

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991997 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.22

(22) Дата подачи заявки
2018.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

(31) 17158607.6

(32) 2017.03.01

(33) EP

(86) PCT/EP2018/054860

(87) WO 2018/158280 2018.09.07

(71) Заявитель:

ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)

(72) Изобретатель:

Андрис Кунрад Йозеф Лодевейк
Марсель, Коул Анил, Виллеллас
Арилла Мария Кристина (BE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым комбинациям, которые пригодны в лечении туберкулеза.

A1

201991997

201991997

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Настоящее изобретение относится к новым комбинациям. Настоящее изобретение также относится к таким комбинациям для применения в качестве фармацевтических средств, например, в лечении бактериальных заболеваний, в том числе заболеваний, вызываемых патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*. Такие комбинации могут быть предпочтительными в лечении туберкулеза.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Mycobacterium tuberculosis является возбудителем туберкулеза (ТВ), опасной и потенциально смертельной инфекции, распространенной по всему миру. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, каждый год ТВ заболевает более 8 миллионов людей, и 2 миллиона людей ежегодно умирает от туберкулеза. В последнее десятилетие число случаев ТВ возросло на 20% во всем мире с самым высоким уровнем в наиболее бедных странах. Если эта тенденция сохранится, то частота заболеваний ТВ возрастет на 41% в следующие двадцать лет. Спустя пятьдесят лет с момента внедрения эффективной химиотерапии ТВ остается ведущей инфекционной причиной смертности взрослого населения в мире после СПИДа. Эпидемия ТВ осложняется увеличением количества штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и смертоносным симбиозом с HIV. Люди, являющиеся HIV-положительными и инфицированными ТВ, в 30 раз более склонны к развитию активной формы ТВ, чем люди, являющиеся HIV-отрицательными, при этом ТВ является причиной смерти одного из каждых трех человек, страдающих HIV/СПИДом, во всем мире.

Все существующие подходы к лечению туберкулеза предусматривают комбинацию нескольких средств. Например, схема лечения, рекомендованная Службой здравоохранения США, представляет собой применение комбинации изониазида, рифампицина и пипразинамида в течение двух месяцев с последующим применением изониазида и рифампицина отдельно в течение дополнительных четырех месяцев. Пациенты, инфицированные HIV, продолжают прием этих лекарственных средств в течение дополнительных семи месяцев. Для пациентов, инфицированных штаммами *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, к средствам комбинированной терапии добавляют такие средства, как этамбутол,

стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Не существует какого-либо одного средства, эффективного в клиническом лечении туберкулеза, или какой-либо комбинации средств, которые предоставляют возможность проведения терапии продолжительностью менее шести месяцев.

В медицине существует большая необходимость в новых лекарственных средствах или новых комбинациях лекарственных средств, которые улучшают современные способы лечения, обеспечивая схемы лечения, способствующие приверженности к лечению со стороны пациента и врача. Наилучшим способом достижения этого является применение более коротких и требующих меньшего контроля схем лечения. Наибольшую пользу лечение приносит в первые 2 месяца во время интенсивной, или бактерицидной, фазы, когда четыре лекарственных средства принимают одновременно; бактериальная нагрузка значительно снижается и пациенты не распространяют инфекцию. Для устранения персистирующих бацилл и сведения к минимуму риска рецидива требуется фаза продолжения лечения, или стерилизации, продолжительностью 4-6 месяцев. Новые лекарственные средства или комбинации, которые потенциально сокращают продолжительность лечения до 2 месяцев или меньше, были бы чрезвычайно целесообразными. Также было бы целесообразным уменьшить число необходимых лекарственных средств. Также может быть целесообразным способствовать приверженности к лечению путем требования менее интенсивного надзора. Очевидно, новые лекарственные средства или новые комбинации лекарственных средств, которые уменьшают как общую продолжительность лечения, так и частоту введения лекарственного средства будут приносить наибольшую пользу.

Эпидемия ТВ осложняется возрастающей частотой заболеваний штаммами с множественной лекарственной устойчивостью, или MDR-TB. До четырех процентов всех случаев заболевания по всему миру считаются заболеваниями MDR-TB, возбудители которых устойчивы к изониазиду и рифампину, наиболее эффективным лекарственным средствам в стандартной схеме лечения из четырех лекарственных средств. MDR-TB является смертельным при отсутствии лечения и не поддается лечению надлежащим образом с помощью стандартной терапии, поэтому при лечении требуется прием лекарственных средств "второй линии" до 2 лет. Эти лекарственные средства

зачастую являются токсичными, дорогостоящими и обладают незначительной эффективностью. В отсутствие эффективной терапии пациенты, инфицированные возбудителями MDR-TB, продолжают распространять заболевание, что обуславливает новые случаи инфицирования штаммами, вызывающими MDR-TB. В медицине существует большая необходимость в новых средствах терапии (например, в комбинациях), которые способны проявлять активность в отношении штаммов, устойчивых к лекарственным средствам, в частности штаммов с MDR.

Термин "устойчивый к лекарственным средствам", используемый выше и ниже в данном документе, является термином, хорошо понятным специалисту в области микробиологии. Устойчивой к лекарственным средствам микобактерией является микобактерия, которая больше не чувствительна по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству; у которой развилась способность противостоять антибиотическому воздействию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Устойчивый к лекарственным средствам штамм может передавать эту способность противостоять своему потомству. Указанная устойчивость может быть результатом случайных генетических мутаций в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или различным лекарственным средствам.

Туберкулез с MDR представляет собой особую форму туберкулеза, устойчивого к лекарственным средствам, за счет бактериальной устойчивости по меньшей мере к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью к другим лекарственным средствам или без таковой), которые являются в настоящее время двумя самыми мощными лекарственными средствами против ТВ. Таким образом, при применении выше и ниже в данном документе выражение "устойчивый к лекарственным средствам" включает множественную лекарственную устойчивость.

Другим фактором в борьбе с эпидемией ТВ является проблема латентного ТВ. Несмотря на программы по борьбе с туберкулезом (ТВ), проводимые в течение нескольких десятилетий, приблизительно 2 миллиарда людей инфицированы

M. tuberculosis, хотя и бессимптомно. Приблизительно 10% из этих индивидуумов подвержены риску развития активной формы ТВ в течение их жизни. Глобальная эпидемия ТВ усугубляется за счет

инфицирования ТВ пациентов с НІV и увеличения количества штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, вызывающих ТВ

(MDR-TB). Реактивация латентного ТВ является фактором высокого риска развития заболевания и является причиной 32% смертей НІV-инфицированных индивидуумов. Для борьбы с эпидемией ТВ необходима разработка новых лекарственных средств, которые могут уничтожать "дремлющие" или латентные бациллы. "Дремлющий" ТВ может реактивироваться, вызывая заболевание из-за нескольких факторов, например, подавления иммунитета хозяина при применении иммунодепрессивных средств, таких как антитела против фактора некроза опухоли α или интерферон- γ . В случае НІV-положительных пациентов единственным способом профилактического лечения, подходящим для латентного ТВ, являются схемы приема рифампицина и пиразинамида, применяемые в течение двух - трех месяцев. Эффективность схемы лечения еще не установлена и, кроме того, продолжительность лечения является серьезным препятствием в условиях с ограниченными ресурсами. Следовательно, существует острая необходимость в обнаружении новых лекарственных средств, которые могут действовать в качестве химиопрофилактических средств для индивидуумов, являющихся носителями латентных бацилл, вызывающих ТВ.

Туберкулезные бациллы проникают в организм здоровых индивидуумов при вдыхании; они фагоцитируются альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к сильному иммунному ответу и образованию гранул, которые состоят из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. После 6-8-недельного периода иммунный ответ хозяина вызывает гибель инфицированных клеток путем некроза и накопления казеозного вещества с определенными внеклеточными бациллами, окруженными макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани на периферии. В случае здоровых индивидуумов большинство микобактерий уничтожается в таких условиях, но небольшая часть бацилл все же выживает, и, как полагают, они существуют в состоянии пониженного метаболизма без размножения и являются устойчивыми к уничтожению лекарственными средствами против ТВ, такими как изониазид. Эти бациллы могут сохраняться в измененных физиологических условиях даже в течение всей жизни индивидуума без проявления каких бы то ни было клинических симптомов заболевания. Однако в 10% из этих случаев эти латентные бациллы могут реактивироваться, вызывая заболевание. Одной из гипотез о

развитии этих персистирующих бактерий является гипотеза о патофизиологических условиях в очагах поражения у человека, а именно о пониженном давлении кислорода, ограничении питательных веществ и кислом pH. Было выдвинуто предположение, что эти факторы приводят к тому, что эти бактерии становятся фенотипически выносливыми к основным антимикобактериальным лекарственным средствам.

Кроме контроля эпидемии ТВ, существует проблема возникновения

устойчивости к антибиотическим средствам "первой линии". Некоторые важные примеры включают устойчивые к пенициллину штаммы *Streptococcus pneumoniae*, устойчивые к ванкомицину штаммы энтерококков, устойчивые к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus*, штаммы сальмонелл с множественной устойчивостью.

Последствия возникновения устойчивости к антибиотическим средствам являются очень тяжелыми. Инфекции, вызываемые устойчивыми микроорганизмами, которые не отвечают на лечение, приводят в результате к продолжительной болезни и возрастанию риска смерти. Неудачные результаты лечения также приводят к более длительным периодам инфективности, что увеличивает число инфицированных людей, находящихся в обществе, и, таким образом, подвергает все население риску заражения инфекцией, вызываемой устойчивыми штаммами.

Больницы представляют собой наиболее важный элемент проблемы устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру. Комбинация высокочувствительных пациентов, интенсивного и продолжительного применения противомикробных препаратов и нозокомиальной инфекции привела к инфекциям, обусловленным бактериальными патогенами с высоким уровнем устойчивости.

Самолечение противомикробными препаратами является другим важным фактором, способствующим приобретению устойчивости. В случае самолечения противомикробные препараты могут быть излишними, их часто принимают в неправильных дозах или они могут не содержать достаточных количеств активного лекарственного средства.

Соблюдение пациентами режима рекомендуемого лечения представляет собой другую важную проблему. Пациенты забывают принять лекарственный препарат, прерывают свое лечение, когда начинают чувствовать себя лучше, или могут не иметь средств для

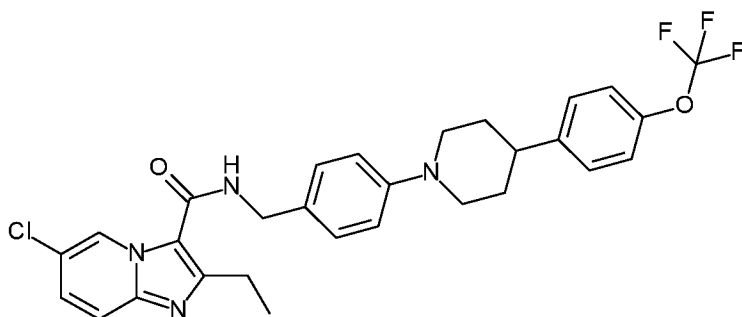
прохождения полного курса, что создает, таким образом, идеальные условия для адаптации, а не для уничтожения микроорганизмов.

Из-за возникновения устойчивости к нескольким антибиотикам лечащие врачи сталкиваются с инфекциями, для которых не существует эффективной терапии. Заболеваемость, смертность и финансовые расходы, связанные с такими инфекциями, накладывают возрастающую нагрузку на системы медицинского обслуживания по всему миру.

Следовательно, существует большая необходимость в новых средствах терапии для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций.

Как указано выше, для лечения туберкулеза уже существуют, несколько лекарственных средств, например, пиразинамид (зачастую сокращается как PZA). Известно, что данное лекарственное средство является бактериостатическим, а также бактерицидным в отношении активно реплицирующихся вызывающих туберкулез бактерий. Его не применяют в виде отдельного средства, а обычно применяют в комбинации с изониазидом и рифампицином для лечения туберкулеза.

