

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038333**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.08.11

(21) Номер заявки

201591192

(22) Дата подачи заявки

2013.12.20(51) Int. Cl. **A61K 31/00** (2006.01)**A61K 31/423** (2006.01)**A61K 31/428** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)**A61P 31/06** (2006.01)**(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**(31) **12199026.1**(32) **2012.12.21**(33) **EP**(43) **2015.11.30**(86) **PCT/EP2013/077565**(87) **WO 2014/096300 2014.06.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД**ЮСи (IE)**

(72) Изобретатель:

Гийемон Жером Эмиль Жорж, Мотт**Магали Мадлен Симон (FR), Коул****Анил, Луни Насер (BE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)(56) **WO-A1-2005037845****WO-A1-0056725**

JOSHUA R. BROWN ET AL.: "The structureactivity relationship of urea derivatives as anti-tuberculosis agents", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*, PERGAMON, GB, vol. 19, no. 18, 19 July 2011 (2011-07-19), pages 5585-5595, XP028389424, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2011.07.034 [retrieved on 2011-07-24], title, abstract; table 1; p. 5590, first

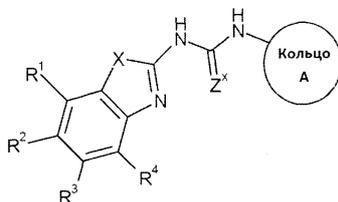
DATABASE REGISTRY [Online],

CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 September 2008 (2008-09-03), XP002692931, retrieved from STN accession no. 1045924-81-9, Database accession no. 1045924-81-9, the whole document

DATABASE REGISTRY [Online],

CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 July 2006 (2006-07-16), XP002692932, retrieved from STN accession no. 892821-81-7, Database accession no. 892821-81-7, the whole document

(57) Изобретение относится к следующим соединениям для применения в лечении бактериальной инфекции



(I)

где целые числа определены в описании. Настоящее изобретение также относится к соединениям для применения в качестве лекарственных препаратов, фармацевтическим композициям и некоторым новым соединениям.

B1**038333****038333 B1**

Настоящее изобретение относится к новым замещенным бензозоловым производным, которые замещены мочевиным фрагментом, присоединенным к мостиковой циклоалкильной группе. Настоящее изобретение также относится к таким соединениям для применения в качестве фармацевтических препаратов, а также для применения в лечении бактериальных заболеваний, в том числе, без ограничения, заболеваний, вызываемых патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*, или патогенными стафилококками или стрептококками.

Предпосылки изобретения

Mycobacterium tuberculosis является возбудителем туберкулеза (ТВ), опасной и потенциально смертельной инфекции, распространенной по всему миру. Оценки Всемирной организации здравоохранения показывают, что каждый год более 8 млн человек заражаются ТВ, и ежегодно от туберкулеза умирают 2 миллиона людей. В последнее десятилетие число случаев ТВ во всем мире возросло на 20%, при этом самая высокая заболеваемость отмечалась в наиболее бедных сообществах. Если эта тенденция сохранится, то частота заболеваний ТВ возрастет на 41% в следующие двадцать лет. Через 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 ВИЧ. У людей, являющихся ВИЧ-позитивными и инфицированными ТВ, в 30 раз вероятнее разовьется активная форма ТВ, чем у людей, являющихся ВИЧ-отрицательными, и ТВ является причиной смерти одного из каждых трех человек с ВИЧ/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 пиперазина в течение двух месяцев с последующим применением изониазида и рифампицина отдельно в течение дополнительных четырех месяцев. Пациенты, инфицированные ВИЧ, продолжают прием этих лекарственных средств в течение дополнительных семи месяцев. Для пациентов, инфицированных штаммами *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, к видам 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 острая потребность в новых лекарственных средствах, 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 принимаются одновременно; бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты становятся неинфицированными. Для устранения персистирующих бактерий и сведения к минимуму риска рецидива требуется фаза продолжения лечения, или стерилизации, продолжительностью 4-6 месяцев. Сильнодействующее стерилизующее лекарственное средство, которое сокращает продолжительность лечения до 2 месяцев или менее, было бы чрезвычайно полезным. Также необходимы лекарственные средства, которые способствуют приверженности к лечению за счет того, что они требуют менее тщательного контроля. Очевидно, что соединение, которое уменьшает как общую продолжительность лечения, так и частоту приема лекарственного средства, будет приносить наибольшую пользу.

Эпидемия ТВ осложняется возрастающей распространенностью штаммов с множественной лекарственной устойчивостью или вызывающих MDR-ТВ. До четырех процентов всех случаев заболевания по всему миру считаются заболеваниями MDR-ТВ, возбудители которых устойчивы к изониазиду и рифампину, наиболее эффективным лекарственным средствам в стандартной схеме лечения из четырех лекарственных средств. MDR-ТВ 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 часто являются токсичными, дорогостоящими и обладают незначительной эффективностью. В отсутствие эффективной терапии пациенты, инфицированные возбудителями MDR-ТВ, продолжают распространять заболевание, что обуславливает новые случаи инфицирования штаммами, вызывающими MDR-ТВ. В медицине существует большая потребность в новом лекарственном средстве с новым механизмом действия, которое способно проявлять активность против лекарственно-устойчивых штаммов, в частности, штаммов с MDR.

Термин "лекарственно-устойчивый", используемый выше и ниже в данном документе, является термином, хорошо понятным специалисту в области микробиологии. Лекарственно-устойчивой микобактерией является микобактерия, которая больше не является чувствительной по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству; которая развила способность к выдерживанию антибиотического действия по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Лекарственно-устойчивый штамм может передавать эту способность к выдерживанию своему потомству. Упомянутая устойчивость может быть результатом случайных генетических мутаций в бактериальной клет-

ке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или различным лекарственным средствам.

Туберкулез с MDR является особой формой лекарственно-устойчивого туберкулеза в связи с устойчивостью бактерий по меньшей мере к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью к другим лекарственным средствам или без таковой), которые являются в настоящее время двумя наиболее мощными лекарственными средствами против ТВ. Таким образом, при применении выше и ниже в данном документе "лекарственно-устойчивый" предусматривает множественную лекарственную устойчивость.

