

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037121**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.09

(21) Номер заявки
201891922

(22) Дата подачи заявки
2017.02.27

(51) Int. Cl. **A61K 31/675** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ НА ФОНЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

(31) **16157688.9; 16157685.5**

(32) **2016.02.26**

(33) **EP**

(43) **2019.02.28**

(86) **PCT/EP2017/054470**

(87) **WO 2017/144717 2017.08.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЕБИОФАРМ ИНТЕРНЭШНЛ С.А.
(CH)

(72) Изобретатель:
Воньо Грегуар (CH), Кадди Линда (FR),
Виттке Фредерик (CH)

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

(56) **WO-A1-2013190384**
WO-A2-03088897

ARORA S. ET AL.: "Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization", **JOURNAL OF VASCULAR SURGERY, C.V. MOSBY CO., ST. LOUIS, MO, US, vol. 35, no. 3, 1 March 2002 (2002-03-01), pages 501-505, XP027500610, ISSN: 0741-5214, DOI:10.1067/MVA.2002.121126 [retrieved on 2002-03-01] abstract**

(57) Настоящее изобретение предоставляет средства и способы для лечения инфекций на фоне диабетической стопы. В частности, предоставлены лекарственные соединения, которые сочетают высокую терапевтическую активность в отношении бактерий *Staphylococcus Spp.* с высокой степенью проникновения в кость и сосудорасширяющим действием. Эта уникальная комбинация свойств позволяет добиваться высоких локальных концентраций лекарственного средства в области инфекции даже у пациентов с диабетической стопой, у которых обычно наблюдается плохая перфузия крови в области инфекции.

B1

037121

037121

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предоставляет средства и способы лечения бактериальных инфекций, ассоциированных с синдромом диабетической стопы, или других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией.

Уровень техники

Синдром диабетической стопы представляет собой патологию, часто ассоциируемую с изъязвлением и бактериальными инфекциями. Такие бактериальные инфекции идентифицированы в данной заявке далее как инфекции на фоне диабетической стопы. Лечение инфекций на фоне диабетической стопы часто затрудняется ишемией, которая обычно ассоциирована с синдромом диабетической стопы. Следовательно, системное введение антибиотиков будет обеспечивать только низкое содержание антибактериального препарата в плазме крови в области инфекции. Эта проблема, в частности, выражена в случае, когда инфекция вызвана бактериями, резистентными к антибиотикам, такими как метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Ситуация дополнительно усугубляется тем фактом, что у пациентов с сахарным диабетом часто развивается периферическая нейропатия. Такие пациенты могут страдать от инфекций на фоне диабетической стопы при маловыраженном болевом синдроме или при его отсутствии. Инфекция может оставаться нераспознанной или может не приниматься во внимание пациентом. В результате инфекции, которые обычно начинают развиваться в изъязвленных мягких тканях, могут распространяться на подлежащую костную ткань. Может развиваться остеомиелит, который плохо поддается лечению посредством антибиотикотерапии.

Из-за перечисленных выше сложностей инфекции на фоне диабетической стопы являются самой частой причиной ампутаций нижних конечностей. Ампутации часто ассоциированы с повышенным риском заболеваемости и смертности.

Таким образом, имеется неотложная необходимость в улучшенных методах лечения инфекций на фоне диабетической стопы, в частности в случаях развития инфекций, вызванных MRSA, и/или в случаях, когда пациент страдает от выраженной ишемии, и/или в случаях, когда поражается костная ткань.

Таким образом, целью настоящего изобретения является предоставление соединения, которое обеспечивает улучшенное лечение инфекций на фоне диабетической стопы, в частности в случаях развития инфекций, вызванных MRSA, и/или в случаях, когда пациент страдает от выраженной ишемии, и/или в случаях, когда поражается костная ткань.

Другой целью изобретения является предоставление соединения для лечения инфекций на фоне диабетической стопы, в частности остеомиелита на фоне диабетической стопы, которое обеспечивает повышение локальной концентрации антибиотика в области инфекции.

Другой целью изобретения является предоставление соединения для лечения остеомиелита на фоне диабетической стопы, которое обеспечивает улучшенное проникновение в кость.

Другой целью изобретения является предоставление способа лечения инфекций на фоне диабетической стопы, в частности в случаях развития инфекций, вызванных MRSA, и/или в случаях, когда пациент страдает от выраженной ишемии, и/или в случаях, когда поражается костная ткань.

Еще одной целью изобретения является предоставление способа лечения инфекций на фоне диабетической стопы, в частности остеомиелита на фоне диабетической стопы, которое обеспечивает повышение локальной концентрации антибиотика в области инфекции.

Также еще одной целью изобретения является предоставление способа лечения остеомиелита на фоне диабетической стопы, который основывается на применении соединения, которое обеспечивает улучшенное проникновение в кость.

Еще одной целью изобретения является предоставление способа лечения других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией.

Дополнительной целью является предоставление фармацевтических композиций, подходящих для вышеуказанных способов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предоставляет лекарственные средства для применения при лечении инфекций на фоне диабетической стопы и других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, а также способы для лечения таких инфекций. В частности, настоящее изобретение предоставляет такие лекарственные средства, как указано в следующих далее пронумерованных вариантах осуществления.

1. Соединение для применения в способе лечения бактериальных инфекций, ассоциированных с диабетической стопой, или других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, где соединение представляет собой (6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-ил}метилдигидрофосфат, или его фармацевтически приемлемую соль, или метаболит, или фармацевтически приемлемую соль его метаболита.

2. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, где бактериальную инфекцию вызывают виды стафилококка, включая, не ограничиваясь этим, *Staphylococcus aureus*.

3. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где бактериальную инфекцию вызывает метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

4. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, 2 или 3, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мягких тканей и/или костной ткани.

5. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, 2, 3 или 4, где бактериальная инфекция представляет собой остеомиелит.

6. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, 2, 3, 4 или 5, где соединение представляет собой бис-этаноламмонийную соль 6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-ил}метилдигидрофосфата.

7. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, 2, 3, 4, 5 или 6, где соединение вводят в дозе от 5 до 720 мг/сутки, предпочтительно от 40 до 600 мг/сутки, более предпочтительно от 80 до 480 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 16 до 480 мг/сутки.

8. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 7, где соединение вводят внутривенно два раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 160 мг.

9. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 7, где соединение вводят перорально два раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 240 мг.

10. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 7, где соединение вводят внутривенно три раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 240 мг.

11. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 7, где соединение вводят перорально три раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 240 мг.

12. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11, где способ включает хирургическую процедуру для удаления инфицированной и/или некротической ткани перед, одновременно и/или после введения указанного соединения.

13. Соединение для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, где способ включает введение одного или более дополнительных антибиотиков или антибактериальных средств.

14. Фармацевтическая композиция для применения в способе лечения бактериальных инфекций, ассоциированных с диабетической стопой, или других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, где композиция содержит соединение, указанное в вышеуказанном варианте осуществления 1 или 6, и где способ представляет собой способ в соответствии с одним или более вариантов осуществления 1-5 и 7-13.

Подробное описание изобретения

Определения

Термин "терапевтически эффективная доза" используют в контексте настоящего изобретения для описания количества лекарственного средства, которое приводит к полному или частичному уничтожению патогенной бактерии, вызывающей инфекцию на фоне диабетической стопы, или бактериальную инфекцию стопы, ассоциированную с периферической ишемией. Для примера, любое статистически значимое снижение бактериальной нагрузки является показателем терапевтической эффективности в контексте настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемый" используют в контексте настоящего изобретения для отсылки к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа и/или другой проблемы или осложнения, соизмеримо с разумным соотношением пользы и риска.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" используют в контексте настоящего изобретения для описания любых ионных форм (соль присоединения кислоты, соль присоединения основания, цвиттер-ионная/внутренняя соль и т.д.) лекарственного средства, которые являются фармакологически приемлемыми, как определено ранее.

Термин "пациенты с сахарным диабетом" используют в контексте настоящего изобретения для описания пациента, страдающего сахарным диабетом, как описано в статье "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", опубликованной Американской ассоциацией диабетологов (American Diabetes Association) в журнале *Diabetes Care* 2004, 27, S5-S10.