Существует несколько других известных лекарственных средств, которые применяют для лечения туберкулеза, которые могут действовать посредством различных механизмов действия. Например, в статье из журнала *Nature Medicine*, **19**, 1157-1160 (2013) Pethe et al "Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis" указано конкретное соединение, которое тестировали в отношении *M. tuberculosis*. Данное соединение Q203 изображено ниже.



Предполагается, что соединение действует путем нарушения функции АТФ-синтазы у *M. tuberculosis*, и что основным механизмом действия является ингибирование активности цитохрома bc_1 . Цитохром bc_1 является незаменимым компонентом цепи переноса электронов, необходимой для синтеза АТФ.

Данный кандидат для клинического исследования также обсуждается в статье из журнала *J. Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (12), стр. 5293-5305. Утверждается, что он обладает активностью в отношении туберкулеза с MDR, а также обладает активностью в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv при MIC₅₀, составляющей 0,28 нМ, внутри макрофагов. Также сообщается о данных положительного контроля (при применении известных соединений против ТВ: бедаквилина, изониазида и моксифлоксацина). В данном документе также предложен механизм действия на основании исследований с мутантами. Оказалось, что Q203 был очень активным в отношении как реплицирующихся, так и нереплицирующихся бактерий.

Дополнительные документы, относящиеся к Q203 и аналогам, включают патентные документы WO 2011/113606 и WO 2015/014993. В международной заявке на патент WO 2012/143796 раскрыты различные соединения для применения в лечении воспаления.

Другие документы, в которых раскрыты соединения, которые могут быть пригодными в ингибировании активности цитохрома *bc₁*, включают международные заявки на патенты WO 2017/001660 и WO 2017/001661, раскрытия которых, таким образом, включены в данный документ посредством ссылки.

Как указано выше, также известны комбинации лекарственных средств против туберкулеза, при этом некоторые комбинации рекомендованы для применения ВОЗ. Средства комбинированной терапии описаны в нескольких документах, в том числе в WO 2015/107482, в котором раскрыты комбинации лекарственных средств против туберкулеза, в том числе конкретно макроциклическая молекула, которую тестировали в комбинации с рифампицином и/или этамбутолом; амоксициллином и/или этионамидом, а также изониазидом и/или рифампицином. В данном документе также раскрыто, что макроцикл можно объединять с рядом других лекарственных средств, в том числе с пипразинамидом или Q203, из перечня возможных лекарственных средств против туберкулеза. В некоторых статьях из журналов также раскрыты различные комбинации лекарственных средств от туберкулеза, например, в *Nature Communications*, Lamprecht and co., 2016, 7, 12393, в которой тестировали, среди прочего, Q203 в комбинации с другими лекарственными средствами против туберкулеза, такими как клофазамин и бедаквилин.

Очень полезно иметь возможность открыть новые комбинации и/или лучшие комбинации известных лекарственных средств, с учетом того, что комбинации, вероятно, останутся стандартами лечения (например, приведенных устойчивых к лекарственным средствам бактериальных форм); и доступ к лучшим комбинациям в конечном итоге улучшит результаты лечения пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что определенные комбинации, предназначенные для применения в лечении туберкулеза, как было обнаружено, являются особенно эффективными (как описано в данном документе далее в разделе Биологические результаты). Было обнаружено, что данные комбинации являются синергетическими и, следовательно, охватываются объемом настоящего изобретения. В целом, было обнаружено, что объединение пиразинамида (PZA) и ингибитора цитохрома bc_1 (например, Q203, определенного выше, или другого, описанного в данном документе) приводило к обеспечению очень высоких значений активности в уничтожении *Mycobacterium tuberculosis*.

Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения, предусмотрена

- комбинация, содержащая
 - (i) PZA или его фармацевтически приемлемую соль и
 - (ii) ингибитор цитохрома bc_1 или его фармацевтически приемлемую соль,

при этом комбинация может называться "комбинацией по настоящему изобретению".

С учетом результатов, наблюдаемых для комбинации PZA и ингибитора цитохрома bc_1 , относительно высокой активности также предусмотрена

- комбинация, состоящая из (например, по сути состоящая из) следующих активных ингредиентов:

- (i) PZA или его фармацевтически приемлемой соли и
- (ii) ингибитора цитохрома bc_1 или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом комбинация также может называться "комбинацией по настоящему изобретению".

Такие комбинации по настоящему изобретению являются пригодными в качестве лекарственных препаратов. Например, такие комбинации, в частности, могут быть пригодными в лечении микобактериальной инфекции (особенно вызванной *Mycobacterium*

tuberculosis, которая также может упоминаться в контексте "туберкулеза" в данном документе). Для целей настоящего изобретения туберкулез означает любую форму туберкулеза, такую как активная форма или латентная форма. Латентная (или дремлющая) форма объясняется далее в данном документе. Форма также может включать устойчивую к лекарственным средствам форму туберкулеза (например, форму с множественной лекарственной устойчивостью, форму с MDR, которая включает форму со значительной множественной лекарственной устойчивостью). Ожидается, что комбинации по настоящему изобретению могут быть эффективными против туберкулеза с MDR, с учетом того, что MDR относится к устойчивости, обусловленной устойчивостью бактерии к по меньшей мере изониазиду и рифампицину (с устойчивостью к другим лекарственным средствам или без нее), и, следовательно, пиразинамид (PZA) и Q203 (в качестве примера ингибитора цитохрома *bc₁*) и, таким образом, комбинации по настоящему изобретению могут быть, таким образом, все еще пригодными в лечении туберкулеза с MDR.

Однако, хотя есть основания полагать, что два лекарственных средства в данной комбинации сами по себе могут быть достаточны (например, достаточно эффективными), данные комбинации по настоящему изобретению могут дополнительно содержать дополнительные антибактериальные (например, противотуберкулезные) лекарственные средства. Например, любое одно или несколько (например, одно или два) из следующих антибактериальных (например, противотуберкулезных) средств (или их фармацевтически приемлемых солей) можно указать в дополнение к основным двум средствам (с образованием, например, комбинации из трех или четырех и т. д. средств):

- другие антибактериальные средства, которые, как известно, нарушают дыхательную цепь *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе, например, прямые ингибиторы АТФ-синтазы (например, бедаквилин, например, бедаквилина фумарат, или любые другие соединения, которые могут быть раскрыты в предшествующем уровне техники), ингибиторы *ndh2* (например, клофазимин);

- другие антибактериальные средства, которые могут целенаправленно воздействовать на цепь переноса электронов, например, которые целенаправленно воздействуют на цитохром *bd* оксидазу (например, аналоги аурахина D);

- другие антимикобактериальные средства, например, рифампицин (=рифампин); изониазид; пиразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; деламанид; хинолоны/фторхинолоны (такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин); макролиды (такие как, например, кларитромицин, амоксициллин с клавулановой кислотой); рифамицины; рифабутин; рифапентин; а также другие, которые в настоящее время находятся в разработке (но могут еще не быть представлены на рынке; см., например, <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>), например, деланамид, претонамид и т. п.

В данном документе ингибитором цитохрома bc_1 называется и может более конкретно называться соединение, которое ингибирует цитохром bc_1 в ЕТС *Mycobacterium tuberculosis*, тем самым нарушая синтез АТФ, что приводит к предотвращению реплицирования бактерий или к их уничтожению. В одном варианте осуществления ингибирование цитохрома bc_1 данным соединением является основным механизмом действия (в отношении *Mycobacterium tuberculosis*). Под "ингибирует" в данном контексте авторы настоящего изобретения имеют в виду, что соединение указано как ингибирующее (цитохром bc_1) или, как известно, ингибирует, например, в соответствующем тесте или анализе, например, как описано в данном документе далее. Например, соединение может быть подвергнуто тесту в отношении антибактериальной активности в любом из фармакологических тестов 1-4, описанных в данном документе ниже, и в одном варианте осуществления понимается как таковое, которое находится в пределах объема "ингибитора" в данном контексте, если антибактериальную активность измеряют, например, если значение IC_{50} составляет менее 10 мкМ (или если значение pIC_{50} составляет более 5). С целью окончательного определения является ли соединение ингибитором цитохрома bc_1 (действующего преимущественно посредством этого механизма действия), можно получать поколение мутантов, устойчивых к соединению, и осуществлять дополнительное секвенирование всего генома, как его проводили в статье из журнала *Nature Medicine*, на которую сделана ссылка в данном документе (т. е. статье из журнала *Nature Medicine*, **19**, 1157-1160 (2013) под авторством Pethe et al, содержание которой, таким образом, включено в данный документ посредством ссылки, в частности представленные

подробности касательно идентификации соединения как ингибитора цитохрома bc_1). Например, можно тестировать значения MIC_{50} в отношении мутантных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Если для мутантов продемонстрировано увеличение MIC_{50} для соединения, подлежащего тестированию (например, увеличение величины на несколько порядков, как например 10-кратное или 50-кратное или, в одном варианте осуществления, 100-кратное повышение или больше), но они остаются восприимчивыми к другим или стандартным противотуберкулезным лекарственным средствам, то соединение является "ингибитором bc_1 ", в случае если мутация находится в субъединице цитохрома b ($qcrB$, также известный как Rv2196 комплекса цитохрома bc_1). Анализ последовательности (например, $qcrB$) также может подтвердить, что замена Thr313 либо на аланин, либо на изолейцин в результате мутации ассоциирована с устойчивостью к тестируемому соединению, таким образом, также подтверждая, что тестируемое соединение является "ингибитором bc_1 ". Еще дополнительно можно тестировать повторное введение мутации Ala313 путем гомологичной рекомбинации в родительскую *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, чтобы проверить придает ли оно устойчивость к соединению, подлежащему тестированию, что может дополнительно продемонстрировать, что замена непосредственно и конкретно вовлечена в механизм устойчивости, что также дополнительно подтверждает, что тестируемое соединение является "ингибитором bc_1 ". Любое соединение, целенаправленно воздействующее на дыхательную цепь, может потенциально ингибировать продуцирование АТФ и, следовательно, ингибитор цитохрома bc_1 также может нарушать синтез АТФ, например, обуславливая снижение уровней АТФ (например, внутриклеточного АТФ). Следовательно, можно проводить подходящий тест, при котором измеряются уровни внутриклеточного АТФ (для определения снижает ли тестируемое соединение уровни АТФ) и (а) после этого можно проводить дополнительный(дополнительные) тест(тесты) для определения того, например, воздействует ли целенаправленно соответствующее соединение на АТФ-синтазу (например, бедаквилин представляет собой ингибитор АТФ-синтазы) или ингибитор цитохрома bc_1 , например, путем проведения тестов с мутациями, указанных выше.

В настоящее время отсутствует тест в виде ферментативного анализа для "ингибитора bc_1 ", и причиной этого является то, что, как предполагают, комплекс bcc (больше информации о котором

можно

найти

в

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205543/>)

непосредственно взаимодействует с другими ферментами (с обеспечением переноса электронов) и функционирует как суперкомплекс.