Другим фактором в борьбе с эпидемией ТВ является проблема латентного ТВ. Несмотря на проведение программ по борьбе с туберкулезом (ТВ) в течение нескольких десятилетий, около 2 миллиардов людей инфицированы *M. tuberculosis*, хотя и бессимптомно. Около 10% из этих индивидуумов подвержены риску развития активного ТВ в течение их жизни. Глобальная эпидемия ТВ усугубляется инфицированием пациентов с ВИЧ ТВ и появлением штаммов, вызывающих ТВ с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-ТВ). Реактивация латентного ТВ является фактором высокого риска развития заболевания и приводит к 32% смертей ВИЧ-инфицированных индивидуумов. Для борьбы с эпидемией ТВ необходима разработка новых лекарственных средств, которые могут уничтожать "дремлющие" или латентные бактерии. "Дремлющий" ТВ может становиться реактивированным, что вызывает заболевание, посредством нескольких факторов, например, подавления иммунитета хозяина при применении иммунодепрессивных средств, таких как антитела против фактора некроза опухоли α или интерферона- γ . В случае ВИЧ-положительных пациентов единственным методом профилактического лечения, подходящим для латентного ТВ, являются схемы приема рифампицина и пиразинамида в течение двух-трех месяцев. Эффективность режима лечения еще не установлена, и, кроме того, продолжительность лечения является важным ограничивающим фактором в условиях ограниченных ресурсов. Следовательно, имеется существенная необходимость в нахождении новых лекарственных средств, которые могут действовать в качестве химиопрофилактических средств для индивидуумов, являющихся носителями латентных бактерий, вызывающих ТВ.

Туберкулезные бактерии проникают в организмы здоровых индивидуумов при вдыхании; они подвергаются фагоцитозу 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 накопление казеозного материала с определенными внеклеточными бактериями, окруженными макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани на периферии. В случае здоровых индивидов большая часть микобактерий уничтожается в таких средах, но небольшая часть бактерий все же выживает, и полагают, что они существуют в реплицируемом состоянии пониженного метаболизма и являются выносливыми к уничтожению лекарственными средствами против ТВ, такими как изониазид. Эти бактерии могут сохраняться в измененных физиологических средах даже в течение жизни индивидуума без проявления каких бы то ни было клинических симптомов заболевания. Однако в 10% из этих случаев эти латентные бактерии могут реактивироваться, вызывая заболевание. Одной из гипотез о развитии этих персистирующих бактерий является гипотеза о патологической среде в очагах поражения у человека, а именно пониженной упругости кислорода, лимитировании питательными веществами и кислотностью рН. Допускают, что эти факторы приводят к тому, что эти бактерии становятся фенотипически выносливыми к основным антимикробным лекарственным средствам.

Кроме контроля эпидемии ТВ, возникает проблема устойчивости к антибиотикам "первой линии". Некоторые важные примеры включают устойчивый к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, энтерококки, устойчивые к ванкомицину, *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину, сальмонеллы с множественной устойчивостью.

Последствия возникновения устойчивости к антибиотическим средствам являются серьезными. Инфекции, вызываемые устойчивыми микроорганизмами, не поддаются лечению, приводя в результате к увеличению продолжительности болезни и возрастанию риска смерти. Неудачные результаты лечения также приводят к более длительным периодам инфекционности, что увеличивает число инфицированных людей, взаимодействующих в обществе, и, таким образом, подвергает все слои населения риску заражения инфекцией, вызываемой устойчивыми штаммами.

Больницы являются крайне важным компонентом проблемы устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру. Комбинация высоковосприимчивых пациентов, интенсивного и продолжительного применения противомикробных препаратов и перекрестной инфекции обуславливала инфицирование патогенными бактериями с высоким уровнем устойчивости.

Самолечение противомикробными препаратами является другим важным фактором, вносящим вклад в приобретение устойчивости. Противомикробные препараты при самолечении могут быть ненужными, часто неадекватно дозируемыми или могут не содержать достаточных количеств активного лекарственного средства.

Приверженность пациентов к рекомендуемому лечению является другой важной проблемой. Пациенты забывают принять лекарство, прерывают свое лечение, когда начинают чувствовать себя лучше,

или могут быть не способны пройти полный курс, что создает, таким образом, идеальную среду для адаптации, а не для уничтожения микроорганизмов.

Из-за возникновения устойчивости к нескольким антибиотикам лечащие врачи противостоят инфекциям, 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 соединениях для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, в том числе лекарственно-устойчивых и латентных микобактериальных инфекций, а также других бактериальных инфекций, особенно вызываемых устойчивыми штаммами бактерий.

Международная заявка на патент WO 2007/140439 раскрывает различные соединения, которые могут быть применимыми в качестве лигандов каннабиноидных рецепторов. Однако данный документ раскрывает только конденсированные бициклические соединения, в которых "азольный" фрагмент является неароматическим.

Международная заявка на патент WO 2005/037845 раскрывает различные бензотиазолы, замещенные мочевиной, присоединенной к адамантильной группе. В этом документе, однако, соединения раскрыты только в качестве ингибиторов убиквитинлигазы.

Международная заявка на патент WO 2004/105755 раскрывает различные бензотиазолы, но такие соединения раскрыты только в качестве применимых для лечения заболеваний, связанных с аденозиновым рецептором A2A. Международная заявка на патент WO 2000/056725 раскрывает различные бензотиазолы, но такие соединения раскрыты только для применения в качестве противовоспалительных и радиосенсибилизирующих средств. Международная заявка на патент WO 99/24035 раскрывает бензотиазолы, но такие соединения раскрыты только в качестве ингибиторов протеинтирозинкиназ. Заявка на патент Германии DE 1970-2003841 (и ее эквивалентах) раскрывает определенные бензимидазолы и трициклические соединения, однако, такие соединения раскрыты только в связи с противовирусными средствами и подавлением поствакцинальной реакции.

Каждая из журнальных статей в "Farmaco (1995), 50(5), 321-6" Da Settimo et al и Journal of Medicinal Chemistry (1969), 12(5), 1010-15 и 1016-18 Paget et al. раскрывает различные бензимидазолы, однако такие соединения раскрыты только в связи с *in vitro* исследованиями активности против ВИЧ и противоопухолевой активности (или, в общем смысле, подавления иммунитета и ингибирования вируса).

Международная заявка на патент WO 2005/023818 раскрывает получение различных соединений в качестве фармацевтически активных средств. Однако, данный документ не раскрывает какие-либо бензотиазолы.

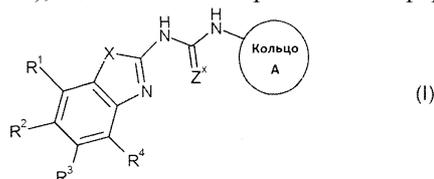
Журнальная статья в Bioorganic & Medicinal Chemistry 19 (2011) 5585-5595 Brown et al. раскрывает зависимость активности от структуры для производных мочевины. Однако данный документ не раскрывает какие-либо конденсированные бициклические гетероароматические структуры и не относится к ним.