Термин "диабетическая стопа" или "синдром диабетической стопы" используют в контексте настоящего изобретения для описания состояния, которое Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, WHO) определяет как "изъязвление стопы (включая область лодыжек и область дистальнее), ассоциированное с нейропатией и различными степенями ишемии и инфекцией" (цитата взята из Jeffcoate W.J., Macfarlane R.M., Fletcher E.M. "The description and classification of diabetic foot lesions" в *Diabetic Medicine*, 1993;10(7):676-679).

Термин "инфекция на фоне диабетической стопы" используют в данной заявке для описания бактериальной инфекции, ассоциированной с синдромом диабетической стопы.

Термин "остеомиелит на фоне диабетической стопы" используют в данной заявке для описания бак-

териальной инфекции кости (остеомиелит), которая ассоциирована с синдромом диабетической стопы.

Термин "ишемия" описан в статье "Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease" R.L. Hardman et al., опубликованной в журнале *Semin Intervent Radiol* 2014;31:378-388. Термин "выраженная ишемия" может быть, таким образом, понят как ишемия 1, 2 или 3 степени, как определено в табл. 6 указанной статьи "Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease" R.L. Hardman et al., опубликованной в журнале *Semin Intervent Radiol* 2014;31:378-388. Термины "периферическая ишемия" и/или "болезнь периферических сосудов" описывают состояния, характеризующиеся недостаточностью распределения крови по конечностям, которое вызывается сужением или обструкцией просвета периферических артерий. В пораженной конечности, здесь стопе, таким образом, наблюдается ишемия и предпочтительно выраженная ишемия, как определено ранее.

Термин "соединение А" характеризует соединение (6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-ил]метилдигидрофосфат. Другие названия этого соединения представляют собой ((E)-6-[(N-метил-((3-метилбензофуран-2-ил)метил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-ил]метилфосфат и (2E)-2-пропенамид, N-метил-N-[(3-метил-2-бензофуранил)метил]-3-[5,6,7,8-тетрагидро-7-оксо-8-[(фосфоноокси)метил]-1,8-нафтиридин-3-ил]. Его регистрационный номер CAS - 1518800-35-5. Оно представляет собой пролекарство. Его активный метаболит идентифицирован как "Соединение В", (E)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-ил)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)акриламид. Его регистрационный номер CAS - 620175-39-5.

Определения и дополнительная информация, предоставленные в данной заявке, будут использованы для интерпретации формулы изобретения. В случае каких-либо оставшихся неясностей определения и информация, содержащаяся в WO 2013/190384 А, будет использована в качестве вспомогательной и в той мере, в которой она соответствует настоящему изобретению. В качестве дополнительного источника информации следует использовать химический, фармацевтический и медицинский словари и особенно Römpp "Lexikon Chemie", Thieme Verlag 1999; Remington "The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 2012; и "Stedman's Medical Dictionary", Wolters Kluwer, 2006 в качестве дополнительных источников информации, но только в той мере, в которой они соответствуют информации, предоставленной в данной заявке и в WO 2013/190384 А.

Обзор изобретения

Соединение А представляет собой лекарственное соединение, известное своей эффективностью в лечении бактериальных инфекций, в частности тех, которые вызывает *Staphylococcus aureus*. Тем не менее, на основании доступной информации не ожидалось, что Соединение А может обладать эффективностью при лечении инфекций на фоне диабетической стопы, и в частности остеомиелита на фоне диабетической стопы.

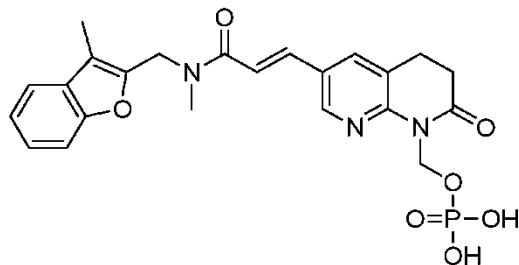
Настоящее изобретение основано на неожиданном открытии, что Соединение В не только демонстрирует антибактериальную терапевтическую эффективность, а дополнительно демонстрирует сосудорасширяющие свойства. В частности, на доклинических моделях Соединение В эффективно ингибирует фермент ФДЭЗ и демонстрирует сосудорасширяющие свойства в той же мере, что и цилостазол, лекарственное средство, применяемое для уменьшения симптома перемежающейся хромоты у людей с болезнью периферических сосудов. Имеется тесная взаимосвязь между ингибированием ФДЭЗ и сосудорасширяющими свойствами, поскольку фосфодиэстеразы (ФДЭ) циклических нуклеотидов представляют собой ферменты, которые регулируют клеточные уровни вторичных мессенджеров, цАМФ и цГМФ, путем контроля скорости их разрушения. ФДЭЗА и ФДЭЗВ представляют собой члены подсемейства ФДЭЗ, которое является одним из 11 родственных семейств генов. Ингибирование этого фермента предотвращает расщепление цАМФ и, таким образом, увеличивает его внутриклеточную концентрацию. Внутриклеточная концентрация цАМФ играет важную роль вторичного мессенджера, такую как регуляция сокращения сердечной мышцы и сокращения гладкой мышечной ткани сосудов (Bender AT, Beavo JA: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol. Rev.* (2006) 58 (3):488-520). Эти свойства позволяют улучшать перфузию крови в пораженной ткани пациентов с диабетической стопой и других пациентов, страдающих от периферической ишемии. Этот второй терапевтический эффект соединения В предоставляет ключ к эффективному лечению антибиотиками инфекций на фоне диабетической стопы, поскольку оно улучшает перфузию крови и, таким образом, повышает локальную концентрацию лекарственного средства в области инфекции. Более того, настоящие изобретатели обнаружили, что соединение В демонстрирует неожиданно хорошее проникновение в кость по сравнению с ванкомицином на модели кролика. Проникновение в кость оказалось чрезвычайно высоким в инфицированной кости. Соединение В, таким образом, является в особенности эффективным для лечения остеомиелита, ассоциированного с диабетической стопой. На основании этих неожиданных результатов завершено настоящее изобретение.

Другими словами, настоящее изобретение предоставляет соединение и фармацевтическую композицию для применения в лечении бактериальных инфекций, ассоциированных с диабетической стопой, или других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, где соединение определено таким образом, как описано в данной заявке. Настоящее изобретение также предоставля-

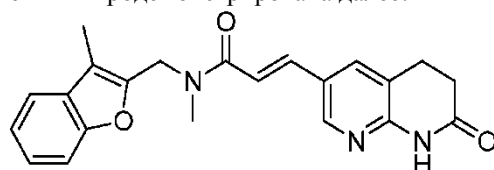
ет способ лечения бактериальных инфекций, ассоциированных с диабетической стопой, или других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данной заявке, или фармацевтической композиции, как описано в данной заявке.

Лекарственное средство

Соединение А и его синтез описаны в WO 2013/190384 А. Структура соединения А в форме кислоты продемонстрирована далее:



Соединение А действует как пролекарство соединения В, соединение описано в примере 99 WO 03/088897 А. Структура соединения В продемонстрирована далее:



Соединение В действует как ингибитор FabI, который является бактериальной мишенью, участвующей в синтезе бактериальных жирных кислот. Соединение В является более сложным для изготовления в форме приемлемых парентеральных составов с удовлетворительной растворимостью, стабильностью и биодоступностью. Таким образом, в настоящее время разрабатывается антибактериальное средство на основании пролекарства соединения А, которое обладает преимуществами двойных составов для перорального и парентерального введения.

Настоящее изобретение касается применения соединения А и его фармацевтически приемлемой соли. Тем не менее, в контексте настоящего изобретения также возможно использовать активный метаболит соединения В и его фармацевтически приемлемые соли, пока предоставляются подходящие пути введения лекарственного средства. В такой мере, если контекст не подразумевает иное, ссылки на соединение А в настоящем тексте следует понимать как включающие также активный метаболит соединения В.

Соединение А также можно использовать в форме его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли раскрыты в пунктах формулы изобретения 1 и 6-17 WO 2013/190384 А. Особенный интерес представляет бис-этаноламмонийная соль. Тем не менее, можно использовать дополнительные фармацевтически приемлемые соли. Такие дополнительные фармацевтически приемлемые соли раскрыты, для примера, у S.M. Berge, L.M. Bighley, and D.C. Monkhouse, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 66 (1), 1-19 (1977); P.H. Stahl and C.G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich, Wiley-VCH, 2008 и у A.K. Bansal et al., Pharmaceutical Technology, 3(32), 2008.