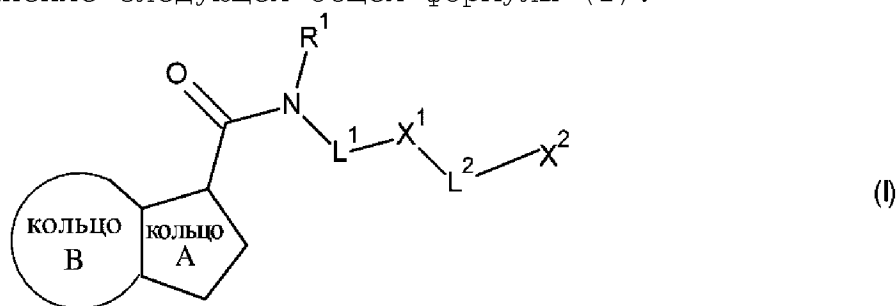
В одном варианте осуществления конкретные ингибиторы bc_1 , которые можно указать, включают:

Q203 (например, в несолевой форме);

любое из соединений, раскрытых в международных заявках на патент WO 2011/113606 и WO 2015/014993, содержания обеих из которых, таким образом, включены в данный документ посредством ссылки;

любое из соединений, раскрытых в международных заявках на патент WO 2017/001660 и WO 2017/001661, содержания обеих из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Например, ингибитор цитохрома bc_1 может представлять собой соединение следующей общей формулы (I):



например, где

кольцо А представляет собой 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один или несколько (например, один или два) гетероатомов (например, азот);

кольцо В представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или несколько (например, один или два) гетероатомов (например, азот);

кольцо А и кольцо В вместе образуют 6,5-конденсированный ароматический бицикл, содержащий от одного до четырех (например, 2 или 3) гетероатомов (например, атомов азота);

кольцо А и кольцо В необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из X^a ;

L^1 представляет собой необязательную линкерную группу – $C(R^a)(R^b)$ –;

R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-3} алкил или соединены вместе с образованием

3-5-членного карбоциклического кольца;

X^1 представляет собой ароматическую линкерную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из X^b ;

L^2 представляет собой азотсодержащее линкерное кольцо (например, моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо или спирокольцо, например, описанное в данном документе), необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, выбранными из X^c ;

X^2 представляет собой $-S(O)_2-Y^1$, $-C(O)-Y^2$, $-Y^3$ или $-O-Y^4$;

Y^3 и Y^4 независимо представляют собой галоген (например, фтор; например, в случае исключительно Y^3), C_{1-6} алкил (необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора; например, в случае Y^3 может образовывать винильную группу, т. е. $=C$ непосредственно присоединен и необязательно дополнительно замещен) или ароматическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из X^d ;

Y^1 и Y^2 независимо представляют собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора) или ароматическую группу (необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из X^e);

X^a , X^b , X^c , X^d и X^e независимо представляют собой один или несколько независимых заместителей, выбранных из галогена (например, хлор или фтор), $-CN$, C_{1-6} алкила (необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора и $-OC_{1-3}$ алкила, в котором последняя алкильная группа может сама по себе быть необязательно замещенной одним или несколькими атомами фтора) и $-OC_{1-6}$ алкила (необязательно замещенного одним или несколькими атомами фтора). Во избежание неоднозначности толкования, если присутствует более одного заместителя $X^a - X^e$ (например, два заместителя, представляющие собой X^b , на фрагменте X^1), то данные заместители, представляющие собой X^b , могут быть одинаковыми или различными.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение, в котором

если X^2 представляет собой $-S(O)_2-Y^1$ или $-C(O)-Y^2$, то такая группа присоединена к гетероатому (например, атому азота) L^2 , представляющего собой азотсодержащую линкерную группу (примеры данной группы L^2 могут быть описаны ниже).

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение, в котором

L^1 отсутствует, или

L^1 представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, в котором

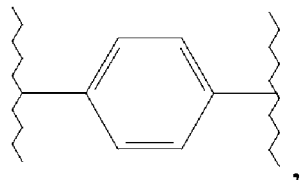
R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-3} алкил (и в одном варианте осуществления представляют собой H).

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение, в котором

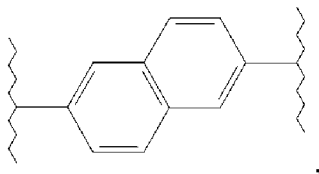
X^1 , представляющий собой ароматическую линкерную группу, представляет собой фенил, нафтил или бициклическую 6,6- или 6,5-конденсированную гетероарильную группу (содержащую от одного до трех, например один или два, гетероатомов);

X^1 , представляющий собой ароматическую линкерную группу, представляет собой либо карбоциклический (например, фениленовый, нафтиленовый), либо гетероциклический (например, бициклический 6,6- или 6,5-конденсированный) линкер, следовательно, может представлять собой следующие фрагменты (где первая волнистая линия представляет собой точку присоединения к радикалу L^1):

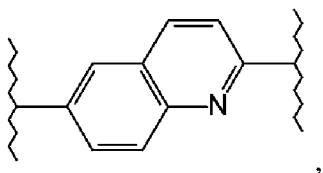
-фенилен- (особенно 1,4-фенилен), например:



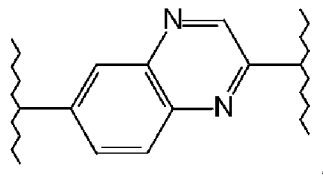
-нафтилен, например:



-хинолилен (такой как 2-хинолилен), например:



-хиноксалинил (такой как 2-хинолилен), например:



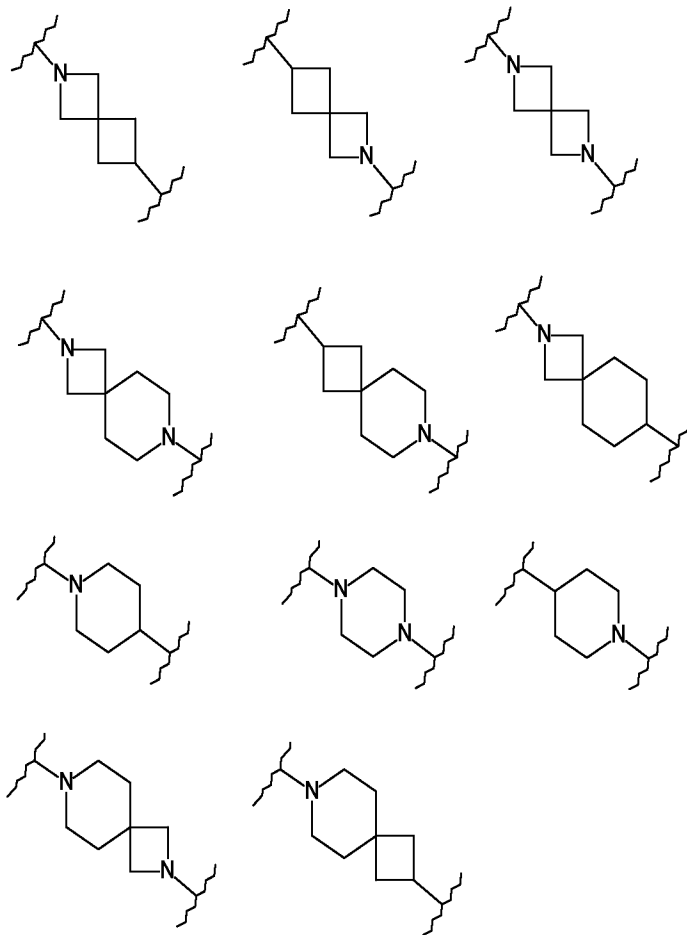
в одном варианте осуществления фрагмент X^1 представляет собой карбоциклическую ароматическую линкерную группу (например, фенилен или нафтилен, например, изображенные выше); и/или

в одном варианте осуществления X^1 , представляющий собой ароматическую линкерную группу, не является замещенным (возможными заместителями X^b).

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение, в котором

L^2 , представляющий собой азотсодержащую линкерную группу, представляет собой 3-8-членное (например, 4-6-членное) азотсодержащее кольцо, например, в котором атом азота непосредственно связан с X^1 , и в котором содержащее азот кольцо может образовывать часть дополнительного цикла (например, дополнительного 3-8- или 4-6-членного кольца) с образованием, например, спироцикла или конденсированного цикла;

следующие группы L^2 могут быть конкретно указаны в данном документе (где верхняя волнистая линия представляет собой точку присоединения к X^1 и нижняя волнистая линия представляет собой точку присоединения к X^2):



; и/или

L^2 , представляющий собой азотсодержащую линкерную группу (или кольцо), не является замещенным (одним или несколькими заместителями, выбранными из X^c).

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, в котором

X^2 представляет собой $-Y^3$ или $-O-Y^4$;

Y^3 и Y^4 независимо представляют собой ароматическую группу, которая представляет собой фенил, нафтил или бициклическую 6,6- или 6,5-конденсированную гетероарильную группу (содержащую от одного до трех, например один или два, гетероатомов), все из которых необязательно замещены, как определено в данном документе (например, Y^3 и Y^4 могут представлять собой фенил, необязательно замещенный, например в пара-положении, посредством X^d);

X^d представляет собой один или несколько (например, один) заместителей, выбранных из C_{1-3} алкила и

$-OC_{1-3}$ алкила (оба из данных последних алкильных фрагментов сами по себе необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора с образованием, таким образом, например, заместителя, представляющего собой $-CF_3$ или $-OCF_3$).

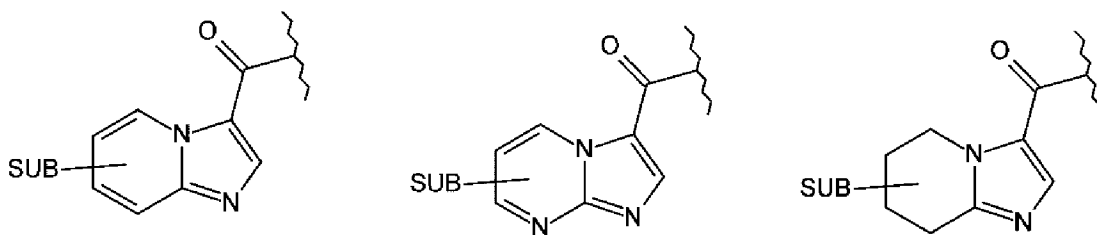
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, в котором

X^2 представляет собой $-S(O)_2-Y^1$ или $-C(O)-Y^2$; и

в одном аспекте Y^1 и Y^2 независимо представляют собой C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил), необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора (с образованием, таким образом, например, группы $-CF_3$); или

в другом аспекте Y^1 и Y^2 независимо представляют собой ароматическую группу (например, карбоциклическую ароматическую группу), необязательно замещенную, как определено в данном документе (например, Y^1 и Y^2 могут представлять собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой X^e ; при этом X^e может представлять собой C_{1-3} алкил или $-OC_{1-3}$ алкил, при этом алкильные фрагменты сами по себе необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора с образованием, таким образом, например, группы $-CF_3$).

В частности, соединение формулы I может содержать следующий бицикл, определенный кольцом A и кольцом B:



где "SUB" представляет собой один или несколько заместителей (определенных в данном документе), каждый из которых размещен при любом из доступных положений любого кольца бицикла; и

в одном варианте осуществления кольцо А и кольцо В вместе представляют собой первую изображенную структуру (имидазопиридин).

В частности, ингибитор цитохрома bc_1 представляет собой конкретное соединение, определенное в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фигуре 1** показано измерение значений КОЕ в 14 исследуемых группах после конца обработки, описанной в данном документе далее (в 11 исследуемых группах предусматривали схемы лечения, предусматривающие применение BDQ, Q203, PZA, соедин. X или различных комбинаций вышеуказанных, и 3 исследуемые группы представляли собой контрольные группы; для более подробной информации см. примеры в данном документе ниже).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Активные ингредиенты (например, основные PZA и ингибитор цитохрома bc_1 и/или необязательные дополнительные антибактериальные средства) комбинаций по настоящему изобретению также могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли можно получать посредством традиционных способов, например, путем проведения реакции соответствующего активного ингредиента в форме свободной кислоты или форме свободного основания (например, PZA, ингибитора цитохрома bc_1 или других необязательных антибактериальных средств) с одним или несколькими эквивалентами соответствующей кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с применением стандартных методик (например, *in vacuo* путем лиофилизации или фильтрации). Соли также можно получать путем обмена противоиона соединения по

настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например, с применением подходящей ионообменной смолы.

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, указанные выше в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые способны образовывать соответствующий активный ингредиент (например, PZA, ингибитор цитохрома *bc₁* или другое необязательное антибактериальное средство). Данные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получать путем обработки основной формы с помощью такой соответствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандиовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая, цикламная, салициловая, *p*-аминосалициловая, палмитовая и подобные кислоты.

Для целей настоящего изобретения сольваты, пролекарства, N-оксиды и стереоизомеры соответствующего активного ингредиента (например, PZA, ингибитора цитохрома *bc₁* или другого необязательного антибактериального средства) также включены в объем настоящего изобретения.

Термин "пролекарство" соответствующего соединения по настоящему изобретению включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения метаболизируется *in vivo* с образованием такого соединения в экспериментально выявляемом количестве и в течение предварительно определенного времени (например, в течение интервала между введением дозы от 6 до 24 часов (т. е. при приеме от одного до четырех раз ежедневно)). Во избежание неоднозначности толкования термин "парентеральное" введение включает все формы введения, кроме перорального введения.