Некоторые другие соединения, не имеющие приписываемого им применения, по-видимому, были раскрыты в базе данных реестра CAS. Например, соединения с регистрационными номерами 1045924-81-9 и 892821-81-7 являются такими соединениями, которые не имеют приписываемого им применения.

Целью настоящего изобретения является обеспечение соединений для применения в ингибировании роста бактерий, особенно стрептококков, стафилококков или микобактерий, и, следовательно, пригодных для лечения бактериальных заболеваний, особенно заболеваний, вызываемых патогенными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Mycobacterium tuberculosis* (в том числе латентного заболевания и в том числе лекарственно-устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*. Такие соединения также могут быть новыми.

Краткое описание изобретения

Здесь приводится соединение формулы (I) для применения в лечении бактериальной инфекции (например, микобактериальной инфекции), где соединение представлено формулой (I)



где

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, R^{11} , $-OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-SO_2R^{15}$, $-N(H)SO_2R^{16}$, $-N(R^{17})(R^{18})$ или арильную или гетероциклическую группу (эти последние две группы сами необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и C_{1-6} алкила);

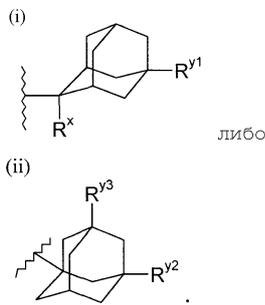
R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, обяза-

тельно замещенный одним или несколькими атомами галогенов, или R^{13} и R^{14} и/или R^{17} и R^{18} могут быть соединены атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего от одного до трех дополнительных гетероатомов (например, один таковой) и необязательно содержащего от одной до трех двойных связей;

Z^x представляет собой O или S;

X представляет собой S или O;

кольцо A представляет собой



R^x представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, $-CN$, $-OR^{x1}$, $-C(O)R^{x2}$ и $-C(O)NR^{x3}$;

R^{x1} , R^{x2} и R^{x3} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{y1} , R^{y2} и R^{y3} независимо представляют собой водород, галоген (например, фтор), C_{1-6} алкил, $-OR^{y4}$, $-C(O)-R^{y5}$ или $-CH_2-OR^{y6}$;

R^{y4} , R^{y5} и R^{y6} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль (например, соль присоединения кислоты).

Вышеупомянутые соединения формулы (I) (или их соли) могут называться в данном документе "соединениями по настоящему изобретению". Показано, что такие соединения являются применимыми в лечении бактериальной инфекции. Однако некоторые соединения, упомянутые выше, также могут быть применимыми в качестве лекарственных препаратов и некоторые соединения могут быть новыми.

Таким образом, в дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение формулы I для применения в качестве фармацевтического препарата, определенное в данном документе, в котором каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями). Такие соединения также могут иметься/содержаться в фармацевтических составах/композициях.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения представлены новые соединения как таковые. В этом отношении представлено соединение формулы I, определенное в данном документе, в котором каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями (но эта алкильная группа предпочтительно замещена одним или несколькими атомами галогенов);

например, в котором

один или два из R^1 - R^4 представляют собой фтор, а остальные представляют собой водород;

один из R^1 - R^4 представляет собой $-CF_3$, а остальные представляют собой водород.

Поскольку данный вариант осуществления настоящего изобретения касается новых соединений как таковых, следующие соединения предпочтительно исключаются из объема: соединения формулы I, в которых X представляет собой S, Z^x представляет собой O, R^1 и R^4 представляют собой H, R^2 представляет собой $-CH_3$, кольцо A представляет собой кольцо (ii), в котором как R^{y2} , так и R^{y3} представляют собой водород, а R^3 представляет собой водород или $-CH_3$.

Вышеупомянутые варианты осуществления настоящего изобретения (соединения для применения в качестве фармацевтических препаратов и новые соединения как таковые) можно объединять с другими предпочтительными признаками настоящего изобретения, например, с описанными ниже в данном документе.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли можно образовать с помощью традиционных способов, например путем реакции соединения формулы I в форме свободной кислоты или свободного основания 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 использованием стандартных методик (например, *in vacuo*, путем сублимационной сушки или путем фильтрации). Соли также можно получить путем обмена противоиона соединения по настоящему изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, упоминаемые в данном документе выше, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения

кислоты, которые могут быть образованы соединениями формулы (I). Эти фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получить путем обработки основной формы такой соответствующей кислотой. 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, пропионовая, гликолевая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, *p*-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты.

Для целей настоящего изобретения сольваты, пролекарства, *N*-оксиды и стереоизомеры соединений по настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения.

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

Пролекарства соединений по настоящему изобретению можно получить с помощью такой модификации присутствующих в соединении функциональных групп, что модификации отщепляются *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему. Модификации обычно получают путем синтеза исходного соединения с заместителем пролекарства. Пролекарства включают соединения по настоящему изобретению, в которых гидроксильная, amino-, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа в соединении по настоящему изобретению связана с любой группой, которая может отщепляться *in vivo* с регенерацией свободной гидроксильной, amino-, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы, соответственно.

Примеры пролекарств включают, без ограничения, сложные эфиры и карбаматы по гидроксильным функциональным группам, сложноэфирные группы для 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 по настоящему изобретению могут содержать двойные связи и, следовательно, могут существовать в виде геометрических *E*- (*entgegen*) и *Z*- (*zusammen*) изомеров по каждой отдельной двойной связи. Позиционные изомеры также могут охватываться соединениями по настоящему изобретению. Все такие изомеры (например, если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, охватываются *cis*- и *trans*-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 по настоящему изобретению 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 являются взаимопревращаемыми вследствие низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) предусматривают взаимопревращения вследствие миграции протона, такие как кето-енольная и имино-енаминная изомеризация. Валентные таутомеры предусматривают взаимопревращения посредством перегруппировки некоторых связывающих электронов.

Соединения по настоящему изобретению также могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую изомерию и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры можно разделить с использованием традиционных методик, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Разнообразные стереоизомеры можно выделить путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием традиционных методик, например, фракционной кристаллизации или HPLC. В качестве альтернативы, необходимые оптические изомеры можно получить путем реакции соответствующих оптически активных исходных веществ в условиях, которые не будут вызывать рацемизацию или эпимеризацию (т.е. в способе "хирального пула"), путем 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, с гомохиральной кислотой с последующим разделением диастереомерных производных с помощью традиционных способов, таких как хроматография, или путем реакции с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором, во всех случаях в условиях, известных специалисту.