Дополнительно можно использовать комбинации соединения А с одним или более других лекарственных средств, и в частности с антибиотиками. Подходящие дополнительные лекарственные средства перечислены в абзацах [00131]-[00140] и пунктах формулы изобретения 32-34 в WO 2013/190384 А. Конкретные дополнительные лекарственные средства, включая те, которые упомянуты в WO 2013/190384 А, перечислены далее.

Возможные дополнительные лекарственные средства включают другие ингибиторы FabI, другие антибиотики или антибактериальные средства, как описано далее.

Неограничивающие примеры антибиотиков, которые можно использовать в качестве дополнительных лекарственных средств, включают цефалоспорины, хинолоны и фторхинолоны, пенициллины, пенициллины и ингибиторы бета-лактамазы, карбапенемы, монобактамы, макролиды и линкозамиды, гликопептиды, липопептиды, липогликопептиды, рифамицины, оксазолидиноны, тетрациклины, аминогликозиды, стрептограммины, сульфаниламиды и другие. Каждое семейство включает много членов.

Цефалоспорины можно дополнительно распределить на группы по поколениям. Подходящие неограничивающие примеры цефалоспоринов по поколениям включают следующие. Примеры цефалоспоринов соединения первого поколения включают цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефалотин, цефепим и цефтрадин. Соединения второго поколения включают цефаклор, цефамандол, цефоницид, цефотетан, цефокситин, цефпрозил, цефметазол, цефутоксим, цефутоксим аксетил и лоракарбеф. Третье поколение включает цефдинир, цефтибутен, цефдиторен, цефетамет, цефбодоксим, цефпрозил, цефутоксим (аксетил), цефутоксим (натрий), цефоперазон, цефиксим, цефотаксим, цефподоксима проксетил, цефта-

зидим, цефтизоксим, цефкапен, цефдалоксим, цефменоксим, цефпирамид и цефтриаксон. Соединения четвертого поколения включают цефепим. Соединения пятого поколения включают цефтаролин фосамил, цефтолозан и цефтобипрол.

Неограничивающие примеры подходящих хинолонов и фторхинолонов включают циноксацин, ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, безифлоксацин, финафлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовую кислоту, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, оксолиновую кислоту, гемифлоксацин, перфлоксацин и немоноксацин и новобиоцин.

Неограничивающие примеры подходящих пенициллинов включают амоксициллин, ампициллин, бекампициллин, карбенициллин инданил, мезлоциллин, пиперациллин и тикарциллин.

Неограничивающие примеры подходящих пенициллинов и ингибиторов бета-лактамаз включают амоксициллин-клавулановую кислоту, ампициллин-сульбактам, бензилпенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, метициллин, оксациллин, пенициллин G (бензатин, калий, прокаин), пенициллин V, пиперациллин+тазобактам, тикарциллин+клавулановую кислоту и нафциллин.

Неограничивающие примеры подходящих карбапенемов включают дорипенем, эртапенем, имипенем-циластатин и меропенем.

Неограничивающий пример подходящего монобактама включает азтреонам. Неограничивающие примеры подходящих макролидов и линкозамидов включают азитромицин, клэритромицин, клиндомицин, диритромицин, эритромицин, линкомицин, флуритромицин, джозамицин, мидекамицин, миокамицин, олеандомицин, рокитамицин, рокситромицин, спирамицин, тилозин, кетолиды, пирлимицин и тролеандомицин. Неограничивающие примеры подходящих гликопептидов включают тейкоплагин, далбаванцин, рамоплагин, ванкомицин, оритаванцин и телаванцин. Неограничивающие примеры подходящих рифампицинов включают рифабутин, рифампин и рифапентин. Неограничивающий пример подходящих оксазолидинонов включает линезолид, эпerezолид, позизолид, радезолид, ранбезолид, сутезолид, тедизолид. Неограничивающие примеры подходящих тетрациклинов включают демеклоциклин, доксициклин, метациклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин, кломокиклин, лимециклин, меклоциклин, пенимепициллин, ролитетрациклин, тигециклин и хлортетрациклин.

Неограничивающие примеры подходящих аминогликозидов включают амикацин, арбакцин, гентамицин, канамицин, сизомицин, арбекацин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин, беканамицин, рибостамицин, спектиномицин, гиромидин В, дигидрострептомицин, вердамицин, астромицин и паромомицин. Неограничивающий пример подходящих стрептограмминов включает хинупристин+дальфопристин, пристиномицин и виргиниамицин. Неограничивающие примеры подходящих сульфаниламидов включают мафенид, сульфадиазин серебра, сульфациетамид, сульфадиазин, сульфаметоксазол, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм-сульфаметоксазол, сульфаметизол, сульфазодимидин, сульфаметизол, сульфадимидин, сульфациридин, сульфазуразол, сульфаниламин, сульфатиазол, сульфатиомочевину, сульфамоксол, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфален, сульфаметомидин, сульфаметоксидиазин, сульфаметроксипирадазин, сульфапирин, сульфамеразин, сульфафеназол, сульфамазон.

Неограничивающие примеры подходящих прочих антибиотиков включают бацитрацин, хлорамфеникол, азидамфеникол, тиамфеникол, флорфеникол, ретапамулин, тиамулин, валнемулин, фузидиевую кислоту, колистиметат, фосфомицин, изониазид, метенамин, метронидазол, тинидазол, омидазол, мупироцин, нитрофурантоин, нитрофуразон, нифуртоинол, новобиоцин, полимиксин В, спектиномицин, тобрамицин, тигециклин, триметоприм, бродимоприм, титроксоприм, колистин, полимиксин В, даптомицин, грамицидин, изониазид, теиксобактин, циклосерин, капреомицин, пипразинамид, парааминосалициловую кислоту и эритромицин этилсукцинат+сульфизоксазол.

Если принято решение использовать комбинацию лекарственных средств, последующие показания, касающиеся формы введения дозы и т.д., следует подходящим образом адаптировать, принимая во внимание характеристики дополнительного лекарственного средства. Одно или более дополнительных лекарственных средств, упомянутых ранее, можно вводить перед, одновременно и/или после введения соединения А, или фармацевтически приемлемой соли, или метаболита (например, соединение В), или фармацевтически приемлемой соли его метаболита.

Лекарственная форма, способ применения и дозы

Соединение А можно изготавливать и вводить, как описано в абзацах в WO 2013/190384 А. Предпочтительные составы представляют собой составы, подходящие для внутривенного введения, и составы, подходящие для перорального приема. В частности, подходящими являются следующие типы составов: таблетки, капсулы, жидкие растворы и суспензии для перорального приема. Для парентерального введения можно изготавливать стерильные растворы и суспензии для инъекций с использованием стандартных эксципиентов. Конкретные типы составов, представляющие интерес, помимо тех, которые описаны в WO 2013/190384 А, перечислены далее.

Фармацевтические композиции настоящего раскрытия можно вводить различными способами в зависимости от предполагаемого использования, как хорошо известно в данной области техники. Например, если композиции раскрытия следует вводить перорально, их можно изготавливать в виде таблеток,

капсул, гранул, порошков или сиропов. В качестве альтернативы, составы, раскрытые в данной заявке, можно водить парентерально в качестве инъекций (внутривенных, внутримышечных или подкожных) и составов для капельного введения. Эти составы можно изготавливать при помощи стандартных способов и при желании композиции можно смешивать с любым стандартным вспомогательным веществом, таким как эксципиент, связующее средство, разрыхлитель, смазывающее средство, корригент, растворитель, средство для суспендирования, эмульгирующее средство или покрывающее средство. Раскрытые эксципиенты могут выполнять более одной функции. Например, филлеры или связующие средства также могут быть разрыхлителями, скользящими средствами, антиадгезивными средствами, смазывающими средствами, подсластителями и т.п.