Пролекарства соединений, указанных в данном документе (например, формулы (I)), можно получать путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модифицированные части отщепляются *in vivo*, когда

данное пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно получают путем синтеза исходного соединения с заместителем пролекарства. Пролекарства включают соединения, указанные в данном документе (например, формулы (I)), где гидроксильная, amino-, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа в данном соединении связана с любой группой, которая может отщепляться *in vivo* с образованием соответственно свободной гидроксильной, amino-, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы.

Примеры пролекарств включают без ограничения сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую информацию о пролекарствах можно найти, например, в Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Соединения формулы (I) могут содержать двойные связи и, таким образом, могут существовать в виде *E*- (*entgegen*) и *Z*- (*zusammen*) геометрических изомеров относительно каждой отдельной двойной связи. Соединения формулы (I) также могут охватывать позиционные изомеры. Все такие изомеры (например, если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, охватываются *цис*- и *транс*-формы) и их смеси включены в объем настоящего изобретения (например, отдельные позиционные изомеры и смеси позиционных изомеров могут быть включены в объем настоящего изобретения).

Соединения формулы (I) также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы (или таутомеры) и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с разными значениями энергии, которые способны к взаимопревращению вследствие низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) предусматривают взаимопревращения вследствие миграции протона, такие как кето-енольная и имин-енаминная изомеризации. Валентные таутомеры предусматривают взаимопревращения посредством перегруппировки некоторых электронов связи.

Соединения формулы (I) также могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую изомерию и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры можно разделить с применением традиционных

методик, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Различные стереоизомеры можно выделить путем разделения рацемической или другой смеси соединений с применением традиционных методик, например, фракционной кристаллизации или HPLC. Альтернативно необходимые оптические изомеры можно получать путем осуществления реакции соответствующих оптически активных исходных веществ в условиях, которые не будут вызывать рацемизацию или эпимеризацию (т. е. способом "хирального пула"), путем осуществления реакции соответствующего исходного вещества с "хиральным вспомогательным веществом", которое впоследствии может быть удалено на подходящей стадии, путем дериватизации (т. е. разделения, в том числе динамического разделения), например, помохиральной кислотой с последующим разделением диастереомерных производных с помощью традиционных способов, таких как хроматография, или путем осуществления реакции с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором, все вышеизложенное осуществляют в условиях, известных специалисту.

Все стереоизомеры (в том числе без ограничения диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры) и их смеси (например, рацемические смеси) включены в объем соединений формулы (I).

В структурах, приведенных в данном документе, если стереохимия любого конкретного хирального атома не указана, то все стереоизомеры рассматриваются и включены в качестве соединений формулы (I). Если стереохимия указана с помощью жирной клиновидной или пунктирной линии, представляющей конкретную конфигурацию, то такой стереоизомер указан и определен таким образом.

Соединения формулы (I) могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п., и предполагается, что обе сольватированная и несольватированная формы охвачены.

Соединения формулы (I) также охватывают меченные изотопами соединения, которые идентичны приведенным в данном документе соединениям, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных из встречающихся в природе). Все изотопы любого конкретного атома

или элемента, которые указаны в данном документе, рассматриваются в объеме соединений формулы (I). Иллюстративные изотопы, которые можно включать в соединения формулы (I) включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Определенные меченные изотопами соединения формулы (I) (например, меченные ^3H и ^{14}C) пригодны в анализах распределения соединений и субстрата в тканях. Изотопы тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) являются пригодными благодаря простоте их получения и возможности выявления. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимой дозы) и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых случаях. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , пригодны для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для оценки степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью следующих процедур, аналогичных процедурам, раскрытым в описании/примерах в данном документе ниже, путем замены реагента, не меченого изотопом, на меченный изотопом реагент.

Если не указано иное, C_{1-q} -алкильные группы (где q представляет собой верхнюю границу диапазона), определенные в данном документе, могут иметь прямую цепь или, если имеется достаточное количество (т. е., не менее двух или трех в зависимости от конкретного случая) атомов углерода, могут иметь разветвленную цепь и/или могут быть циклическими (с образованием, таким образом, C_{3-q} -циклоалкильной группы). Такие циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими и могут дополнительно содержать внутренний мостик. Кроме того, если имеется достаточное количество (т. е. не менее четырех) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, если имеется достаточное количество (т. е. не менее двух) атомов углерода, могут быть ненасыщенными (образуя, например, C_{2-q} -алкенильную или C_{2-q} -алкинильную группу).

Термин "галоген", используемый в данном документе, предпочтительно включает фтор, хлор, бром и йод.

Ароматические группы могут быть арильными или гетероарильными. Если указано, что ароматические группы являются карбоциклическими, такие группы также могут называться "арил". Арильные группы, которые можно указать, включают C_{6-20} арильные, такие как C_{6-12} арильные (например, C_{6-10} арильные) группы. Такие группы могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими и содержать от 6 до 12 (например, 6-10) атомов углерода в кольце, при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. C_{6-10} арильные группы включают фенил, нафтил и т. п., такие как 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Точкой присоединения арильных групп может служить любой атом кольцевой системы. Например, если арильная группа является полициклической, точкой присоединения может служить атом, в том числе атом неароматического кольца. Однако, если арильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно соединены с остальной частью молекулы посредством ароматического кольца. Наиболее предпочтительными арильными группами, которые можно указать в данном документе, являются "фенильные".

Ароматические гетероциклические группы также могут называться "гетероарильными" группами и, в случае применения в данном документе, относятся к ароматической группе, содержащей один или несколько гетероатомов (например, от одного до четырех гетероатомов), предпочтительно выбранных из N, O и S. Гетероарильные группы включают группы, содержащие от 5 до 20 членов (например, от 5 до 10), и они могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими, при условии, что по меньшей мере одно из колец является ароматическим (образуя, таким образом, например, моно-, би- или трициклическую гетероароматическую группу). Если гетероарильная группа является полициклической, точкой присоединения может служить любой атом, в том числе атом неароматического кольца. Однако, если гетероарильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно соединены с остальной частью молекулы посредством ароматического кольца. Также предпочтительно, чтобы каждое из отдельных колец, если гетероарил является полициклическими, являлось ароматическим. Гетероарильные группы,

которые можно указать, включают 3,4-дигидро-1*H*-изохинолинил, 1,3-дигидроизоиндолил, 1,3-дигидроизоиндол (например, 3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил; т. е. гетероарильные группы, которые соединены посредством неароматического кольца) или предпочтительно акридинил, бензимидазолил, бензодиоксанил, бензодиоксепинил, бензодиоксолил (в том числе 1,3-бензодиоксолил), бензофуранил, бензофуразанил, бензотиадиазолил (в том числе 2,1,3-бензотиадиазолил), бензотиазолил, бензоксадиазолил (в том числе 2,1,3-бензоксадиазолил), бензоксазинил (в том числе 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинил), бензоксазолил, бензоморфолинил, бензоселенадиазолил (в том числе 2,1,3-бензоселенадиазолил), бензотиенил, карбазолил, хроманил, циннолинил, фуранил, имидазолил, имидазо[1,2-*a*]пиридил, индазолил, индолинил, индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиохроманил, изоксазолил, нафтиридирил (в том числе 1,6-нафтиридирил или предпочтительно 1,5-нафтиридирил и 1,8-нафтиридирил), оксадиазолил (в том числе 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), оксазолил, феназинил, фенотиазинил, фталазинил, птеридинил, пуририл, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, хинолизинил, хиноксалинил, тетрагидроизохинолинил (в том числе 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил), тетрагидрохинолинил (в том числе 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил), тетразолил, тиадиазолил (в том числе 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил и 1,3,4-тиадиазолил), тиазолил, тиохроманил, тиофенетил, тиенил, триазолил (в том числе 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3,4-триазолил) и т. п. Заместители на гетероарильных группах могут в соответствующих случаях быть расположены при любом атоме в кольцевой системе, в том числе при гетероатоме. Точкой присоединения гетероарильных групп может служить любой атом в кольцевой системе, в том числе (в соответствующих случаях) гетероатом (такой как атом азота), или атом в любом конденсированном карбоциклическом кольце, которое может присутствовать в виде части кольцевой системы. Гетероарильные группы также могут находиться в *N*- или *S*-окисленной форме. Гетероарильные группы, указанные в данном документе, могут быть конкретно указаны как моноциклические или

бициклические. Если гетероарильные группы являются полициклическими группами, в которых присутствует неароматическое кольцо, то такое неароматическое кольцо может быть замещено одной или несколькими группами =O. Наиболее предпочтительными гетероарильными группами, которые можно указать в данном документе, являются 5- или 6-членные ароматические группы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома (например, предпочтительно выбранные из азота, кислорода и серы).

Может быть конкретно указано, что гетероарильная группа является моноциклической или бициклической. В случае если указано, что гетероарил является бициклическим, то он может состоять из пяти-, шести- или семичленного моноциклического кольца (например, моноциклического гетероарильного кольца), конденсированного с другим пяти-, шести- или семичленным кольцом (например, моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом).

Гетероатомы, которые можно указать, включают фосфор, кремний, бор и предпочтительно кислород, азот и серу.

Если в данном документе указаны "ароматические" группы, они могут быть арильными или гетероарильными. Если в данном документе указаны "ароматические линкерные группы", они могут быть арильными или гетероарильными, как определено в данном документе, и являются моноциклическими (или в другом варианте осуществления полициклическими) и прикреплены к остальной части молекулы посредством любого возможного атома данной линкерной группы. Однако, если конкретно указаны карбоциклические ароматические линкерные группы, то такие ароматические группы могут не содержать гетероатома, т. е. они могут быть арильными (но не гетероарильными).

Во избежание неоднозначности толкования, если в данном документе указано, что группа может быть замещена одним или несколькими заместителями (например, выбранными из C₁₋₆алкила), то эти заместители (например, алкильные группы) являются независимыми друг от друга. Иными словами, такие группы могут быть замещены одним и тем же заместителем (например, одним и тем же алкильным заместителем) или различными (например, алкильными) заместителями.

Все отдельные признаки (например, предпочтительные признаки), указанные в данном документе, можно рассматривать по отдельности или в комбинации с любым другим признаком (в том

числе с предпочтительным признаком), упомянутым в данном документе (следовательно, предпочтительные признаки можно рассматривать в сочетании с другими предпочтительными признаками или независимо от них).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения формулы (I), которые являются объектом настоящего изобретения, включают стабильные соединения. То есть, соединения формулы (I) включают такие соединения, которые являются достаточно устойчивыми, чтобы выдержать выделение, например, из реакционной смеси до пригодной степени чистоты.

Комбинации по настоящему изобретению могут быть пригодными в лечении активной формы туберкулеза и также могут быть пригодными в лечении латентной или дремлющей формы туберкулеза. Комбинации могут быть эффективными путем обладания бактериостатического эффекта, но также могут обладать бактериоцидным эффектом. Указано, что они также могут быть пригодными в лечении латентной формы туберкулеза, поскольку комбинации (или любой из основных компонентов комбинации, например, ингибитор bc_1 , такой как Q203) могут действовать путем нарушения функции АТФ-синтазы, что также может влиять на вызывающие латентную форму туберкулеза бациллы. Предпочтительным является получение комбинаций, которые эффективны против активной формы туберкулеза, а также против латентной формы туберкулеза, например, которые могут воздействовать или уничтожать вызывающие латентную форму туберкулеза бациллы. Для контроля эпидемии туберкулеза это является важным, поскольку латентная форма туберкулеза может реактивироваться, приводя к активной форме туберкулеза, и несколько факторов могут влиять на данное событие, например, подавление иммунитета хозяина при применении иммунодепрессивных средств (таких как антитела против фактора некроза опухоли α или интерферона- γ). Дозы комбинации (и каждого активного ингредиента в комбинации) могут изменяться, в случае если их применяют для лечения активной или латентной формы туберкулеза.