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

В структурах, показанных в данном документе, где стереохимическое строение при каком-либо конкретном хиральном атоме не указано, все стереоизомеры рассматриваются и включены как соедине-

ния по настоящему изобретению. Если стереохимическое строение показано жирной клиновидной или пунктирной линией, представляющей конкретную конфигурацию, то такой стереоизомер указан и определен таким образом.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, идентичные приведенным в данном документе за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомами с 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 каждого конкретного атома или элемента, указанного в данном документе, рассматриваются в объеме соединений по настоящему изобретению. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, 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 изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению (например, меченные ^3H и ^{14}C) применимы в анализах распределения соединений и субстрата в тканях. Изотопы тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) применимы вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимой дозы) и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых случаях. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и F , применимы для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для оценки степени занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению в большинстве случаев можно получить с помощью следующих процедур, аналогичных раскрытым на схеме 1 и/или в примерах в данном документе ниже, путем замены реагента, не меченного изотопом, изотопно-меченым реагентом.

Если не указано иное, C_{1-q} алкильные группы (где q является верхней границей 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 являться моноциклическими или бициклическими и дополнительно могут быть мостиковыми. Кроме того, если имеется достаточное количество (т.е. не менее 4) 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 (с образованием, например, C_{2-q} алкенильной или C_{2-q} алкинильной группы).

C_{3-q} циклоалкильные группы (где q является верхней границей диапазона), которые могут быть специально упомянуты, могут представлять собой моноциклические или бициклические алкильные группы, и эти циклоалкильные группы дополнительно могут быть мостиковыми (с образованием, таким образом, например, конденсированных кольцевых систем, таких как циклоалкильные группы с тремя конденсированными кольцами). Такие циклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или несколько двойных связей (с образованием, например, циклоалкенильной группы). Заместители могут быть присоединены к циклоалкильной группе в любой точке. Кроме того, в случае, если имеется достаточное количество (т.е. не менее 4) атомов углерода, такие циклоалкильные группы могут быть частично циклическими.

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

Гетероциклические группы, упоминаемые в данном документе, могут включать ароматические или неароматические гетероциклические группы и, следовательно, охватывают гетероциклоалкил и гетероарил.

Гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают неароматические моноциклические и бициклические гетероциклоалкильные группы, в которых по меньшей мере один (например, от одного до четырех) из атомов в кольцевой системе является отличным от углерода (т.е. гетероатомом) и в которых общее количество атомов в кольцевой системе составляет от 3 до 20 (например, от трех до десяти, например, от 3 до 8, как например, 5-8). Такие гетероциклоалкильные группы также могут быть мостиковыми. Кроме того, такие гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или несколько двойных и/или тройных связей, с образованием, например, C_{2-q} гетероциклоалкенильной (где q является верхней границей диапазона) группы. C_{2-q} гетероциклоалкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 7-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азиридилил, азетидинил, дигидропиранил, дигидропиридил, дигидропирролил (в том числе 2,5-дигидропирролил), диоксоланил (в том числе 1,3-диоксоланил), диоксанил (в том числе 1,3-диоксанил и 1,4-диоксанил), дитианил

(в том числе 1,4-дитианил), дитиоланил (в том числе 1,3-дитиоланил), имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, 6-оксабицикло[3.2.1]октанил, оксетанил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, неароматический пиранил, пиразолидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, сульфоланил, 3-сульфоленил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил (такой как 1,2,3,4-тетрагидропиридил и 1,2,3,6-тетрагидропиридил), тиэтанил, тиранил, тиоланил, тиоморфолинил, тританил (в том числе 1,3,5-тританил), тропанил и т.п. Заместители в гетероциклоалкильных группах могут в соответствующих случаях быть расположены у любого атома в кольцевой системе, в том числе у гетероатома. Точка присоединения в гетероциклоалкильных группах может находиться на любом атоме в кольцевой системе, в том числе (в соответствующих случаях) на гетероатоме (таком как атом азота) или на атоме в любом конденсированном карбоциклическом кольце, которое может присутствовать в виде части кольцевой системы. Гетероциклоалкильные группы также могут присутствовать в N- или S-окисленной форме. Гетероциклоалкил, упомянутый в данном документе, может быть конкретно указан как моноциклический или бициклический.

Арильные группы, которые могут быть упомянуты, включают C_{6-20} , такие как C_{6-12} (например, C_{6-10}) арильные группы. Такие группы могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими и иметь 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. Точка присоединения арильной группы может находиться на любом атоме кольцевой системы. Например, если арильная группа является полициклической, точка присоединения может находиться на атоме, в том числе на атоме 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 могут быть упомянуты в данном документе, являются "фенильные".

Если не указано иное, термин "гетероарил", используемый в данном документе, относится к ароматической группе, содержащей один или несколько гетероатомов (например, от одного до четырех гетероатомов), предпочтительно выбранных из N, O и S. Гетероарильные группы включают таковые, имеющие от 5 до 20 членов (например, от 5 до 10), и могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими при условии, что по меньшей мере одно из колец является ароматическим (с образованием, таким образом, например моно-, би- или трициклической гетероароматической группы). Если гетероарильная группа является полициклической, точка присоединения может находиться на любом атоме, в том числе на атоме неароматического кольца. Однако, если гетероарильные группы являются полициклическими (например, бициклическими или трициклическими), они предпочтительно соединены с остальной частью молекулы посредством ароматического кольца. Гетероарильные группы, которые могут быть упомянуты, включают 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 1,3-дигидроизоиндолил, 1,3-дигидроизоиндолил (например, 3,4-дигидро-1H-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, бензотиазепинил, 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-2H-1,4-бензоксазинил), бензоксазолил, бензоморфолинил, бензоселенадиазолил (в том числе 2,1,3-бензоселенадиазолил), бензотиенил, карбазолил, хроманил, циннолинил, фуранил, имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, индазолил, индолинил, индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиюхроманил, изоксазолил, нафтиридинил (в том числе 1,6-нафтиридинил или предпочтительно 1,5-нафтиридинил и 1,8-нафтиридинил), оксадиазолил (в том числе 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), оксазолил, феназинил, фенотиазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, 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, тиюхроманил, тиофенетил, тиенил, триазолил (в том числе 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3,4-триазолил) и т.п. Заместители в гетероарильных группах могут в соответствующих случаях быть расположены у любого атома в кольцевой системе, в том числе у гетероатома. Точка присоединения в гетероарильных группах может находиться на любом атоме в кольцевой системе, в том числе (в соответствующих случаях) на гетероатоме (таком как атом азота), или на атоме в любом конденсированном карбоциклическом кольце, которое может присутствовать в виде части кольцевой системы. Гетероарильные группы также могут быть в N- или S-окисленной форме. Гетероарильные группы, упомянутые в данном документе, могут быть конкретно указаны как моноциклические или бициклические. Если гетероарильные группы являются полициклическими, в которых присутствует неароматическое кольцо, то это неароматическое кольцо может быть замещено одной или несколькими группами=O. Наиболее предпочтительными гетероарильными группами, которые могут быть упомянуты в данном документе, являются 5- или 6-членные ароматические группы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома (например, предпочтительно выбранных из