В составах раскрытия в изготовленных средствах могут присутствовать смачивающие средства, эмульгаторы и смазывающие средства, такие как лаурилсульфатнатрия и стеарат магния, а также красящие средства, средства, способствующие высвобождению, покрывающие средства, подсластители, ароматизирующие средства или отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Композиции этого изобретения могут быть подходящими для перорального, назального (например, путем ингаляции при помощи сухого порошкообразного состава или небулизированного состава), топического (включая буккальное и сублингвальное), пульмонального (включая аэрозольное введение), аэрозольного и/или парентерального (например, путем инъекции, например, внутривенной или подкожной инъекции) введения. Составы могут удобным образом присутствовать в виде единичной лекарственной формы и могут быть изготовлены при помощи любых способов, известных в области фармации. Количество композиции, которую можно комбинировать с материалом носителя для получения однократной дозы, варьируется в зависимости от субъекта, который получает лечение, и конкретного режима введения.

Способы приготовления этих составов включают стадию объединения композиций раскрытия с носителем и необязательно с одним или более добавочных ингредиентов. В целом составы изготавливают путем равномерного и тщательного объединения средств с жидкими носителями, или мелкодисперсными твердыми носителями, или и с теми и другими, с последующим формированием продукта при необходимости.

Составы, подходящие для перорального приема, могут находиться в форме капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), порошков, гранул, или в форме раствора, или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии типа "масло в воде" или "вода в масле", или в форме эликсира, или сиропа, или в форме лепешек (с использованием инертной основы, такой как желатин, или глицерин, или сахароза, или аравийская камедь), каждая из которых содержит определенное предварительно количество композиции этого изобретения в качестве действующего вещества. Композиции раскрытия также можно вводить в форме шарика, лекарственной каши или пасты.

В твердых лекарственных формах для перорального приема (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и им подобные) композицию этого изобретения смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия, или дикальцийфосфат, и/или любыми из следующих веществ:

- (1) филлеры или разбавители, такие как крахмалы, декстроза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота;
- (2) связующие средства, такие как, например, целлюлозы (например, микрокристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и карбоксиметилцеллюлоза), альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь;
- (3) увлажнители, такие как глицерин;
- (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия;
- (5) средства, замедляющие схватывание для раствора, такие как парафин;
- (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония;
- (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат;
- (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина;
- (9) смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси;
- (10) красители.

В случае капсул, таблеток и пилюль композиции также могут включать буферное средство. Твердые композиции сходного типа также можно использовать в качестве филлеров в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и им подобные. Раскрытые эксципиенты могут выполнять более одной функции. Например, филлеры и связующие средства также могут быть разрыхлителями, скользящими средствами, антиадгезивными средствами, смазывающими средствами, подсластителями и т.п.

Составы и композиции могут включать тонкоизмельченные кристаллы раскрытых соединений. Тонкое измельчение можно проводить только для кристаллов соединения или для смеси кристаллов и части или целых фармацевтических эксципиентов или носителей. Средний размер частиц тонкоизмель-

ченных кристаллов раскрытого соединения может составлять, например, от приблизительно 5 до приблизительно 200 мкм или от приблизительно 10 до приблизительно 110 мкм.

Таблетку можно приготовить путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить с использованием связующего средства (например, желатина, микрокристаллической целлюлозы или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего средства, инертного растворителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки можно изготавливать путем формования в подходящем аппарате смеси композиции этого изобретения, смачиваемой инертным жидким разбавителем. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно необязательно получить или приготовить с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимая оболочка и другие оболочки, хорошо известные в области фармации и производства.

Следует понимать, что раскрытая композиция может включать лиофилизированные соединения, раскрытые в данной заявке. Например, здесь раскрыты композиции, которые содержат соединения кристаллических и/или аморфных порошкообразных форм.

Жидкие лекарственные формы для перорального приема включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к композиции этого изобретения жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, часто используемые в области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло ростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

Суспензии в дополнение к композиции этого изобретения могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Лекарственные формы для трансдермального введения композиции этого изобретения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы и пластыри. Активный компонент можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к композиции этого изобретения эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в дополнение к композиции этого изобретения эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорофторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Композиции и соединения раскрытия можно альтернативно вводить посредством аэрозоля. Это осуществляется путем приготовления водного аэрозоля, липосомального состава или твердых частиц, содержащих соединение. Можно использовать неводные (например, фторкарбонный пропеллент) суспензии. Можно использовать ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют воздействие сил сдвига на средство, что может приводить к деградации соединений, содержащихся в композициях этого изобретения.

Как правило, водный аэрозоль изготавливают путем приготовления водного раствора или суспензии композиции этого изобретения вместе со стандартными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретной композиции этого изобретения, но обычно включают неионные поверхностно-активные вещества (Tweens, плуроники или полиэтиленгликоль), безопасные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли в целом изготавливают из изотонических растворов.

Следует отметить, что эксципиенты, приведенные в качестве примеров, могут выполнять более одной функции. Например, филлеры или связующие средства также могут быть разрыхлителями, скользящими средствами, антиадгезивными средствами, смазывающими средствами, подсластителями и т.п.

Фармацевтические композиции этого раскрытия, подходящие для парентерального введения, включают композицию этого изобретения в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые можно разводить в стерильные растворы для инъекций или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики, растворенные вещества, которые приводят к составу, изотоничный крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие средства. Например, в данной заяв-

ке предоставлена водная композиция, которая содержит раскрытое соединение и может дополнительно содержать, например, декстрозу (например, от приблизительно 1 до приблизительно 10 % по весу декстрозы или приблизительно 5% по весу декстрозы в воде (D5W)).

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях настоящего раскрытия, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и сложные органические эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Правильная текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Следует понимать, что предполагаемые составы, такие как составы для перорального приема (например, пилюля или таблетка), можно изготавливать в форме составов с контролируемым высвобождением, например, состава с немедленным высвобождением, состава с отсроченным высвобождением или в форме их комбинаций.

В определенных вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно изготавливать в форме таблетки, пилюли, капсулы и другого подходящего проглатываемого состава (обобщенно далее "таблетка"). В определенных вариантах осуществления терапевтическая доза может быть предоставлена в 10 таблетках или меньше. В другом примере терапевтическая доза предоставлена в 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5 или 3 таблетках.

В определенном варианте осуществления раскрытое соединение изготавливают для перорального приема в форме таблетки, капсулы, или водного раствора или суспензии. В другом варианте осуществления таблетированной формы таблетки изготавливают таким образом, чтобы конечное количество антибактериального средства (или антибактериальных средств) при одновременном поглощении (например, в течение периода времени) после введения обеспечивало дозу, соответствующую, по меньшей мере, средней эффективной дозе (ED_{50}), например дозе, при которой по меньшей мере у 50% людей будет наблюдаться квантовый эффект ингибирования роста бактериальных клеток или эффект защиты (например, статистически значимое снижение при инфекции). В дополнительном варианте осуществления таблетки могут быть изготовлены таким образом, чтобы общее количество антибактериального средства (или антибактериальных средств), предоставленных при введении, обеспечивало, по меньшей мере, дозу ED_{50} для пациента (человека или млекопитающего, не являющегося человеком). В других вариантах осуществления предоставлено количество антибактериального средства (или антибактериальных средств), принятого в период времени 24 ч, обеспечит схему приема, обеспечивающую в среднем среднее содержание антибактериального(ых) средства (средств) в плазме крови, соответствующее, по меньшей мере, концентрации ED_{50} , (концентрации для обеспечения 50% максимального эффекта, например, в виде ингибирования роста бактериальной клетки). В других вариантах осуществления предоставлена концентрация, превышающая ED_{50} менее чем в 100 раз, 10 раз или 5 раз. В другом варианте осуществления однократная доза предоставляет приблизительно от 0,25 до 1250 мг соединения(ий).