Количество каждого лекарственного средства должно представлять собой эффективное количество для обеспечения биологического или медицинского ответа. Суточная доза лекарственного средства, конечно же, может изменяться в зависимости от таких факторов как: – уже одобренные (например, соответствующим контролирующим органом, таким как ЕМА или US

FDA) рекомендуемые суточные дозы; - эффективность доз, меньше, чем уже одобренные дозы (или находящиеся на изучении в клинических испытаниях); - переносимость у пациента; - суточная доза другого лекарственного средства (или лекарственных средств), образующего часть соответствующей комбинации; - любые синергетические эффекты между компонентами комбинации; - способ введения.

Относительно доз, как правило, удовлетворительные результаты будут получены, когда соответствующее соединение в комбинации по настоящему изобретению вводится в суточной дозе, не превышающей 1 или 2 грамма, например, в диапазоне от 1 до 50 мг/кг или от 10 до 50 мг/кг веса тела. Однако дозы можно регулировать в зависимости от значений частоты ответа.

Суточные дозы для PZA (или его фармацевтически приемлемой соли), например, могут составлять от 15 до 30 мг/кг (не более 2 г) или альтернативная схема дозирования может предусматривать от 50 до 75 мг/кг (не более 3 г) два раза в неделю. Следовательно, суточные дозы могут составлять, например, от 500 мг до 2000 мг (например, приблизительно 1000, приблизительно 1500 или приблизительно 2000 мг).

Суточные дозы ингибитора цитохрома bc_1 (например, Q203 или его фармацевтически приемлемой соли), например, могут составлять от 1,5 до 15 мг/кг (не более 1 г). Следовательно, суточные дозы, например, могут составлять от 50 мг до 1000 мг и в одном варианте осуществления могут составлять от 50 мг до 250 мг (например, приблизительно 50, 75, 100, 150 или 200 мг) или в другом варианте осуществления могут составлять от 50 мг до 800 мг (например, от 100 мг до 800 мг, например, приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мг).

Необязательные дополнительные антибактериальные лекарственные средства, которые могут быть включены в комбинации по настоящему изобретению, можно вводить в суточных дозах, рекомендуемых контролирующим органом (например, если одобрены в комбинации с другими антибактериальными средствами), и предпочтительно их вводят в суточной дозе, не превышающей 1 или 2 грамма, например, в диапазоне от 1 до 50 мг/кг веса тела (например, в диапазоне от 1 до 25 мг/кг, от 1,5 до 25 мг/кг или от 2 до 15 мг/кг веса тела).

Принимая во внимание то, что комбинации по настоящему изобретению рассматриваются как предпочтительные (например,

синергетические, как пояснено в разделе Примеры), предполагают, что такие комбинации обладают в одном варианте осуществления возможным преимуществом, заключающимся в том, что в фазе лечения требуется меньшее количество (или не требуется) других антибактериальных (противотуберкулезных) лекарственных средств, и/или в другом варианте осуществления – возможным преимуществом, заключающимся в том, что дозы (например, суточные дозы) какого-либо из двух основных компонентов комбинации (PZA или ингибитора цитохрома bc_1) и/или любого дополнительного необязательного антибактериального средства (определенного в данном документе) могут быть меньше ожидаемых (например, меньше, чем может рекомендоваться контролирующим органом, в случае указания для применения в комбинации с другими антибактериальными веществами, такими как рифампин/изониазид и/или этамбутол, или меньше, чем тестируемые в клинических испытаниях). Следовательно, ожидаемые суточные дозы PZA или его фармацевтически приемлемой соли могут составлять от 7,5 до 15 мг/кг (не более 1 г). Следовательно, суточные дозы могут составлять, например, от 250 мг до 1000 мг (например, приблизительно 250, 500, приблизительно 750 или приблизительно 1000 мг). И ожидаемые суточные дозы ингибитора цитохрома bc_1 (например Q203 или его фармацевтически приемлемой соли) могут составлять от 0,75 до 7,5 мг/кг (не более 500 мг). Следовательно, суточные дозы могут составлять, например, от 25 мг до 500 мг и в одном варианте осуществления могут составлять от 25 мг до 125 мг (например, приблизительно 25, 50, 75 или 100 мг).

Все количества, указанные в настоящем изобретении, относятся к свободной форме (т. е. несолевой форме). Значения, приведенные ниже, представляют собой эквиваленты свободной формы, т. е. количества, соответствующие предполагаемому количеству в случае введения свободной формы. При введении солей количества должны быть рассчитаны в зависимости от соотношения значений молекулярной массы солевой формы и свободной формы.

Дозы (например, суточные дозы), описанные в данном документе, рассчитывают для указанного среднего веса тела, и они должны быть пересчитаны в случае вариантов применения в педиатрии или в случае применения у пациентов со значительным отклонением веса тела.

Продолжительность лечения для туберкулеза может составлять более года. Однако предполагают, что продолжительность лечения

можно снизить путем применения комбинаций по настоящему изобретению. Например, продолжительность лечения может составлять 36 недель или меньше, например, 24 недели или меньше. В определенных вариантах осуществления продолжительность лечения может составлять менее 20 недель, например 16 недель или меньше или 12 недель или меньше.

В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрены комбинации по настоящему изобретению, описанные в данном документе, для применения в качестве лекарственных препаратов или фармацевтических средств. Такие комбинации могут быть пригодными в лечении заболевания, вызываемого *Mycobacterial tuberculosis* (например, в лечении туберкулеза).

Следовательно, также предусмотрена фармацевтическая композиция (или состав), содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента - терапевтически эффективное количество комбинации по настоящему изобретению. Такие комбинации могут быть составлены в фармацевтические композиции, описанные в данном документе далее.

Соответственно, в другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения пациента, страдающего от заболевания, вызванного *Mycobacterial tuberculosis* (туберкулеза), или который подвержен риску его возникновения, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества комбинации по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления пациентом является человек.

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрен способ лечения, определенный в данном документе, при этом способ дополнительно предусматривает период осуществления лечения, определенный в данном документе (например, продолжительность лечения составляет 36 недель или меньше, 24 недели или меньше, или в конкретном варианте осуществления период лечения составляет 16 недель или меньше или 12 недель или меньше). Альтернативно предусмотрена комбинация, предназначенная для применения, описанная в данном документе, при этом применение предусматривает определенный период осуществления лечения (например, продолжительность лечения составляет 36 недель или меньше, 24 недели или меньше, или в конкретном варианте осуществления период лечения составляет 16 недель или меньше или 12 недель или меньше).

Компоненты или антибактериальные лекарственные средства в комбинациях по настоящему изобретению (в том числе два основных антибактериальных лекарственных средства в комбинации и дополнительные необязательные лекарственные средства) могут быть составлены по отдельности (например, как определено в данном документе) или могут быть составлены вместе с образованием, таким образом, например, состава с фиксированной дозой. Последнее имеет преимущества касательно приверженности. В некоторых вариантах осуществления два (или необязательно более) антибактериальных лекарственных средства в комбинациях по настоящему изобретению можно вводить совместно, в других вариантах осуществления антибактериальные лекарственные средства (в комбинациях) можно вводить последовательно, при этом в еще одних вариантах осуществления их можно вводить по сути одновременно. В некоторых из последних вариантов осуществления введение подразумевает прием таких антибактериальных лекарственных средств в течение 30 минут или меньше одно после другого, в некоторых вариантах осуществления 15 минут или меньше одно после другого. В некоторых вариантах осуществления антибактериальные лекарственные средства вводят один раз в сутки в примерно одно и то же время каждый день. Например, антибактериальные лекарственные средства вводят в течение периода времени в диапазоне 4 часов от первого времени введения в первый день, то есть ± 2 часа или ± 1 час или в других вариантах осуществления ± 30 минут от времени в первый день введения.

В некоторых вариантах осуществления антибактериальные лекарственные средства по настоящему изобретению вводят в виде отдельных капсул для перорального применения или таблеток для перорального применения. Другие составы могут включать твердые дисперсии.

Следовательно, если в данном документе указана комбинация, то данная комбинация может представлять собой один состав, содержащий все антибактериальные лекарственные средства комбинаций по настоящему изобретению (т. е. два основных, указанных в данном документе, и необязательно одно или несколько дополнительных антибактериальных веществ), или он может представлять собой комбинированный продукт (например, набор из частей), где каждое из антибактериальных лекарственных средств из комбинаций по настоящему изобретению может быть упаковано

вместе либо в виде отдельных форм (каждая, содержащая одно из антибактериальных лекарственных средств), либо в виде двух или более форм (в зависимости от общего числа антибактериальных лекарственных средств в комбинации по настоящему изобретению). В одном варианте осуществления каждое антибактериальное лекарственное средство в комбинации по настоящему изобретению составлено по отдельности и/или также упаковано по отдельности, но может иметь отметку о применении в комбинации с одним или несколькими из других антибактериальных лекарственных средств из комбинаций по настоящему изобретению. Антибактериальные лекарственные средства в комбинации (описанной в данном документе) можно вводить совместно, вводить последовательно или вводить по сути одновременно. Следовательно, отдельные лекарственные формы каждого из антибактериальных лекарственных средств можно вводить в виде отдельных форм (например, в виде отдельных таблеток или капсул), описанных в данном документе, или в других вариантах осуществления можно вводить в виде одной формы, содержащей все три активных вещества, или в виде двух форм (одной, содержащей любые два из активных веществ, и другой, содержащей оставшееся активное вещество).

Антибактериальные лекарственные средства из комбинаций по настоящему изобретению могут быть составлены в различных фармацевтических формах для целей введения. Как указано в данном документе, данное составление можно осуществлять в отношении отдельного антибактериального лекарственного средства или комбинации антибактериальных лекарственных средств, которые образуют часть комбинаций по настоящему изобретению. При необходимости композиции могут включать композиции, обычно используемые для системно вводимых лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций соответствующее антибактериальное лекарственное средство (или комбинацию соответствующих антибактериальных лекарственных средств) объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции находились в единичной лекарственной форме, пригодной в частности, для введения перорально или путем парентерального введения. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения может использоваться любая из

общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как виды крахмала, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т. п., в случае порошков, пиллюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального применения, и в таком случае, разумеется, используют твердые фармацевтические носители. Для композиций для парентерального применения носитель обычно будет содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя может содержать и другие ингредиенты, например, для способствования растворимости. Например, можно получать инъекционные растворы, в которых носитель представляет собой физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые, согласно инструкции, необходимо преобразовывать, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме.

В зависимости от режима введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, еще более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу активного(активных) ингредиента(ингредиентов) и от 1 до 99,95% по весу, более предпочтительно от 30 до 99,9% по весу, еще более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, все значения содержания в процентах приведены в пересчете на общий вес композиции.

Любая фармацевтическая композиция, указанная в данном документе (например, фармацевтическая композиция, содержащая одно антибактериальное лекарственное средство или комбинацию антибактериальных лекарственных средств из комбинации по настоящему изобретению) может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные из уровня техники, например, смазывающее средство, стабилизирующее средство, буферное средство, эмульгирующее средство, регулирующее вязкость

средство, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или красящее вещество.

Особенно предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т. п., а также их отдельные множества.

Как указано в данном документе, комбинацию антибактериальных лекарственных средств, описанную в данном документе, можно вводить совместно, вводить последовательно или вводить по сути одновременно (как описано в данном документе). Следовательно, отдельные лекарственные формы каждого из антибактериальных лекарственных средств можно вводить в виде отдельных форм (например, в виде отдельных таблеток или капсул), описанных в данном документе, или в альтернативном варианте осуществления – можно вводить в виде одной формы, содержащей все активные вещества, или – в виде двух или более форм (например, если присутствуют три антибактериальных лекарственных средства, одна, содержащая любые два, и другая, содержащая оставшийся один).

