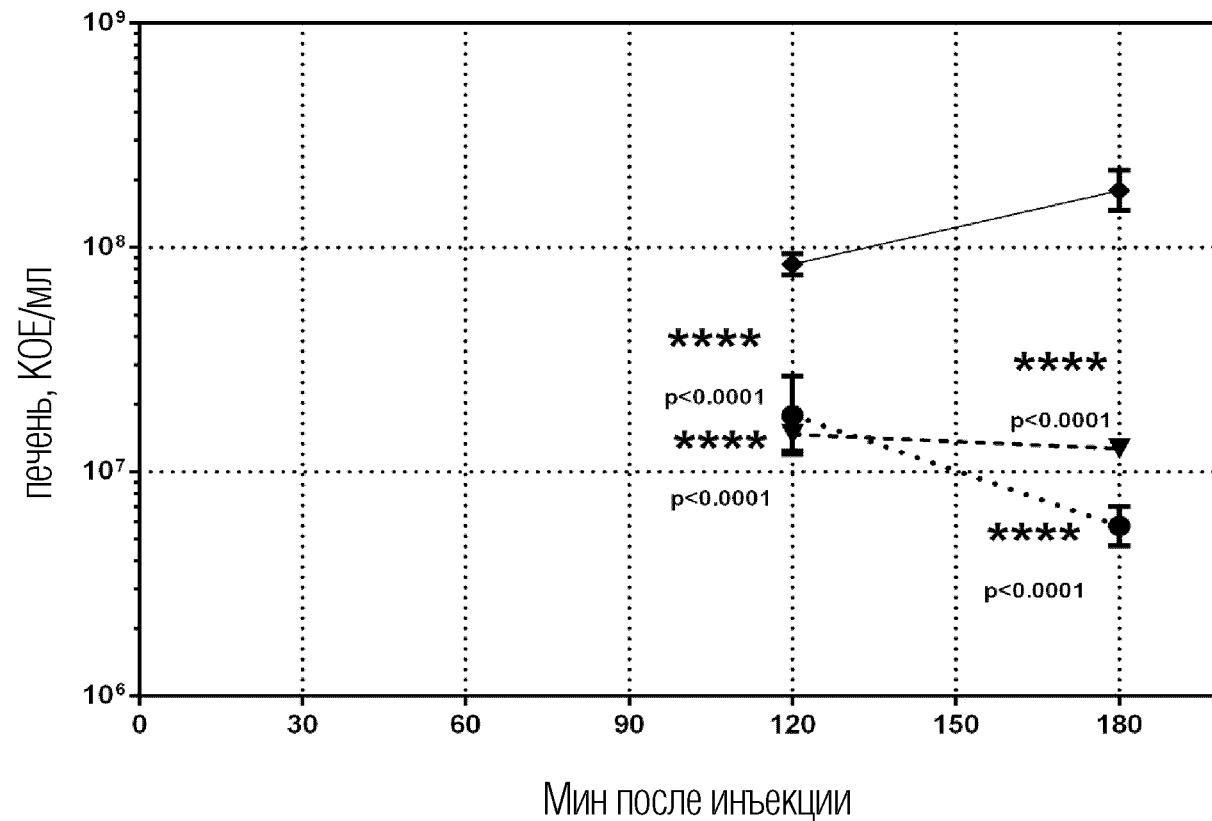
диссеминация в крови при в/в заражении *K.pneumoniae* 68



ФИГ. 3 (продолжение)

В)