Сходным образом соединения, раскрытые в данной заявке, могут быть изготовлены для парентерального введения, например для подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции, например антибактериальное средство может быть предоставлено в стерильном растворе или суспензии (обобщенно далее "раствор для инъекции"). Раствор для инъекции можно в некоторых вариантах осуществления изготавливать таким образом, чтобы количество антибактериального средства (или антибактериальных средств), предоставляемого в виде, например, болюсной инъекции, или дозы, вводимой внутривенно, обеспечивало дозу, соответствующую, по меньшей мере, средней эффективной дозе, или превышающую ED_{50} менее чем в 100 раз, 10 раз или 5 раз. Раствор для инъекции можно изготавливать таким образом, чтобы общее количество предоставляемого антибактериального средства (или антибактериальных средств) обеспечивало дозу ED_{50} для пациента, или дозу, превышающую ED_{50} менее чем в 100 раз, 10 раз или 5 раз. В других вариантах осуществления количество предоставляемого антибактериального средства (или антибактериальных средств) при введении, которое следует вводить по меньшей мере два раза в период времени 24 ч, обеспечит схему приема, обеспечивающую в среднем среднее содержание антибактериального(ых) средства (средств) в плазме крови, соответствующее по меньшей мере концентрации ED_{50} , или других вариантах осуществления инъекция однократной дозы предоставляет приблизительно от 0,25 до 1250 мг, или от приблизительно 0,25 до приблизительно 2500 мг антибактериального средства.

Доза соединения А не является конкретно ограниченной и может быть подходящим образом выбрана лечащим врачом в зависимости от состояния пациента. Соединение А можно вводить в дозе от 5 до 720 мг/сутки, предпочтительно от 40 до 600 мг/сутки, более предпочтительно от 80 до 480 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 16 до 480 мг/сутки. Предпочтительные дозы, кроме того, представляют от 80 до 480 мг/сутки или от 80 до 320 мг/сутки, более предпочтительно от 160 до 320 мг/сутки или от 100 до 300 мг/сутки, наиболее предпочтительно от приблизительно 200 до 240 мг/сутки для внутривенного введения и от 80 до 720 мг/сутки или от 80 до 480 мг/сутки, более предпочтительно от 240 до 480 мг/сутки или от 100 до 450 мг/сутки, наиболее предпочтительно от приблизительно 280 до 320 мг/сутки для перорального приема. Эти дозы можно вводить посредством длительной инфузии, введения один раз в сутки или

множественных доз два раза в сутки, 3 раза в сутки, 4 раза в сутки и т.д. Это означает, что предпочтительная схема лечения представляет собой введение от 40 мг два раза в сутки до 160 мг два раза в сутки или три раза в сутки путем внутривенного введения и введение от 40 мг два раза в сутки до 240 мг два раза в сутки или три раза в сутки для перорального приема. В другом варианте осуществления дозы можно вводить с большими интервалами времени, такими как через день или один раз в неделю. Возможные интервалы времени включают, в частности, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней и 14 дней. Такие более продолжительные интервалы времени могут, например, быть подходящими для внутривенного введения наносуспензий. Показания для приема дозы, предоставленные в данной заявке, относятся к форме свободной кислоты соединения А. Если используют соединение В или солевые формы соединения А или соединения В, дозы должны быть адаптированы путем умножения указанных ранее показаний к применению дозы на соотношение молекулярной массы выбранного соединения к молекулярной массе соединения А.

Продолжительность введения соединения А не является конкретно ограниченной. Во многих случаях является благоприятным продолжение введения соединения А в течение периода от 2 до 16 недель или от 2 до 13 недель, более предпочтительно от 4 до 14 недель, от 4 до 10 недель, наиболее предпочтительно от 6 до 12 недель.

Настоящее изобретение, таким образом, относится, помимо прочего, к способу лечения бактериальных инфекций, ассоциированных с диабетической стопой, или других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, у пациента при необходимости в таком лечении, где способ включает введение этому пациенту терапевтически эффективного количества, например, как определено в предшествующих абзацах этого раздела, (6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-ил}метилдигидрофосфата, или его фармацевтически приемлемой соли, или метаболита, или фармацевтически приемлемой соли его метаболита. Способ может дополнительно включать хирургическую процедуру для удаления инфицированной и/или некротической ткани перед, одновременно с и/или после введения этого соединения.

Пациенты

Пациенты, которые требуют лечения, представляют собой пациентов с периферической ишемией, страдающих от инфекции стопы, и в частности пациентов с сахарным диабетом, страдающих от инфекции на фоне диабетической стопы или других бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, и в частности пациентов, страдающих от инфекции на фоне диабетической стопы, с остеомиелитом на фоне диабетической стопы или без него.

Инфекция может быть вызвана одним штаммом патогенных бактерий, но также может быть вызвана множеством таких бактериальных штаммов. В частности, настоящее изобретение относится к средствам и способам лечения пациентов, страдающих от инфекций стопы, таких как инфекции на фоне диабетической стопы, которые вызываются одними или более следующими бактериями.

Виды стафилококков

Виды стафилококков, резистентные к антибиотикам, которые часто используют для лечения инфекций, вызываемых грам-положительными бактериями, включая, не ограничиваясь этим, β-лактамы, такие как пенициллины (например, оксациллин, ампициллин) и цефалоспорины (например, цефазолин, цефтаролин), ванкомицин, линезолид, клиндамицин, рифампицин, даптомицин, фторхинолоны, такие как левофлоксацин и ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфомицин, фузидовая кислота, тигециклин и тетрациклины, такие как доксициклин.

Staphylococcus aureus

Негоспитальный штамм *Staphylococcus aureus*.

Госпитальный штамм *Staphylococcus aureus*.

Метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*.

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Штаммы *Staphylococcus aureus*, резистентные к антибиотикам, которые часто используют для лечения инфекций, вызываемых грам-положительными бактериями, включая, не ограничиваясь этим, β-лактамы, такие как пенициллины (например, оксациллин, ампициллин) и цефалоспорины (например, цефазолин, цефтаролин), ванкомицин, линезолид, клиндамицин, рифампицин, даптомицин, фторхинолоны, такие как левофлоксацин и ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфомицин, фузидовая кислота, тигециклин и тетрациклины, такие как доксициклин.

Штаммы *Staphylococcus aureus* с множественной лекарственной резистентностью.

Коагулазонегативные стафилококки

Коагулазонегативные штаммы стафилококков, резистентные к антибиотикам, которые часто используют для лечения инфекций, вызываемых грам-положительными бактериями, включая, не ограничиваясь этим, β-лактамы, такие как пенициллины (например, оксациллин, ампициллин) и цефалоспорины (например, цефазолин, цефтаролин), ванкомицин, линезолид, клиндамицин, рифампицин, даптомицин, фторхинолоны, такие как левофлоксацин и ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фос-

фомицин, фузидовая кислота, тигециклин и тетрациклины, такие как доксициклин.

Staphylococcus epidermidis

Метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis*.

Метициллин-чувствительный *Staphylococcus epidermidis*.

Штаммы *Staphylococcus epidermidis*, резистентные к антибиотикам, которые часто используют для лечения инфекций, вызываемых грам-положительными бактериями, включая, не ограничиваясь этим, β -лактамы, такие как пенициллины (например, оксациллин, ампициллин) и цефалоспорины (например, цефазолин, цефтаролин), ванкомицин, линезолид, клиндамицин, рифампицин, даптомицин, фторхинолоны, такие как левофлоксацин и цiproфлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфомицин, фузидовая кислота, тигециклин и тетрациклины, такие как доксициклин.

Штаммы *Staphylococcus epidermidis* с множественной лекарственной резистентностью.

Staphylococcus haemolyticus.

Staphylococcus lugdunensis.

Staphylococcus simulans.

Staphylococcus hominis.

Соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения являются, в частности, подходящими для лечения пациентов, страдающих от остеомиелита стопы, такого как остеомиелита на фоне диабетической стопы, который ассоциирован с выраженной ишемией в тканях стопы, таких как ткани диабетической стопы. Сосудорасширяющие свойства соединения настоящего изобретения являются, в частности, благоприятными для этих пациентов. В этой связи термин "выраженная ишемия" относится к степени перфузии крови в инфицированной костной ткани, составляющей 50% или менее, предпочтительно 30% или менее степени перфузии крови в мягких и/или костной ткани в непораженных частях тела того же пациента (например, рук пациента). В качестве альтернативы "выраженную ишемию" также можно понимать как ишемию 1, 2 или 3 степени, как определено в табл. 6 статьи "Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease" R.L.Hardman et al., опубликованной в журнале *Semin Intervent Radiol* 2014;31:378-388.

В одном варианте осуществления лечение проводят пациентам, которые не планируют заводить детей и не находятся в этом процессе.