Также предусмотрен способ получения фармацевтического состава, определенного в данном документе, включающий объединение любого одного (или нескольких, например, двух основных активных ингредиентов и необязательно дополнительных антибактериальных веществ, определенных в данном документе) из активных ингредиентов из комбинации по настоящему изобретению с одним (или несколькими) фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

Также предусмотрен способ получения комбинированного продукта, определенного в данном документе, включающий:

- объединение каждого из компонентов (например, в виде отдельных фармацевтических составов) комбинированного продукта и совместное упаковывание (например, в виде набора частей) или указание того, что предполагается применение в комбинации (с другими компонентами); и/или

- объединение каждого из компонентов в препарате на основе фармацевтического состава, содержащего данные компоненты.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

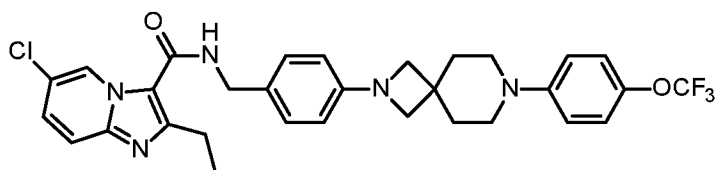
Соединения согласно настоящему изобретению, как правило, можно получать посредством последовательности стадий, каждая из которых может быть известна специалисту в данной области или описана в данном документе.

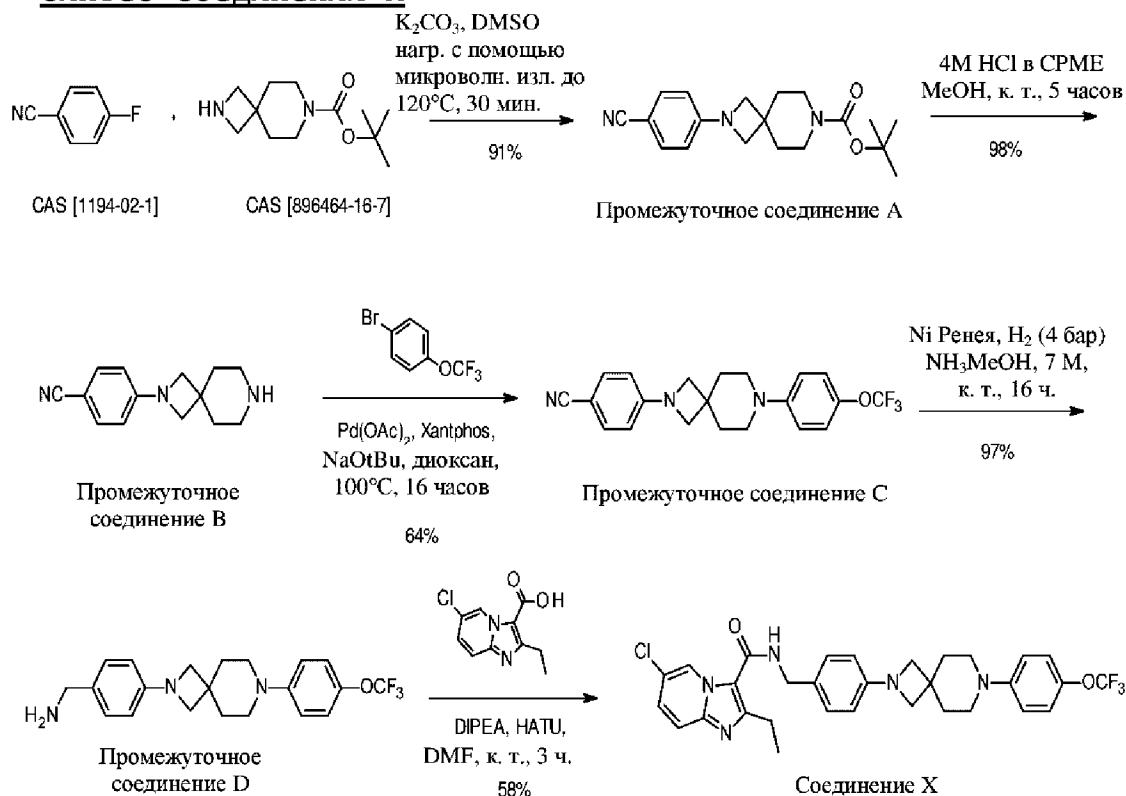
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Q203 можно получать в соответствии со способами, описанными в документах, указанных в данном документе ранее, например, в патентном документе WO 2011/113606 и/или в статьях из журналов *J. Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (12), стр. 5293-5305 или *Nature Medicine*, **19**, 1157-1160 (2013) под авторством Pethe et al "Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis". Например, в WO 2011/113606 для соединения (289) на странице 126 представлены характеристические данные для Q203, а также описаны способы получения на страницах 17-30, в *Nature Medicine* синтез соединения описан в прилагаемых "Online Methods", а также в статье в *J. Medicinal Chemistry* в экспериментальных разделах.

Другие ингибиторы активности цитохрома bc1 могут представлять собой раскрытые (и полученные с применением раскрытых способов) в международных заявках на патент WO 2017/001660 и WO 2017/001661, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Соединение X представляет собой соединение 28, описанное в WO 2017/001660 и полученное в соответствии с описанными в нем процедурами.



Синтез соединения XПолучение промежуточного соединения А

Суспензию трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (CAS [896464-16-7], 2,6 г, 11,49 ммоль), 4-фторбензонитрила (CAS [1194-02-1], 2,78 г, 22,98 ммоль) и карбоната калия (7,94 г, 57,44 ммоль) в DMSO (40 мл) нагревали при 120°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage Initiator 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. [фиксированное время выдерживания]. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой (3х), солевым раствором (3х), высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной LC (диоксид кремния с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, Grace, загрузка жидкой фазой, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли in vacuo с получением 2,9 г промежуточного соединения А в виде белого твердого вещества (77%).

Получение промежуточного соединения В

Добавляли 3 М HCl в CPME (22,1 мл, 88,6 ммоль) к раствору промежуточного соединения А (2,9 г, 8,86 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 5 часов.

Раствор выпаривали, остаток подвергали азеотропной перегонке с MeOH (дважды) с получением 4,22 г неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной LC (SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, Grace, сухая загрузка (диоксид кремния), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃ от 100/0/0 до 90/10/1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 1,25 г промежуточного соединения В в виде белого твердого вещества (62%).

Получение промежуточного соединения С

В реакторе Шленка смесь промежуточного соединения В (1 г, 4,40 ммоль), 4-бромтрифторметоксибензола (CAS [407-14-7], 0,981 мл, 6,60 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,69 г, 17,6 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) дегазировали путем барботирования N₂ в течение 10 мин. перед добавлением ацетата палладия (0,099 г, 0,44 ммоль) и Xantphos (0,255 г, 0,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из Celite®. Осадок промывали с помощью EtOAc и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток солюбилизировали в EtOAc и промывали солевым раствором (2х). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной LC (SiOH с частицами правильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 95:5 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 1,07 г промежуточного соединения С в виде грязно-белого твердого вещества (63%).

Получение промежуточного соединения D

В автоклаве к раствору промежуточного соединения С (3,73 г, 9,63 ммоль) в 7 н. аммиаке в MeOH (70 мл) добавляли никель Ренея (2,45 г, 41,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре при давлении 3 бар H₂ в течение 3 часов. Смесь поглощали с помощью EtOAc и фильтровали через подушку из Celite®, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 3,68 г промежуточного соединения D в виде грязно-белого твердого вещества (87%), применяемого как таковое на следующей стадии.

Получение соединения X

Последовательно добавляли диизопропилэтиламин (1,74 мл, 10,2 ммоль) и HATU (1,94 г, 5,10 ммоль) к раствору 6-хлор-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (CAS [1216142-18-5], 0,8 г, 3,40 ммоль) в DMF (40 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли раствор промежуточного соединения D (1,47 г, 3,74 ммоль) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли EtOAc, солевой раствор, водный раствор NaHCO₃ и воду, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали смесью вода/солевой раствор (соотношение 1:9; 4 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Остаток очищали посредством препаративной LC (SiOH с частицами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc: от 70/30 до 20/80). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 1,50 г в виде бежевого твердого вещества. Данное твердое вещество выпаривали совместно с EtOH (4 раза), растирали в EtOH, отфильтровывали и промывали с помощью EtOH (3 раза) с получением 1,18 г в виде белого твердого вещества. Его высушивали в высоком вакууме при 50°C в течение 5 часов с получением 1,17 г соединения X в виде белого твердого вещества (58%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,06 (d, J=1,3 Гц, 1 H) 8,39 (t, J=5,8 Гц, 1 H) 7,66 (d, J=9,5 Гц, 1 H) 7,45 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1 H) 7,19 (br d, J=8,5 Гц, 2 H) 7,17 (br d, J=8,8 Гц, 2 H) 7,02 (d, J=8 Гц, 2 H) 6,42 (d, J=8,5 Гц, 2 H) 4,41 (d, J=5,8 Гц, 2 H) 3,57 (s, 4H) 3,17-3,19 (m, 4 H) 2,96 (q, J=7,5 Гц, 2 H) 1,79-1,89 (m, 4 H) 1,25 (t, J=7,5 Гц, 3 H).

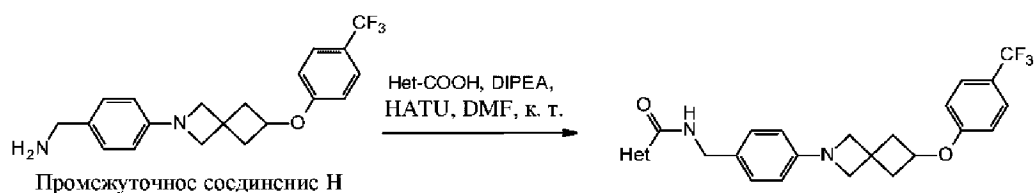
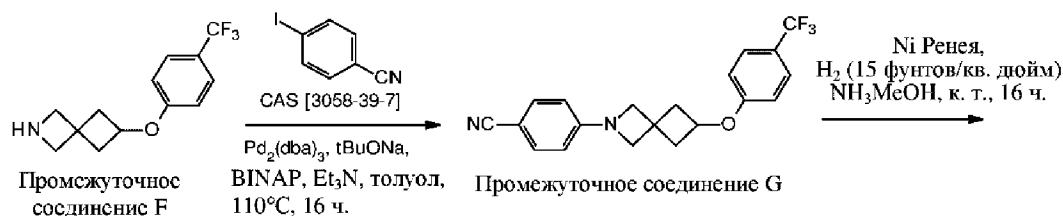
Значение температуры плавления: 182,77°C/-65,98 Дж/г (DSC: от 25°C до 350°C/10°C мин./40 мкл Al).

LC-МС: RT: 3,84, % площади УФ: 98,23, MW: 597,20, BPM1: 598,6, BPM2: 596,4.

Соединение Y

Данное соединение Y получали в соответствии с процедурами, описанными в международной заявке на патент WO 2017/001660 (см. соединение 72).

CAS [1147557-97-8] + CAS [402-45-9] $\xrightarrow[\text{толуол, к. т., 16 год.}]{\text{PPh}_3, \text{DIAD}}$ Промежуточное соединение E $\xrightarrow[\text{к. т., 12 ч.}]{\text{HCOOH}}$



Добавляли DIAD (1,40 г, 6,92 ммоль) в толуоле (10 мл) к раствору трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (CAS [1147557-97-8], 1,2 г, 5,63 ммоль), 4-(трифторметил)фенола (CAS [402-45-9], 1,10 г, 6,75 ммоль) и трифенилфосфина (2,31 г, 8,80 ммоль) в толуоле (40 мл) при 0°C в потоке N₂. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до 3/1). Необходимую фракцию собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения E, 2 г, 99%.

Смесь промежуточного соединения Е (2 г, 5,60 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) перемешивали в течение 12 часов.

Смесь концентрировали с получением промежуточного соединения F, 1,4 г, 97%.

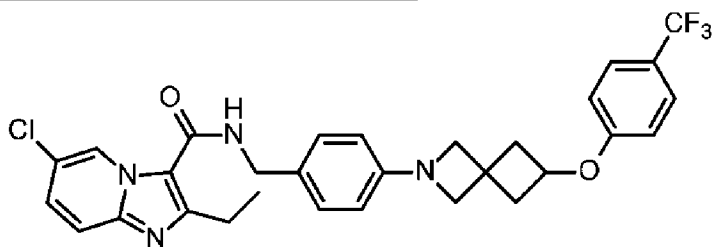
Получение промежуточного соединения G

Раствор промежуточного соединения F (1,4 г, 5,44 ммоль), 4-йодбензонитрила (CAS [3058-39-7], 0,99 г, 5,44 ммоль), BINAP (0,203 г, 0,33 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 г, 0,11 ммоль), трет-бутоксид натрия (1,57 г, 16,33 ммоль) и триэтиламина (0,38 мл) в толуоле (50 мл) перемешивали в течение ночи при 110°C в потоке N_2 . Смесь концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и воде (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 1/5). Необходимые фракции собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения G, 1,8 г, 92%.