азота, кислорода и серы).

Может быть конкретно указано, что гетероарильная группа является моноциклической или бициклической. В случае, если указано, что гетероарил является бициклическим, 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 могут быть упомянуты, включают фосфор, кремний, бор и предпочтительно кислород, азот и серу.

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 разными (например, алкильными) заместителями.

Все отдельные признаки (например, предпочтительные признаки), упомянутые 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 свойствами или независимо от них).

Специалисту в данной области будет понятно, что соединения по настоящему изобретению, которые являются объектом настоящего изобретения, включают те, которые являются стабильными. Иными словами, соединения по настоящему изобретению включают те, которые являются достаточно устойчивыми, чтобы выдержать выделение, например, из реакционной смеси с пригодной степенью чистоты.

Соединения по настоящему изобретению (как таковые или для любого применения, упомянутого в данном документе), которые могут быть упомянуты, включают те, в которых

R² предпочтительно не представляет собой -O-R¹²;

R² предпочтительно представляет собой водород, галоген, -CN, R¹¹, -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -SO₂R¹⁵, -N(H)SO₂R¹⁶, -N(R¹⁷)(R¹⁸) или арильную или гетероциклическую группу (эти последние две группы сами необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и C₁₋₆алкила);

ни один из R¹, R², R³ и R⁴ не представляет собой -O-R¹² и/или

каждый из R¹, R², R³ и R⁴ предпочтительно независимо представляет собой водород, галоген, -CN, R¹¹, -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -SO₂R¹⁵, -N(H)SO₂R¹⁶, -N(R¹⁷)(R¹⁸) или арильную или гетероциклическую группу (эти последние две группы сами необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и C₁₋₆алкила).

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают те, в которых

если R¹, R², R³ или R⁴ представляет собой арил, то эта арильная группа предпочтительно представляет собой нафтил или, в особенности, фенил (эти группы предпочтительно являются незамещенными);

если R¹, R², R³ или R⁴ представляет собой гетероциклическую группу, то она предпочтительно является 5- или 6-членной гетероарильной группой или 3-6-членной гетероциклоалкильной группой (например, где гетероарильная или гетероциклоалкильная группа содержит один или два гетероатома, предпочтительно выбранных из азота, кислорода и серы, с образованием, таким образом, например, фуранила, имидазолила и т.п. и/или пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азетидинила и т.п.);

если R¹³ и R¹⁴ и/или R¹⁷ и R¹⁸ соединены, они предпочтительно образуют 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом (например, серу или предпочтительно кислород или азот), которое предпочтительно является насыщенным (с образованием, таким образом, например, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пирролидинила и т.п.).

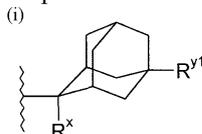
Предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают те, в которых

R⁷³ представляет собой водород;

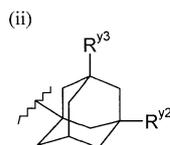
каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями) или -OC₁₋₆алкил (где алкильный фрагмент необязательно замещен одним или несколькими галогеновыми заместителями);

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ независимо представляют собой водород или C₁₋₆- (например, C₁₋₃-) алкил.

В варианте осуществления настоящего изобретения кольцо А представляет собой



В другом варианте осуществления настоящего изобретения (который может быть особенно предпочтительным) кольцо А представляет собой



Другие предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают те, в которых

R^{y1} представляет собой фтор, хлор, C₁₋₆алкил, -ОН, -C(O)R^{y5} или -CH₂-OR^{y6}; а

R^{y2} представляет собой -ОН, C₁₋₆алкил (например, метил), -C(O)R^{y5} или -CH₂-OR^{y6}.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают те, в которых

каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, -C(O)(NR¹³)(R¹⁴), C₁₋₆-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми заместителями), например водород, галоген, -CF₃ или -CH₃;

присутствует предпочтительно по меньшей мере один заместитель R¹, R², R³ или R⁴ (например, R²) и предпочтительно один (например, в положении R² или R³) или два заместителя (например, R² и R³ или R² и R⁴);

Z^y представляет собой O;

X представляет собой O или S;

R¹³ и R¹⁴ независимо представляют собой водород или предпочтительно C₁₋₆- (например, C₁₋₃-) алкил (например, метил);

R^x представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R^{x1} и R^{x2} независимо представляют собой водород или метил;

R^{y1} и R^{y2} независимо представляют собой водород, галоген (например, фтор) или C₁₋₆алкил;

R^{y4}, R^{y5} и R^{y6} независимо представляют собой водород или метил.

Дополнительные предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают те, в которых

каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляет собой водород, галоген (например, фтор или хлор), C₁₋₂алкил (необязательно замещенный одним или несколькими атомами фтора с образованием, таким образом, например, CH₃ или CF₃) или -C(O)N(C₁₋₂алкил)₂ (например, -C(O)N(CH₃)₂);

по меньшей мере два из R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой водород, а другие могут представлять собой водород или заместитель, определенный в данном документе (например, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₃ или предпочтительно галоген и/или -CF₃).

Другие дополнительные предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают те, в которых

каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляет собой водород, галоген (например, фтор или хлор);

X представляет собой O;

R^x представляет собой водород;

R^{x1} и R^{x2} независимо представляют собой водород;

R^{y1} и R^{y2} независимо представляют собой водород;

R^{y3}, R^{y4} и R^{y5} независимо представляют собой водород.