Предпочтительный вариант осуществления

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используют соединение А или его фармацевтически приемлемые соли при лечении остеомиелита на фоне диабетической стопы. Особенно предпочтительным аспектом этого предпочтительного варианта осуществления является использование бис-этаноламмонийной соли соединения А. Также особенно предпочтительным аспектом этого предпочтительного варианта осуществления является лечение остеомиелита на фоне диабетической стопы, вызываемого инфекцией *Staphylococcus aureus*. Также является особенно предпочтительным аспектом этого предпочтительного варианта осуществления лечение остеомиелита на фоне диабетической стопы, ассоциированного с выраженной ишемией. Еще одним особенно предпочтительным вариантом осуществления является введение соединения А в диапазоне дозы от 40 мг два раза в сутки до 160 мг два раза в сутки или три раза в сутки в случае внутривенного введения или от 40 мг два раза в сутки до 240 мг два раза в сутки или три раза в сутки в случае перорального приема. Еще более предпочтительные варианты осуществления характеризуются одновременным выполнением двух или более этих в частности предпочтительных аспектов.

Примеры

Пример 1. Анализ ингибирования ФДЭЗ.

Введение. Фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (ФДЭ) представляют собой ферменты, которые регулируют клеточные уровни вторичных мессенджеров, цАМФ и цГМФ, посредством контроля скорости их деградации. ФДЭ3А и ФДЭ3В являются членами семейства ФДЭЗ. Ингибирование ФДЭЗ предотвращает распад цАМФ и, таким образом, повышает его внутриклеточную концентрацию.

Внутриклеточная концентрация цАМФ играет важную роль вторичного мессенджера, такую как регуляция сокращения сердечной мышцы и сокращения гладкой мышечной ткани сосудов (1. Bender AT, Beavo JA: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol. Rev.* (2006) 58 (3): 488-520.)

Материалы/методы. Ингибирующую активность соединения В оценивают по сравнению с ФДЭ3А и ФДЭ3В человека и сравнивают с цилостазолом (ингибитором ФДЭЗ) в ферментном анализе фосфодиэстеразы с использованием анализа изменения подвижности Caliper (2. Card A1, Caldwell C, Min H et al.: High-throughput biochemical kinase selectivity assays: panel development and screening applications. *J Biomol Screen.* (2009); 14(1):31-42.). Этот метод основан на изменении заряда и электрофорезном отделении продукта от флуоресцентно меченного субстрата iFL-cAMP. Анализы проводят в 384-луночном планшете объемом 26 мкл. Субстрат iFL-cAMP инкубируют вне планшета в рабочем буфере (100 ммоль ГЭПЭС (pH 7,5), 5 ммоль $MgCl_2$ и 0,002% Brij35) в присутствии активных ферментов (ФДЭ3А и ФДЭ3В) и изучаемых соединений в различных концентрациях. После инкубационного периода определяют продукты реакции и оставшийся субстрат. Определение проводят при помощи прибора EZ reader II. Концентрацию

соединения, индуцирующую 50% ответа (IC_{50}), определяют по каждой отдельной кривой зависимости эффекта от концентрации с использованием переменного угла наклона при помощи Prism software (Graph Pad, San Diego, CA, USA).

Результаты. Ингибитор ФДЭЗ цилостазол ингибирует ферментную активность обоих изоформ и оказывается в незначительной степени более активным по отношению к ФДЭ3А по сравнению с ФДЭ3В с соответствующими абсолютными величинами IC_{50} 0,416 мкмоль и 0,912 мкмоль. Соединение В также оказывается способным ингибировать ферментную активность как ФДЭ3А, так и ФДЭ3В с соответствующими абсолютными величинами IC_{50} 0,6 мкмоль и 0,703 мкмоль соответственно.

Вывод. Ингибирующая активность соединения В по отношению к ФДЭ3А и ФДЭ3В сопоставима с таковой у цилостазола, лекарственного средства, используемого для уменьшения симптома перемежающейся хромоты у людей с болезнями периферических сосудов.

Пример 2. Тест расширения сосудов *in vitro* на модели подкожной вены кролика.

Материалы/методы. Сосудорасширяющие свойства соединения В определяют при помощи выделенной ткани подкожной вены кролика. Кроликов умерщвляют посредством отсечения головы с последующими цервикальной дислокацией и обескровливанием. Аккуратно выделяют участок подкожной вены. Вену очищают от всей жировой и соединительной ткани и нарезают на кольца длиной 2,5 мм. Кольца далее помещают горизонтально в инкубаторы органов объемом 20 мл, заполненные раствором Кребса, температура которого поддерживается на уровне $37,7 \pm 0,5^\circ\text{C}$, и насыщают смесью 95% O_2 и 5% CO_2 . Раствор Кребса изготавливают следующим образом (ммоль): NaCl: 118,0/KCl: 5,0/ $CaCl_2$: 2,6/ $MgSO_4$ ($7H_2O$): 1,2/ $NaHCO_3$: 24,9/ KH_2PO_4 : 1,2 /глюкоза: 10,0. pH составляет $7,40 \pm 0,05$. Кольцам позволяют балансировать в течение 60 мин при оптимальном давлении покоя 1 г. Сократительное напряжение определяют с использованием датчика изометрической силы, и сигналы анализируют с использованием специализированного оборудования (IOX версии 1.554, ЕМКА Technologies, Paris, France). Жизнеспособность ткани устанавливают при помощи трех введений 80 ммоль KCl. Максимальное сокращение достигается после трех введений KCl. Целостность эндотелия устанавливается на основании расслабления, продуцируемого 1 мкмоль ацетилхолина в кольцах, которые предварительно сократились под действием 1 мкмоль норадреналина. Все эксперименты проводят на артериальных кольцах с эндотелием. Способ оценивает эффект изучаемого вещества на предварительно сократившиеся составы. Составы предварительно сокращаются под действием агониста (норадреналин 1 мкмоль) до достижения стабильного тонического сокращения.

Шесть кумулятивных концентраций изучаемого или сравнительного веществ далее добавляют в инкубатор и расслабления регистрируют для построения кривой зависимости эффекта от концентрации. На три состава воздействуют ДМСО, 0,1% в течение 6 последовательных периодов для сравнения с соединением В и цилостазолом. Четыре препарата (полученные от 4 животных) изучают для группы применения исследуемого и сравнительного веществ. Три препарата изучают для группы ДМСО. Ответ в виде расслабления в ответ на исследуемое вещество выражают как процент ингибирования индуцированного агонистом предсокращения. Концентрацию агониста, индуцирующего 50% максимального ответа (EC_{50}), определяют от каждой отдельной кривой зависимости эффекта от концентрации с использованием линейной регрессии. Для каждого кольца активность агониста (pD_2) подсчитывают как $-\log(EC_{50})$.

Результаты. Жизнеспособность венозных препаратов и целостность эндотелия устанавливают (KCl-индуцированное сокращение: среднее значение $\pm$ среднее квадратическое отклонение $3,90 \pm 0,05$; $4,29 \pm 0,2$ и $4,32 \pm 0,29$ г соответственно для групп ДМСО, соединения В и цилостазола, и ацетилхолин-индуцированное расслабление: среднее значение $\pm$ среднее квадратическое отклонение -93 ± 3 , -62 ± 11 и $-82 \pm 6\%$ соответственно для групп ДМСО, соединения В и цилостазола).

В кольцах подкожной вены кролика, предварительно сократившихся под действием 1 мкмоль норадреналина, ДМСО (0,1% в течение 6 последовательных периодов) вызывает прогрессирующее расслабление препарата с течением времени (максимальное расслабление $-29 \pm 11\%$).

В концентрации от 0,03 до 1 мкмоль соединения В не оказывает расслабляющее действие на кольца подкожной вены, предварительно сократившиеся под действием 1 мкмоль норадреналина, по сравнению с контрольной группой применения растворителя (ДМСО). Напротив, при концентрации 3 и 10 мкмоль соединение В расслабляет зависимым от концентрации образом препараты, предварительно сократившиеся под действием 1 мкмоль норадреналина ($-69 \pm 9\%$ при 10 мкмоль по сравнению с $-29 \pm 11\%$ в группе обработки ДМСО, величина $pD_2 = 5,85 \pm 0,10$).