диссеминация в печени при в/в заражении *K.pneumoniae* 68

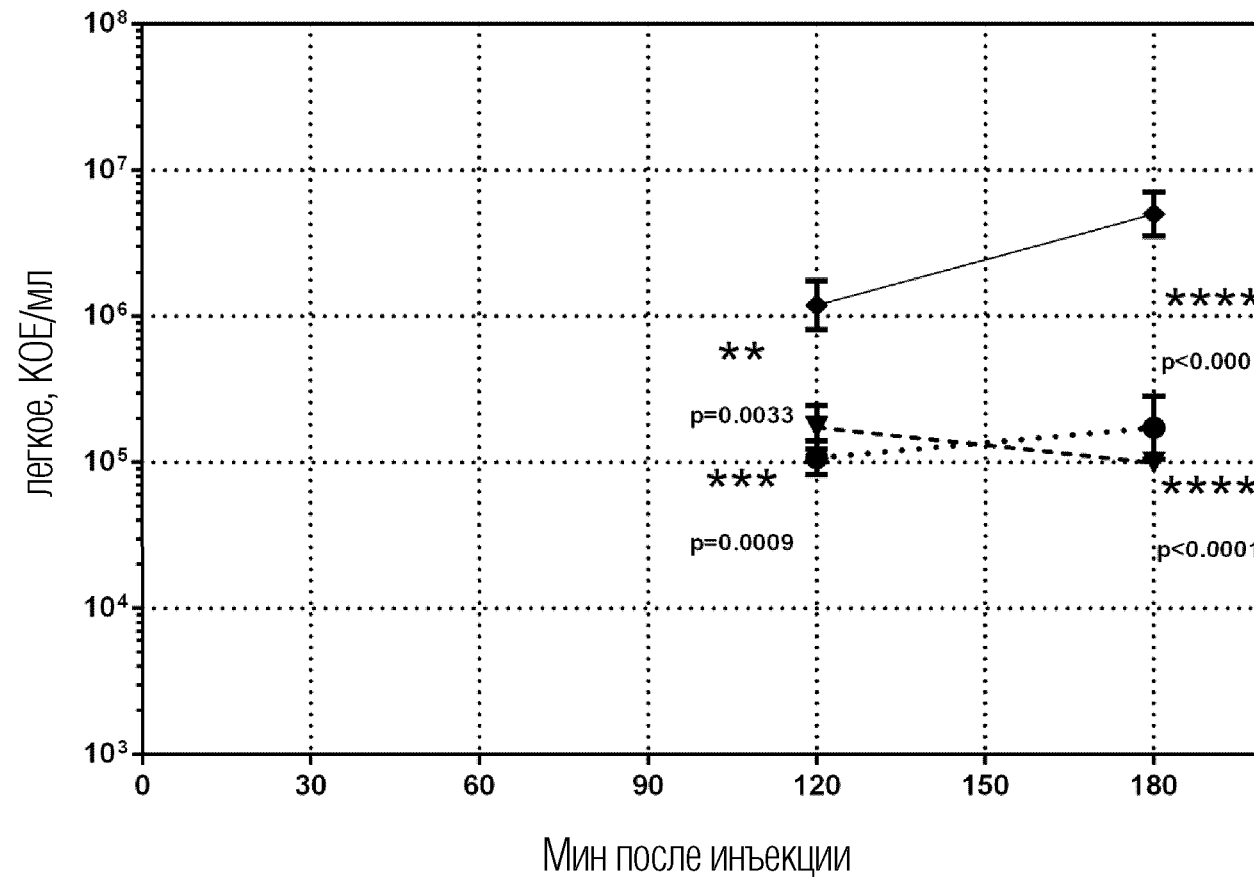


- ◆ NaCl [печень, КОЕ/мл]
- соединение l-g 90 мг/кг+CLAV 45 мг/кг [печень, КОЕ/мл]
- ▼ соединение l-g 90 мг/кг+TAZ 90 мг/кг [печень, КОЕ/мл]

ФИГ. 3 (продолжение)

С)

диссеминация в легких при в/в заражении *K.pneumoniae* 68



- ◆ NaCl [легкое, КОЕ/мл]
- соединение l-g 90 мг/кг+CLAV 45 мг/кг [легкое, КОЕ/мл]
- ▼ соединение l-g 90 мг/кг+TAZ 90 мг/кг [легкое, КОЕ/мл]

ФИГ. 3 (продолжение)

D)

диссеминация в почках при в/в заражении *K.pneumoniae* 68