Получение промежуточного соединения H

Смесь промежуточного соединения G (0,2 г, 0,56 ммоль) в 7 н. аммиаке в метаноле (20 мл) гидрогенизировали с помощью никеля Ренея (20 мг) в качестве катализатора при 25°C (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 часов. После поглощения H_2 катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения H, 0,2 г, 99%.

Получение соединения Y



Соединение Y

Соответственно, соединение Y получали, начиная с 6-хлор-2-этилимидазо[3,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты CAS [1216142-18-5] и промежуточного соединения H (реакция сочетания с которым может быть осуществлена при стандартных условиях, например в растворе карбоновой кислоты, HATU и диизопропиламина в DMF, можно добавлять промежуточное соединение H, перемешивать в течение 2 часов при комнатной температуре и полученный продукт можно выделять/очищать с применением стандартных способов) с получением 0,035 г, 28%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,38 Гц, 3 H) 7,29 (dd, J=9,48, 1,98 Гц, 1 H) 7,23 (d, J=8,38 Гц, 2 H) 6,86 (d, J=8,82 Гц, 2 H) 6,46 (d, J=8,38 Гц, 2 H) 5,99 (br. s., 1 H) 4,64-4,70 (m, 1 H) 4,58 (d, J=5,29 Гц, 2 H) 3,95 (s, 2H) 3,90 (s, 2 H) 2,94 (q, J=7,50 Гц, 2 H) 2,80 (ddd, J=10,47, 6,95, 2,87 Гц, 2 H) 2,43 (ddd, J=10,25, 6,73, 3,31 Гц, 2 H) 1,38 (t, J=7,50 Гц, 3 H).

Пиразинамид (PZA) представляет собой давно известное лекарственное средство, которое, следовательно, также является широкодоступным.

Фармакологические примеры

Определение MIC для тестируемых соединений в отношении *M. tuberculosis*

ТЕСТ 1

Соответствующие растворы экспериментальных и эталонных соединений получали в 96-луночных планшетах со средой 7H9. Образцы штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv отбирали из культур в фазе логарифмического роста. Их сначала разбавляли до обеспечения оптической плотности, составляющей 0,3 при длине волны 600 нм, и затем разбавляли 1/100 с получением инокулята примерно 5×10^5 колониеобразующих единиц на лунку. Планшеты инкубировали при 37°C в пластиковых контейнерах для предотвращения испарения. Через 7 дней во все лунки добавляли резазурин. Через два дня флуоресценцию измеряли на считывающем устройстве для микропланшетов Gemini EM с длинами волн возбуждения 543 нм и излучения 590 нм и рассчитывали значения MIC₅₀ и/или pIC₅₀ (или подобные им, например, IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀ и т. д.).

ТЕСТ 2

Круглодонные пластиковые стерильные 96-луночные титрационные микропланшеты заполняли 100 мкл бульонной среды Миддлбука 7H9 (1х). Затем в столбец 2 добавляли дополнительно 100 мкл среды. Исходные растворы (200х конечной тестируемой концентрации) соединений добавляли в объеме 2 мкл к серии дублирующих лунок в столбце 2, чтобы обеспечить оценку их эффектов в отношении роста бактерий. Серийные 2-кратные разведения осуществляли непосредственно в титрационных микропланшетах в столбцах 2-11 с использованием многоканальной пипетки. Наконечники пипеток меняли после каждого 3 разведения в целях минимизации ошибки отмеривания пипетками высокогидрофобных

соединений. В каждом титрационном микропланшете содержались необработанные контрольные образцы с инокулятом (столбец 1) и без него (столбец 12). Примерно 10000 КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37RV) на лунку в объеме 100 мкл в бульонной среде Миддлбрука 7H9 (1х) добавляли в ряды А - Н за исключением столбца 12. Тот же объем бульонной среды без инокулята добавляли в столбец 12, ряды А - Н. Культуры инкубировали при 37°C в течение 7 дней в увлажненной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). На 7 день проводили визуальную проверку роста бактерий.

90% минимальную ингибирующую концентрацию (MIC₉₀) определяли как концентрацию, при которой отсутствует видимый рост бактерий.

ТЕСТ 3. Анализы активности по времени гибели

Бактерицидную или бактериостатическую активность соединений можно определить в анализе активности по времени гибели, применяя способ разведения в бульоне. В анализе активности по времени гибели *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37RV) исходная концентрация инокулята *M. tuberculosis* в бульоне Миддлбрука 7H9 (1х) составляла 10⁶ КОЕ/мл. Антибактериальные соединения применяли в концентрации, в 0,1-10 раз превышающей MIC₉₀. Пробирки, в которые не вносили антибактериальное средство, представляли собой контроль роста культуры. Пробирки, содержащие микроорганизм и тестируемые соединения, инкубировали при 37°C. Через 0, 1, 4, 7, 14 и 21 день инкубирования образцы отбирали для определения количества жизнеспособных микроорганизмов посредством серийного разведения (от 10⁻¹ до 10⁻⁶) в среде Миддлбрука 7H9 и посева (100 мкл) на чашки с агаром Миддлбрука 7H11. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 21 дня и определяли число колоний. Можно провести кривые гибели при построении графика log₁₀КОЕ на мл в зависимости от времени. Бактерицидный эффект обычно определяют как снижение показателя КОЕ на мл на 3 log₁₀ по сравнению с необработанным инокулятом. Возможный остаточный эффект лекарственных средств устраняли серийными разведениями и подсчетом колоний при наиболее высоком разведении, используемом для посева на чашки.

ТЕСТ 4 (см. также тест 1 выше; в данном тесте использовали другой штамм *Mycobacterium tuberculosis*)

Соответствующие растворы экспериментальных и эталонных соединений получали в 96-луночных планшетах со средой 7H9. Образцы штамма *Mycobacterium tuberculosis* ЕН 4.0 (361.269)

отбирали из культур в фазе стационарного роста. Их сначала разбавляли до обеспечения оптической плотности, составляющей 0,3 при длине волны 600 нм, и затем разбавляли 1/100 с получением инокулята примерно 5×10^5 колониеобразующих единиц на лунку. Планшеты инкубировали при 37°C в пластиковых контейнерах для предотвращения испарения. Через 7 дней во все лунки добавляли резазурин. Через два дня флуоресценцию измеряли на считывающем устройстве для микропланшетов Gemini EM с длинами волн возбуждения 543 нм и излучения 590 нм и рассчитывали значения MIC₅₀ и/или pIC₅₀ (или подобные, например, IC₅₀, IC₉₀, pIC₉₀ и т. д.). Значения pIC₅₀ могут быть записаны ниже в мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соединения можно подвергать/подвергают исследованию в тестах 1, 2, 3 и/или 4, описанных выше (в разделе "Фармакологические примеры").

Биологический пример. КОМБИНАЦИИ

Протокол

Используемые соединения представляли собой следующие:

- бедаквилин - "BDQ",
- следующие "ингибиторы bc_1 ": - Q203 - соедин. "X" (см. экспериментальный раздел),
- пиразинамид (PZA).

План исследования

Было 14 исследуемых групп по 6 мышей на группу.

Исследуемая группа	Обработка (соединение/доза в мг/кг)	Концентрация состава
1	BDQ, 3 мг/кг	0,3 мг/мл
2	Q203, 20 мг/кг	2,0 мг/мл
3	соед. X, 20 мг/кг	2,0 мг/мл
4	PZA, 150 мг/кг	15 мг/мл
5	BDQ, 3 мг/кг, +PZA, 150 мг/кг	0,3 мг/мл+15 мг/мл
6	Q203, 20 мг/кг, +PZA, 150 мг/кг	2 мг/мл+15 мг/мл
7	соед. X, 20 мг/кг, +PZA, 150 мг/кг	2 мг/мл+15 мг/мл
8	BDQ, 3 мг/кг, +Q203, 20 мг/кг	0,3 мг/мл+2 мг/мл
9	BDQ, 3 мг/кг, +соед. X,	0,3 мг/мл+2 мг/мл

	20 мг/кг	
10	BDQ, 3 мг/кг, +Q203, 20 мг/кг, +PZA, 150 мг/кг	0,3 мг/мл+2 мг/мл+150 мг/мл
11	BDQ, 3 мг/кг, +соед. X, 20 мг/кг, +PZA, 150 мг/кг	0,3 мг/мл+2 мг/мл+150 мг/мл
12	контроль C1 (день 1)	
13	контроль C2 (день 12)	
14	контроль C3 (день 41)	

В целом, как можно видеть из таблицы выше, были приведены следующие дозы соответствующих соединений и концентрации составов:

- бедаквилин (BDQ) - вводили в дозе 3 мг/кг; концентрация состава составляла 0,3 мг/мл,
- "ингибитор bc_1 ", представляющий собой либо Q203, либо соед. X, - каждый вводили в дозе 3 мг/кг; концентрация состава составляла 2 мг/мл,
- пиразинамид (PZA) - вводили в дозе 150 мг/кг; концентрация состава составляла 150 мг/мл.

Способы

Все обработки оценивали в отношении лабораторного штамма H37Rv.

Все составы получали в 20% HP-B-CD и применяли для 5 обработок (одна неделя).

Для каждой недели введения дозы получали новый состав.

Все составы представляли собой растворы и, их хранили при 4°C в ходе исследования.

Стабильность BDQ и Q203 в составе тестировали ранее, для PZA и соед. X стабильность тестировали через одну неделю, и она признана приемлемой для обоих соединений.

Сроки исследования после инфицирования мышей

Контроль 1 с некропсией	День 1
Контроль 2 с некропсией	День 12
Начало обработки (для неконтрольных групп)	День 12
Последняя обработка (для неконтрольных групп)	День 37
Контроль 3 с некропсией	День 41
Группы обработки с некропсией	День 41

Мышей инфицировали штаммом *Mycobacterium tuberculosis*.

Чувствительный к лекарственным средствам штамм H37Rv MTB (исходный раствор 8) оттаивали при температуре окружающей среды и разбавляли 13 раз в PBS для инокулирования мышам. При введении 0,2 мл раствора с данным разбавлением каждая мышь получала 10^6 бактерий.

90 (6 дополнительным) 5-недельным аутбредным самкам мышей Swiss от Charles River внутривенно инокулировали в хвостовую вену 0,2 мл бактериальной суспензии, содержащей $\pm 10^6$ колониеобразующих единиц (КОЕ).

Примечание: поскольку ни одна мышь не умерла в ходе 12-дневной фазы инфицирования, 6 оставшихся мышей применяли в качестве "контроля 3 с некропсией" (в день 41).

Введение дозы (для неконтрольных групп)

Начало введения доз состоялось в день 12.

Все группы взвешивали один раз в неделю и средний вес тела в группе применяли для расчета объема дозы.

Всем мышам перорально вводили дозы 10 мл/кг соответствующего состава, за исключением контрольных групп, которые не обрабатывали.

Все группы обрабатывали один раз в сутки (в рабочие дни) в течение 4 последовательных недель (следовательно, 5 раз в неделю, 20 доз/обработок в целом).

Последние дозы/обработки осуществляли в день 37.

Некропсия

В день 1 после инфицирования 6 контрольных мышей умерщвляли и собирали легкие и селезенку и замораживали при -80°C .

В день 12 после инфицирования 6 контрольных мышей умерщвляли и собирали легкие и селезенку и замораживали при -80°C .

В день 41 всех контрольных и обработанных животных умерщвляли, собирали легкие и селезенку и замораживали при -80°C .

Все селезенки взвешивали и хранили в криофлаконах при -80° в качестве запасного органа.

Все образцы легких собирали в пробирках для гомогенизации.