Фармакология

Неожиданно было показано, что соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными для лечения бактериальной инфекции, в том числе микобактериальной инфекции, в частности, заболеваний, вызываемых патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (в том числе их латентных и лекарственно-устойчивых форм), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* и *M. marinum*. Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению, определенным в данном документе выше, их фармацевтически приемлемым солям, их сольватам или их N-оксидным формам для применения в качестве медикамента, в частности, для применения в качестве медикамента для лечения бактериальной инфекции, в том числе микобактериальной инфекции.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемых солей, его сольватов или его N-оксидных форм, а также любой из фармацевтических композиций на его основе, описанных в данном документе ниже, для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, в том числе микобактериальной инфекции.

Соответственно в другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции, в том числе микобактериальной инфекции, или имеющего риск ее развития, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Помимо их активности против микобактерий, соединения согласно настоящему изобретению также активны против других бактерий. Патогенные бактерии можно в целом классифицировать как грамположительные либо грамотрицательные патогены. Антибиотические соединения с активностью против как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов обычно рассматривают как обладающие

широким спектром активности. Соединения по настоящему изобретению рассматривают как активные против грамположительных и/или грамотрицательных патогенных бактерий, в частности, против грамположительных патогенных бактерий. В частности, соединения по настоящему изобретению являются активными против по меньшей мере одной грамположительной бактерии, предпочтительно против нескольких грамположительных бактерий, более предпочтительно против одной или нескольких грамположительных бактерий и/или одной или нескольких грамотрицательных бактерий.

Соединения по настоящему изобретению обладают бактерицидной или бактериостатической активностью.

Примеры грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий включают стафилококков, например *S. aureus*; энтерококков, например *E. faecalis*; стрептококков, например *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; бацилл, например *Bacillus subtilis*; *Listeria*, например *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, например *H. influenzae*; *Moraxella*, например *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, например *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia*, например *E. coli*.

Грамположительные патогены, например стафилококки, энтерококки и стрептококки, являются особенно важными из-за развития устойчивых штаммов, которые являются трудными для лечения и от которых трудно избавиться, например, в больничной среде после их укоренения. Примерами таких штаммов являются *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину (MRSA), коагулаза-отрицательные стафилококки, устойчивые к метициллину (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae*, устойчивый к пенициллину, и *Enterococcus faecium* с множественной устойчивостью.

Соединения по настоящему изобретению также демонстрируют активность против устойчивых штаммов бактерий.

Соединения по настоящему изобретению особенно активны против *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, в том числе устойчивого *Staphylococcus aureus*, такого как, например, *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину (MRSA).

Следовательно, настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемых солей, его сольватов или его N-оксидных форм, а также любой из фармацевтических композиций на его основе, описанных в данном документе ниже, для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, в том числе инфекции, вызываемой стафилококками и/или стрептококками.

Соответственно, в другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции, в том числе инфекции, вызываемой стафилококками и/или стрептококками, или имеющего риск ее развития, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, выдвигают идею, что в основе активности соединений по настоящему изобретению лежит ингибирование F1F0-АТФ-синтазы, в частности ингибирование комплекса FO F1F0-АТФ-синтазы, более конкретно ингибировании субъединицы с комплекса FO F1F0-АТФ-синтазы, приводящее к уничтожению бактерий путем истощения клеточных уровней АТФ бактерий. Поэтому, в частности, соединения по настоящему изобретению активны в отношении тех бактерий, жизнеспособность которых зависит от нормального функционирования F1F0-АТФ-синтазы.

Бактериальные инфекции, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, например, инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха, такие как острый средний отит, инфекции черепных синусов, глазные инфекции, инфекции ротовой полости, такие как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей, мочеполовые инфекции, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, септицемию, инфекции костей и суставов, инфекции кожи и подкожной клетчатки, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальную профилактику в хирургии и антибактериальную профилактику у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие противораковую химиотерапию, или пациенты с трансплантированными органами.

Во всех случаях при использовании в данном документе выше или ниже то, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, означает, что соединения могут лечить инфекцию, вызываемую одним или несколькими штаммами бактерий.

Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в различных фармацевтических формах в целях введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать большое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Эти фармацевтические композиции желательны в единичных лекарственных формах, подо-

дящих, в частности, для введения перорально или путем парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального введения могут быть использованы любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы являются наиболее предпочтительными стандартными лекарственными формами для перорального введения, и в этом случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, будет по меньшей мере в значительной степени содержать стерильную воду, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, способствующие растворимости. Например, можно получать инъекционные растворы, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать инъекционные суспензии, в случае которых могут использоваться подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 вес.%, более предпочтительно от 0,1 до 70 вес.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 вес.% активного(активных) ингредиента (ингредиентов) и от 1 до 99,95 вес.%, более предпочтительно от 30 до 99,9 вес.%, еще более предпочтительно от 50 до 99,9 вес.% фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные значения рассчитывают, исходя из общего веса композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные в данной области техники, например, смазывающее вещество, стабилизатор, буферное средство, эмульгатор, регулятор вязкости, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или краситель.

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

Суточная доза соединения согласно настоящему изобретению будет, разумеется, изменяться в зависимости от используемого соединения, способа введения, желаемого лечения и указанного микобактериального заболевания. Однако, в большинстве случаев удовлетворительные результаты будут получены, если вводить соединение согласно настоящему изобретению в суточной дозе, не превышающей 1 г, например, в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

Учитывая тот факт, что соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) активны против бактериальных инфекций, соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с другими антибактериальными средствами в целях эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств.

Настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств для применения в качестве медикамента.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации или фармацевтической композиции, как указано непосредственно выше, для лечения бактериальной инфекции.

Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств, также включена в настоящее изобретение.

Весовое соотношение (a) соединения согласно настоящему изобретению и (b) другого(других) антибактериального(антибактериальных) средства (средств), даваемых в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области. Указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретных применяемых соединения согласно настоящему изобретению и другого(других) антибактериального(антибактериальных) средства(средств), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы тела, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарств, которые индивидуум может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное суточное количество может быть снижено или

увеличено в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение данного соединения по настоящему изобретению и другого антибактериального средства может варьировать в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Соединения согласно настоящему изобретению и одно или несколько других антибактериальных средств можно объединять в одном препарате или их можно составлять в отдельных препаратах таким образом, чтобы их можно было вводить одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) соединение согласно настоящему изобретению и (б) одно или несколько других антибактериальных средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении бактериальной инфекции.