В концентрации от 0,001 до 1 мкмоль цилостазол не оказывает расслабляющее действие на кольца подкожной вены, предварительно сократившиеся под действием 1 мкмоль норадреналина, по сравнению с контрольной группой растворителя (ДМСО). Напротив, при 10 и 100 мкмоль цилостазол расслабляет зависимым от концентрации образом препараты, предварительно сократившиеся под действием 1 мкмоль норадреналина ($-70 \pm 7\%$ при 100 мкмоль по сравнению с $-29 \pm 11\%$ в группе обработки ДМСО, величина $pD_2 = 6,08 \pm 0,14$).

Вывод. Концентрации 3 и 10 мкмоль соединения В демонстрируют сосудорасширяющее действие на кольца подкожной вены кролика, предварительно сократившиеся под действием 1 мкмоль норадрена-

лина. Для сравнения, цилостазол демонстрирует сосудорасширяющие свойства в отношении предварительно сократившихся колец подкожной вены при концентрации 10 и 100 мкмоль.

Пример 3. Лечение индуцированного *Staphylococcus aureus* острого остеомиелита на крысиной модели *in vivo*.

Материалы/методы. Анализы минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводят при помощи метода микроразведений в бульоне с применением руководств Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) в отношении 20 штаммов MRSA, выделенных из очагов инфекции в костной ткани. Экспериментальный остеомиелит индуцируют посредством посева в костномозговую полость большеберцовой кости $7 \log_{10}$ колониеобразующих единиц (КОЕ) положительного на лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL) штамма MRSA в 1 день. Животных случайным образом распределяют на следующие группы лечения: соединение А 100 мг/кг перорально два раза в сутки, ванкомицин 100 мг/кг интраперитонеально ежедневно, фосфомицин 75 мг/кг интраперитонеально ежедневно и растворитель перорально два раза в сутки в течение 3 недель, начиная с 8 дня после инфицирования ($n=6$ /группа). КОЕ подсчитывают в костных гомогенатах до лечения на 8 день у контрольных животных и в конце периода лечения на 28 день. Инфицированные и неинфицированные образцы кости и плазмы крови собирают для определения соединения В посредством жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Результаты. Обнаружено, что соединение В обладает выраженной активностью против всех 20 MRSA костных изолятов, включая 5 клиндамицин-резистентных и 2 PVL-положительных штаммов, с очень узким диапазоном МПК от 0,004 до 0,015 мкг/мл. У крыс с экспериментальным остеомиелитом количественно оцениваемые культуры из кости являются позитивными на MRSA у всех контрольных животных до лечения на 8 день (медиана: $5,8 \log_{10}$ КОЕ/г кости) и у всех животных, получавших растворитель, на 28 день ($5,6 \log_{10}$ КОЕ/г кости). Костные культуры являются негативными у 0/6 крыс для группы ванкомицина и 2/6 (33%) крыс для групп соединения А или фосфомицина. Терапия соединением А и фосфомицином индуцирует среднее $2,8$ ($p<0,005$) и $3,3$ ($p<0,003$) $\log_{10}$ КОЕ/г уменьшение бактериальной нагрузки кости по сравнению с контролем с растворителем на 8 день (тест Манна-Уитни). У крыс, получавших ванкомицин, не наблюдается статистически значимого уменьшения бактериальной нагрузки. Развитие резистентности к соединению А не наблюдается по прошествии трехнедельного периода времени. Соотношение соединения В в кости:плазме крови варьируется между 0,06 и 0,27, при этом различия между инфицированной и неинфицированной большеберцовыми костями отсутствуют.

Вывод. Все вместе результаты, касающиеся эффективности в отношении экспериментального остеомиелита и проникновения лекарственного средства в кость, предполагают, что соединение А обладает терапевтическим потенциалом в лечении стафилококкового остеомиелита.

Пример 4. Лечение индуцированного *Staphylococcus aureus* острого остеомиелита на модели кролика *in vivo* (1).

Материалы/методы. Анализы МПК проводят при помощи метода микроразведений в бульоне с применением руководств CLSI. Остеомиелит (ОМ) у кроликов индуцируют посредством посева в колено 10^8 КОЕ клинического штамма MRSA после трепанации кости.

На третий день после посева проводят хирургическую обработку для имитации клинической процедуры. Образцы красного костного мозга (КМ) бедренной кости и эпифизарной губчатой кости удаляют и определяют количество бактерий.

Лечение начинают на 3 день после посева и продолжают в течение 4 дней с выбранными дозами, которые приближены к эквивалентной терапевтической экспозиции у человека: Соединение А 12,5 мг/кг два раза в сутки внутривенно (четырёхчасовая инфузия), что приблизительно соответствует дозе для человека 160 мг внутривенно два раза в сутки, или 320 мг/сутки, или растворитель два раза в сутки внутривенно, или ванкомицин 100 мг/кг один раз в сутки посредством длительной внутривенной инфузии для достижения равновесной концентрации в сыворотке крови 20х МПК (приблизительно соответствует дозе для человека 30 мг/кг один раз в сутки). На 7 день после посева определяют количество бактерий в КМ и образцах кости. Эффективность лечения оценивают посредством сравнения количества бактерий до (3 день после инфицирования) и после (7 день после инфицирования) антибактериальной терапии. Образцы инфицированного и неинфицированного КМ, кости и плазмы крови собирают для определения соединения В посредством жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Результаты. МПК для изолята MRSA составляет 0,004 мкг/мл для соединения В и 1 мкг/мл для ванкомицина. Результаты, полученные *in vivo*, показаны в табл. 1. Соединение А демонстрирует выраженную антистафилококковую активность в КМ и кости. Значимые различия между ванкомицином и растворителем в отношении количества бактерий не наблюдаются. Развитие резистентности к соединению В не наблюдается после 4 дней периода лечения. Как показано в табл. 2, соединения В имеет более высокую степень проникновения в кость и более высокие соотношения содержания в кости и костном мозге к плазме крови в инфицированных тканях по сравнению с неинфицированными тканями. Среднее значение $\pm$ среднеквадратическое отклонение составляют $2,1 \pm 1,35$ и $1,8 \pm 3,6$ в инфицированной кости и костном мозге соответственно.

Таблица 1. Среднее изменение количества бактерий в костном мозге и костных тканях через 4 дня после терапии

Терапия (животных)	(число)	Среднее значение $\pm$ среднеквадратическое отклонение $\Delta \log_{10}$ КОЕ/г ткани (день 3 – день 7)	
		Костный мозг	Эпифизарная кость
Носитель/растворитель (5)		0,43 $\pm$ 0,58	0,27 $\pm$ 0,60
Соединение А (10)		-3,62 $\pm$ 0,67*	-2,52 $\pm$ 1,25*
Ванкомицин (6)		-1,05 $\pm$ 1,30	-0,49 $\pm$ 0,65

* $p < 0,001$ vs растворитель и ванкомицин (дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса)

Таблица 2. Соотношение содержания лекарственного средства в костной ткани и костном мозге к содержанию в плазме крови (n=10)

Соединение А (12,5 мг/кг)	Соотношение для инфицированной костной ткани	Соотношение для неинфицированной костной ткани	Соотношение для инфицированного костного мозга	Соотношение для неинфицированного костного мозга
Среднее значение $\pm$ среднеквадратическое отклонение	2,1 $\pm$ 1,35	0,30 $\pm$ 0,13	1,80 $\pm$ 3,6	0,31 $\pm$ 0,14
Медиана	1,84	0,35	0,49	0,33
Мин-Макс	0,44–4,80	< 0,31–0,44	< 0,31–12	< 0,31–0,52

Вывод. Делая вывод, можно сказать, что экспериментальные результаты по эффективности в отношении ОМ и по проникновению лекарственного средства в кость предполагают, что соединения А имеет терапевтический потенциал в лечении стафилококкового ОМ.

Пример 5. Лечение индуцированного *Staphylococcus aureus* острого остеомиелита на модели кролика in vivo (2).