Оценка инфицирования и обработки

Тяжесть инфицирования и эффективность обработок оценивали путем подсчета показателя колониеобразующих единиц (КОЕ) в легких.

Образцы легких оттаивали и в каждую пробирку добавляли 2,5 мл PBS (+Ca/Mg).

Образцы легких гомогенизировали и получали пять 10-кратных серийных разведений в PBS (+Ca/Mg), 111 мкл гомогената+1 мл PBS.

Из каждого отдельного легкого 200 мкл неразбавленной суспензии и пять серийных 10-кратных разбавлений высевали в планшеты с агаром 7H11 (6-луночные), содержащие смесь антибиотиков и противогрибковых средств для предупреждения загрязнения.

Рассчитывали КОЕ после инкубации при 37°C в течение 3 недель.

Бактерицидный эффект обработки определяли в виде значительного снижения среднего показателя КОЕ в обработанной группе по сравнению с показателем перед обработкой.

Получение среды

Агар 7H11+0,4% древесного угля+антибиотики

* растворяют 8,4 г агара Миддлбрука 7H11 (BD 283810) в 360 мл Aqua dest., содержащей 2,0 мл глицерина (AnalaR NORMAPUR, 24388.295),

* добавляют 0,4% или 1,6 г активированного угля (SIGMA C9157),

* автоклавируют при 121°C в течение 15 мин. и охлаждают до 55°C,

* добавляют 40 мл добавки для обогащения Миддлбрука OADC (BD 211886),

* выдерживают при 55°C,

* добавляют антибиотики:

амфотерицин В: добавляют 4,0 мл исходного раствора с концентрацией 10 мг/мл в воде (конечная концентрация=100 мкг/мл),

полимиксин В: добавляют 0,4 мл исходного раствора с концентрацией 25 мг/мл в воде (конечная концентрация=25 мкг/мл),

карбенициллин: добавляют 0,4 мл исходного раствора с концентрацией 50 мг/мл в воде (конечная концентрация=50 мкг/мл),

триметоприм: добавляют 0,4 мл исходного раствора с концентрацией 20 мг/мл в DMSO (конечная концентрация=20 мкг/мл),

* пипеткой добавляют по 4 мл раствора агара в 6 лунок,

* обеспечивают коагуляцию в течение 45 минут в ламинарном потоке воздуха (с полуоткрытой крышкой),

* хранят при 4°C до готовности для применения (в течение максимум 1 месяца).

Результаты

Исследуемая группа	Обработка (соединение/доза в мг/кг)	Среднее количество log10	Стандартное отклонение
1	BDQ, 3 мг/кг	4,46	0,49
2	Q203, 20 мг/кг	4,55	0,08
3	соед. X, 20 мг/кг	4,75	0,22
4	PZA, 150 мг/кг	3,47	0,45
5	BDQ, 3 мг/кг,+PZA, 150 мг/кг	1,46	0,28
6	Q203, 20 мг/кг,+PZA, 150 мг/кг	1,18	0,19
7	соед. X, 20 мг/кг,+PZA, 150 мг/кг	1,20	0,25
8	BDQ, 3 мг/кг,+Q203, 20 мг/кг	4,29	0,25
9	BDQ, 3 мг/кг,+соед. X, 20 мг/кг	4,24	0,20
10	BDQ, 3 мг/кг,+Q203, 20 мг/кг,+PZA, 150 мг/кг	1,10	0,00
11	BDQ, 3 мг/кг,+соед. X, 20 мг/кг,+PZA, 150 мг/кг	1,10	0,00
12	контроль C1 (день 1)	4,82	0,51
13	контроль C2 (день 12)	5,68	0,34
14	контроль C3 (день 41)	6,00	0,48

Результаты выше можно рассматривать со ссылкой на **фигуру 1**, на которой показано каждое среднее значение КОЕ, выраженное в log10, для каждой из 14 исследуемых групп. На ней также показано "пороговое" значение, составляющее 1,10, которое, по сути, представляет собой значение, при котором значения КОЕ (или инфицирование бактериями) являются настолько низкими, что их нельзя точно измерить, или значения КОЕ находятся ниже выявляемого уровня.

Можно видеть, что по сравнению с контрольными группами:

- введение средств по отдельности (либо бедаквилин отдельно, либо ингибитор bc_1 отдельно, либо пиразинамид отдельно) приводило к средним значениям КОЕ, выраженным в $\log_{10}$, которые все еще были относительно высокими, при этом пиразинамид обладал наилучшими эффектами, обуславливающими падение до среднего значения, выраженного в $\log_{10}$, составляющего 3,47;

- "двойные" комбинации бедаквилина с ингибитором bc_1 приводили к незначительному падению средних значений КОЕ, выраженных в $\log_{10}$ (до 4,29 и 4,24);

- "двойные" комбинации с пиразинамидом обеспечивали неожиданное снижение значений КОЕ, которое является большим, чем просто аддитивный эффект; "двойные" комбинации с пиразинамидом демонстрировали синергетический эффект, как можно сделать вывод из падения средних значений КОЕ, выраженных в $\log_{10}$; в частности, "двойная" комбинация пиразинамида и "ингибитора bc_1 " (либо Q203, либо соед. X) характеризовалась самыми низкими средними значениями, выраженными в $\log_{10}$, из всех тестируемых двойных комбинаций;

- когда наиболее синергетические двойные комбинации (пиразинамид+ингибитор bc_1) дополнительно объединяли с бедаквилином, данные тройные комбинации эффективно устраняли все выявляемые значения КОЕ у мышей с обеспечением пороговых значений 1,10.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, состоящая из следующих активных ингредиентов:

- (i) PZA или его фармацевтически приемлемой соли и
- (ii) ингибитора цитохрома bc_1 или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Комбинация по п. 1, где ингибитор цитохрома bc_1 представляет собой Q203 или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Комбинация по п. 1 или п. 2, дополнительно содержащая дополнительные антибактериальные лекарственные средства.

4. Комбинация по п. 3, где дополнительные антибактериальные лекарственные средства представляют собой противотуберкулезные лекарственные средства, выбранные из:

- средств, которые, как известно, нарушают дыхательную цепь *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе прямых ингибиторов АТФ-синтазы, ингибиторов *ndh2*;

- других антибактериальных средств, которые могут целенаправленно воздействовать на цепь переноса электронов, например, которые целенаправленно воздействуют на цитохром *bd* оксидазу (например, аналоги аурахина D);

- других антимикобактериальных средств, например, рифампицина (=рифампина); изониазида; пиразинамида; амикацина; этионамида; этамбутола; стрептомицина; пара-аминосалициловой кислоты; циклосерина; капреомицина; канамицина; тиацетазона; РА-824; деламанида; хинолонов/фторхинолонов (таких как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин); макролидов (таких как, например, кларитромицин, амоксициллин с клавулановой кислотой); рифамицинов; рифабутина; рифапентина; деланамида и/или претонамида.

5. Комбинация по п. 4, где:

- прямой ингибитор АТФ-синтазы представляет собой бедаквилин; и/или

- ингибитор *ndh2* представляет собой клофазимин.

6. Комбинация по любому из предыдущих пунктов, где суточная доза PZA (или его фармацевтически приемлемой соли) составляет от 15 до 30 мг/кг (не более 2 г).

7. Комбинация по любому из предыдущих пунктов, где суточная доза ингибитора цитохрома bc_1 (или его фармацевтически приемлемой соли) составляет от 1,5 до 15 мг/кг (не более 1 г).

8. Фармацевтический состав, содержащий комбинацию по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или разбавитель.

9. Комбинация по любому из пп. 1-7 для применения в качестве лекарственного препарата.

10. Комбинация по любому из пп. 1-7 для применения в лечении микобактериальной инфекции (в частности вызываемой *Mycobacterium tuberculosis*).

11. Применение комбинации по любому из пп. 1-7 в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения микобактериальной инфекции (в частности вызываемой *Mycobacterium tuberculosis*).

12. Способ лечения пациента, включающий введение эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-7.

13. Комбинация, применение или способ по любому из пп. 10-12, где туберкулез представляет собой латентную форму туберкулеза.

14. Способ получения фармацевтического состава по п. 8, включающий объединение любого одного (или нескольких, например, двух основных активных ингредиентов и необязательно дополнительных антибактериальных веществ, определенных в данном документе) из активных ингредиентов комбинации по настоящему изобретению с одним (или несколькими) фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

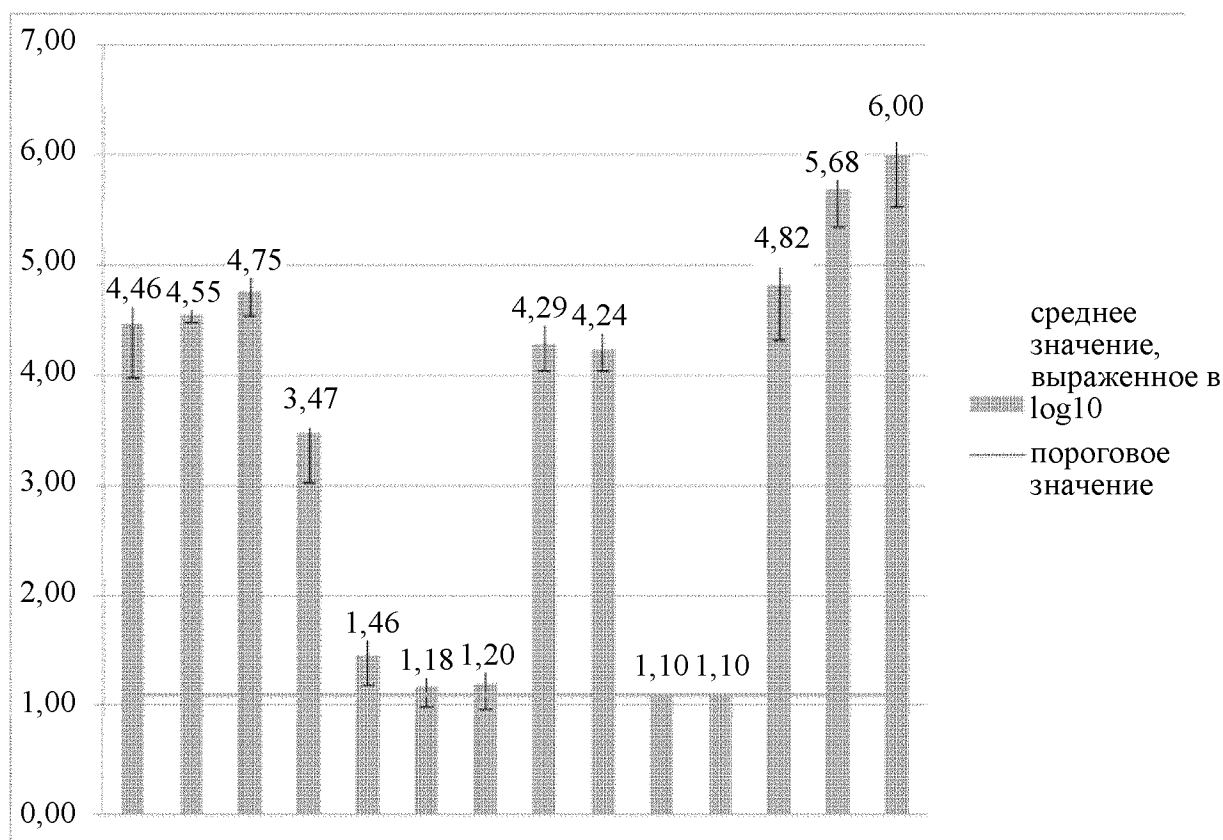
15. Способ получения комбинированного продукта, определенного в данном документе, включающий:

- объединение каждого из компонентов (например, в виде отдельных фармацевтических составов) комбинированного продукта по любому из пп. 1-7 и совместное упаковывание (например, в виде набора частей) или указание того, что предполагается применение в комбинации (с другими компонентами); и/или

- объединение каждого из компонентов комбинированного продукта по любому из пп. 1-7 в препарате на основе фармацевтического состава, содержащего такие компоненты.

16. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-7 в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении бактериальной инфекции.

По доверенности



Фигура 1