Другие антибактериальные средства, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, являются, например, антибактериальными средствами, известными в данной области техники. Другие антибактериальные средства включают антибиотики группы β -лактамов, такие как природные пенициллины, полусинтетические пенициллины, природные цефалоспорины, полусинтетические цефалоспорины, цефамицины, 1-оксацефемы, клавулановые кислоты, пены, карбапенемы, нокардицины, монобактамы; тетрациклины, ангидротетрациклины, антрациклины; аминогликозиды; нуклеозиды, такие как N-нуклеозиды, C-нуклеозиды, карбоциклические нуклеозиды, бластицидин S; макролиды, такие как макролиды с 12-членным кольцом, макролиды с 14-членным кольцом, макролиды с 16-членным кольцом; ансамицины; пептиды, такие как блеомицины, грамицидины, полимиксины, бацитрацины, крупнокольцевые пептидные антибиотики, содержащие лактонные связи, актиномицины, амфамицин, капреомицин, дистамицин, эндурацидины, микамицин, неокарцинон, стендомицин, биомицин, виргиниамицин; циклогексимид; циклосерин; вариотин; саркомицин А; новобиоцин; гризеофульвин; хлорамфеникол; митомицины; фузагиллин; монензины; пирролнитрин; фосфомицин; фусидовая кислота; D-(п-гидроксифенил)глицин; D-фенилглицин; эндины.

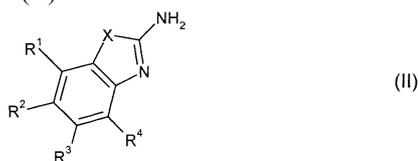
Конкретными антибиотиками, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, являются, например, бензилпенициллин (калиевая соль, прокаин, бензатин), феноксиметилпенициллин (калиевая соль), калиевая соль фенетициллина, пропициллин, карбенициллин (динатриевая соль, фенилнатриевая соль, инданилнатриевая соль), сульбенициллин, динатриевая соль тикарциллина, натриевая соль метициллина, натриевая соль оксациллина, натриевая соль клоксациллина, диклоксациллин, флуклоксациллин, ампициллин, мезлоциллин, натриевая соль пиперациллина, амоксициллин, циклациллин, гексациллин, натриевая соль сульбактама, гидрохлорид талампициллина, гидрохлорид бакампациллина, пивмециллинам, цефалексин, цефаклор, цефалоглицин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, натриевая соль цефепима, натриевая соль цефалотина, натриевая соль цефазолима, натриевая соль цефотиама, цефалоридин, цефатризон, натриевая соль цефоперазона, цефамандол, гидрохлорид цефотиама, натриевая соль цефазолина, натриевая соль цефтриаксона, натриевая соль цефотаксима, гидрохлорид цефменоксима, цефуроксим, натриевая соль цефтриаксона, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавулановая кислота, имипенем, азтреонам, тетрациклин, гидрохлорид хлортетрациклина, деметилхлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин, ролитетрациклин, миноциклин, гидрохлорид даунорубицина, доксорубицин, акларубицин, сульфат канамицина, беканамицин, тобрамицин, сульфат гентамицина, дибекацин, амикацин, микрономицин, рибостамицин, сульфат неомицина, сульфат паромомицина, сульфат стрептомицина, дигидрострептомицин, дестомидин А, гиромидин В, апрамицин, сизомицин, сульфат нетилмицина, гидрохлорид спектиномицина, сульфат астромицина, валидамицин, касугамицин, полиоксин, бластицидин S, эритромицин, эстолат эритромицина, фосфат олеандомицина, триацетилолеандомицин, китасамицин, джозамицин, спирамицин, тилозин, ивермектин, мидекамицин, сульфат блеомицина, сульфат пепломицина, грамицидин S, полимиксин В, бацитрацин, сульфат колистина, колестинметансульфонат натрия, энрамицин, микамицин, виргиниамицин, сульфат капреомицина, биомицин, энвиомицин, ванкомицин, актиномицин D, неокарцинон, бестатин, пепстатин, монензин, ласалоцид, салиномицин, амфотерицин В, нистатин, натамицин, трихомицин, митрамицин, линкомицин, клиндамицин, пальмитат гидрохлорида клиндамицина, флавофосфолитол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвин, хлорамфеникол, пальмитат хлорамфеникола, митомицин С, пирролнитрин, фосфомицин, фусидовая кислота, бикозамицин, тиамулин, сикканин.

Другими антимикробными средствами, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, являются, например, рифампицин (=рифампин); изониазид; пиперазин; амикацин; этионамид; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, клэритромицин, клофазимин, амоксициллин с клавулановой кислотой; рифамицины; рифабутин; рифапентин; соединения, раскрытые в WO 2004/011436.

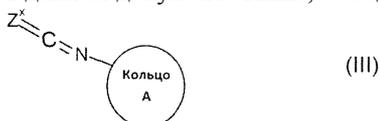
Общие способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению в большинстве случаев можно получить при помощи последовательности стадий, каждая из которых известна специалисту в данной области.

Например, соединения формулы (I) могут быть получены с помощью (i) реакции соединения формулы (II)

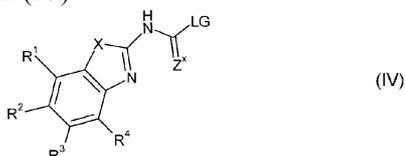


где X, R¹, R², R³ и R⁴ определены в данном документе выше, с соединением формулы (III)

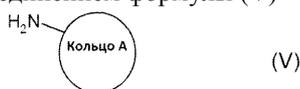


где кольцо А и Z^x определены в данном документе выше, в стандартных условиях реакции, известных специалисту в данной области, например, в присутствии основания (например, органического основания, такого как основание типа амина, например, Et₃N) и подходящего растворителя (например, полярного апротонного растворителя, такого как THF);

(ii) реакции соединения формулы (IV)

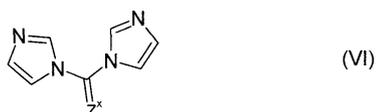


где LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как имидазолильная группа или подходящая хлорформиатная группа (например, 4-нитрофенилхлорформиат), а R¹, R², R³, R⁴, X и Z^x определены в данном документе выше, с соединением формулы (V)



где кольцо А определено в данном документе выше, в стандартных условиях реакции, например, в условиях реакции нуклеофильного замещения, которую можно проводить в присутствии подходящего растворителя (такого как дихлорметан).