Материалы/методы. Анализы МПК проводят при помощи метода микроразведений в бульоне с применением руководств CLSI. ОМ у кроликов индуцируют посредством посева в колено 10^8 КОЕ клинического штамма MRSA после трепанации кости. На третий день после посева проводят хирургическую обработку для имитации клинической процедуры. Образцы красного костного мозга (КМ) бедренной кости и эпифизарной губчатой кости удаляют и определяют количество бактерий, соответствующее 3 дню после инфицирования. Лечение начинают через 3 дня после развития инфекции и продолжают в течение 4 дней с использованием соединения А в дозе 12,5, 6,25, 1,6, 0,4 или 0,1 мг/кг два раза в сутки внутривенно (четырёхчасовая инфузия) или его растворителя два раза в сутки внутривенно. На 7 день после посева определяют количество бактерий в КМ и образцах кости. Эффективность лечения оценивают посредством сравнения количества бактерий до (3 день после инфицирования) и после (7 день после инфицирования) антибактериальной терапии.

Результаты. МПК для изолята MRSA составляет 0,004 мкг/мл для соединения В. Результаты, полученные in vivo, показаны в табл. 3. Соединение А в дозе 12,5 мг/кг демонстрирует значительное снижение бактериальных титров в КМ и кости. Оценка более низких доз соединения А (6,25, 1,6, 0,4 и 0,1 мг/кг внутривенно два раза в сутки) демонстрирует зависимость доза-эффект и значительное снижение количества бактерий в КМ и кости вплоть до дозы 0,4 мг/кг. Развитие резистентности к соединению В не наблюдается после четырехдневного периода лечения.

Таблица 3. Среднее изменение количества бактерий в костном мозге и костных тканях через 4 дня после обработки

Среднее значение $\pm$ среднеквадратическое отклонение $\Delta \log_{10}$ КОЕ/г ткани (день 3 - день 7)		
Обработка (число животных)	Костный мозг	Эпифизарная костная ткань
Растворитель (5%декстроза) два раза в сутки внутривенно (8)	0,36 $\pm$ 0,54	0,18 $\pm$ 0,51
Соединение А 12,5 мг/кг два раза в сутки внутривенно (11)	-3,42 $\pm$ 0,96 ^a	-1,76 $\pm$ 0,74 ^a
Соединение А 6,25 мг/кг два раза в сутки внутривенно (9)	-3,45 $\pm$ 1,53 ^a	-2,17 $\pm$ 0,72 ^a
Соединение А 1,6 мг/кг два раза в сутки внутривенно (6)	- 3,18 $\pm$ 0,74 ^a	-1,53 $\pm$ 1,53 ^a
Соединение А 0,4 мг/кг два раза в сутки внутривенно (7)	-2,03 $\pm$ 1,11 ^a	-1,23 $\pm$ 0,93 ^b
Соединение А 0,1 мг/кг два раза в сутки внутривенно (1)	-0,74	-1,02

^ap<0,01

^bp<0,05 в группе растворителя (ANOVA с последующим тестом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса)

^dp<0,001 vs соединение А в дозе 12,5 мг/кг внутривенно два раза в сутки (ANOVA с последующим тестом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса)

Вывод. Делая вывод, можно сказать, что экспериментальная эффективность в отношении остеомиелита предполагает, что соединение А имеет терапевтический потенциал для лечения стафилококкового ОМ.

Пример 6. Возможные составы соединения А.

(А) Состав для инъекции, 40 мг композиции однократной дозы

Компоненты	Состав единицы дозы	Функция
Лекарственное вещество: Соединение А (в форме бис-этаноламмонийной соли)	40,0 мг	Действующее вещество
Экспципенты: L-гистидин, порошок	50,0 мг	Объемообразующее средство
Стерильная вода для инъекций	Остаточное количество	Растворитель
0,5 Н фосфорная кислота	Вариабельное количество, требуемое для коррекции pH до $7,7 \pm 0,2$	Регулятор pH
Вспомогательное средство: Азот	Не применимо	Вспомогательное средство для процесса

Продукт разводят 5 мл 5% раствора декстрозы для инъекции, и далее необходимое количество флаконов растворяют в инфузионных пакетах 5% раствора декстрозы (или 0,9% физиологического раствора) объемами 250 или 500 мл.

Состав для перорального применения: соединение А в капсулах 40 мг

Компонент	Функция	Количество на капсулу
Наполнение капсулы		
Соединение А в форме бис-этаноламмонийной соли	Лекарственное вещество	50 мг ^a
Оболочка капсулы		
Желатин	Структура	96 мг
Диоксид титана	Замутняющее средство	2,9%

^aПоказатели массы относятся к целому соединению, т.е. активному составляющему лекарственного средства и противоиону

Пример 7. Возможные составы соединения В.

Состав для перорального применения: соединение В в форме таблетки

Компонент	Функция	Количество на таблетку
Соединение В в форме моногидрата тозилата (микроенизированный)	Лекарственное вещество	300,8 мг
Моногидрат лактозы	Хрупкий наполнитель	99,9 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	Вязкий наполнитель	70,1 мг
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	87,8 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующее средство	17,6 мг
Поллоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	5,9 мг
Стеарат магния	Смазывающее средство	2,9 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения для лечения бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, где соединение представляет собой (6-[(1Е)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-ил}метилдигидрофосфат, или его фармацевтически приемлемую соль, или метаболит, представляющий собой (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-ил)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)акриламид, или фармацевтически приемлемую соль этого метаболита.

2. Применение по п.1, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию диабетической стопы.

3. Применение по п.1 или 2, где бактериальную инфекцию вызывают виды стафилококка.

4. Применение по любому из пп.1-3, где бактериальную инфекцию вызывает *Staphylococcus aureus*.

5. Применение по любому из пп.1-4, где бактериальную инфекцию вызывает метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

6. Применение по любому из пп.1-5, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мягкой ткани и/или костной ткани.

7. Применение по любому из пп.1-6, где бактериальная инфекция представляет собой остеомиелит.

8. Применение по любому из пп.1-7, где соединение представляет собой бис-этаноламмонийную соль (6-[(1Е)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-ил}метилдигидрофосфата.

9. Применение по любому из пп.1-8, где лечение включает хирургическую процедуру для удаления инфицированной и/или некротической ткани перед, одновременно с и/или после введения указанного соединения.

10. Применение по любому из пп.1-9, где лечение включает введение одного или более дополнительных антибиотиков или антибактериальных средств.

11. Способ лечения бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, включающий введение соединения, где соединение представляет собой (6-[(1Е)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-ил}метилдигидрофосфат, или его фармацевтически приемлемую соль, или метаболит, представляющий собой (Е)-N-метил-N-((3-метилбензофуран-2-ил)метил)-3-(7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)акриламид, или фармацевтически приемлемую соль этого метаболита.

12. Способ по п.11, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию диабетической стопы.

13. Способ по п.11 или 12, где бактериальную инфекцию вызывают виды стафилококка.
14. Способ по любому из пп.11-13, где бактериальную инфекцию вызывает *Staphylococcus aureus*.
15. Способ по любому из пп.11-14, где бактериальную инфекцию вызывает метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.
16. Способ по любому из пп.11-15, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию мягкой ткани и/или костной ткани.
17. Способ по любому из пп.11-16, где бактериальная инфекция представляет собой остеомиелит.
18. Способ по любому из пп.11-17, где соединение представляет собой бис-этаноламмонийную соль (6-[(1E)-3-{метил[(3-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]амино}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-2-оксо-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-ил}метилдигидрофосфата.
19. Способ по любому из пп.11-18, где соединение вводят в дозе от 5 до 600 мг/сутки, предпочтительно от 40 до 720 мг/сутки, предпочтительно от 80 до 480 мг/сутки, предпочтительно от 16 до 480 мг/сутки.
20. Способ по п.19, где соединение вводят внутривенно два раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 160 мг.
21. Способ по п.19, где соединение вводят перорально два раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 240 мг.
22. Способ по п.19, где соединение вводят внутривенно три раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 240 мг.
23. Способ по п.19, где соединение вводят перорально три раза в сутки и каждое введение осуществляют в дозе от 40 до 240 мг.
24. Способ по любому из пп.11-23, где лечение включает хирургическую процедуру для удаления инфицированной и/или некротической ткани перед, одновременно с и/или после введения указанного соединения.
25. Способ по любому из пп.11-24, где лечение включает введение одного или более дополнительных антибиотиков или антибактериальных средств.
26. Применение фармацевтической композиции для лечения бактериальных инфекций стопы, ассоциированных с периферической ишемией, где указанная композиция содержит соединение, описанное в п.1 или 8.
27. Применение по п.26, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию диабетической стопы.