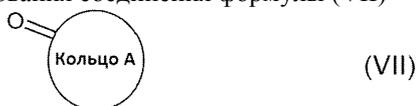
Соединения формулы (IV), в которых LG представляет собой имидазолил, могут быть получены с помощью реакции соединения формулы (II), определенного в данном документе выше, с соединением формулы (VI)



или подобным ему, где Z^x определен в данном документе выше.

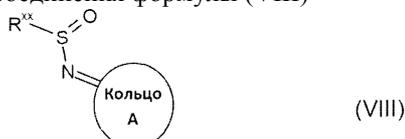
Соединения формулы (V) могут быть получены с помощью

(i) восстановительного аминирования соединения формулы (VII)



где кольцо А определено в данном документе выше, в стандартных условиях восстановительного аминирования в присутствии аммиака или его формы и источника водорода (например, газообразного H₂). Реагенты, которые можно использовать для образования соединения формулы (V) из соединения формулы (VII), включают некоторые известные из уровня техники вещества, такие как гидроксид аммония, раствор аммиака в метаноле, формиат аммония, бензиламин и т.п., и получение можно проводить с использованием оксима (J. Org. Chem, 76(11), 4432-4433) или с использованием N₃;

(ii) для соединений, в которых кольцо А представляет собой кольцо (i), т.е. в которых R^x присутствует, но представляет собой необязательно замещенную алкильную группу (определенную в данном документе выше), путем превращения соединения формулы (VIII)



где R^{xx} представляет собой C₁₋₆алкил (например, трет-бутил), а кольцо А определено в данном документе выше, с применением соединения формулы (IX)



где T^x представляет собой, например, металл, образующий металлоорганические соединения, такой как литий (который может образован *in situ*) или подобный ему, а R^x определен в данном документе выше, с последующим гашением источником протонов (например, водой) и удалением фрагмента $-S(O)-R^{xx}$, например, путем гидролиза (например, гидролиза в водной кислоте) или подобного ему способа.

Соединения формулы (VIII) могут быть получены с помощью реакции соединения формулы (VII), определенного в данном документе выше, с соединением формулы (X)

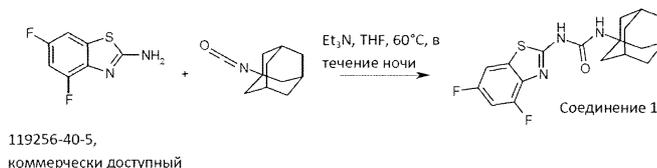


где R^{xx} определен в данном документе выше, с применением соединения формулы (V), определенного в данном документе выше, например, в условиях реакции конденсации, известных специалистам в данной области.

Функциональные группы также можно превращать друг в друга, например, группу $-C(O)R^{y4}$ можно восстанавливать до группы $-CH_2-R^{y5}$ (где фрагменты R^{y4} и R^{y5} являются одинаковыми, предпочтительно одинаковыми алкильными группами).

Экспериментальная часть

Получение соединения 1



Раствор 2-амино-4,6-дифтор-1,3-бензотиазола (119256-40-5, 0,22 г, 1,18 ммоль), 1-адамантилизоцианата (0,42 г, 2,36 ммоль) и триэтиламина (0,27 мл, 1,97 ммоль) в THF (4 мл) перемешивали и нагревали в течение ночи при 60°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной LC (с загрузкой сухим способом 25 г + 5 г Merck на 15-40 мкм). Подвижная фаза (градиент от 90% гептана, 10% $AcOEt$ до 70% гептана, 30% $AcOEt$). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением 0,125 г белого порошка. Это соединение затем очищали с помощью ахиральной SFC (на колонке размером 150×21,2 мм с диэтиламинопропилом на 5 мкм). Подвижная фаза (75% CO_2 , 25% $MeOH$). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением 0,09 г белого порошка.

Остаток кристаллизовали из DIPE, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 60°C с получением соединения 1 в виде белого порошка, 0,084 г, 20%, т.пл. >260°C.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (уш.с, 1H), 7,70 (дд, $J=1,5, 8,1$ Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 1H), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 1,57-1,90 (м, 14H).

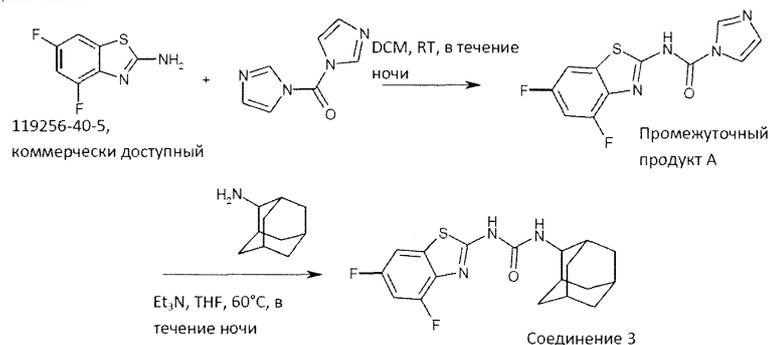
Получение соединения 2



Соединение 2 получали тем же способом, что и соединение 1, из 2-амино-5-хлорбензотиазола (61-80-3, 0,2 г, 1,19 ммоль) с образованием ожидаемого соединения 2, 0,161 г, 39%, т.пл. >250°C.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,98 (уш.с, 1H), 8,16 (уш.с, 1H), 7,48-7,61 (м, 2H), 7,23 (дд, $J=2,1, 8,7$ Гц, 1H), 1,95-2,15 (м, 9H), 1,66 (уш.с, 6H).

Получение соединения 3



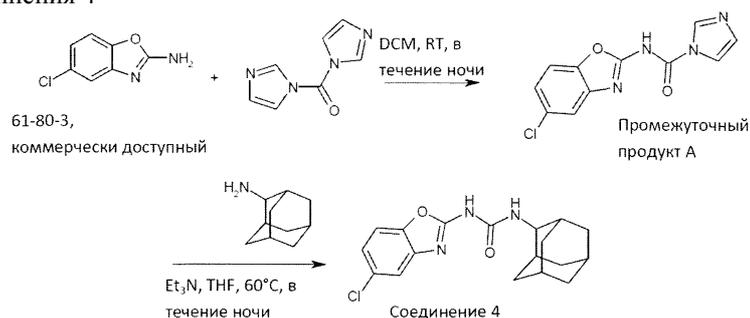
Раствор 2-амино-4,6-дифтор-1,3-бензотиазола (3 г, 16,11 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (2,87 г, 17,72 ммоль) в дихлорметане (60 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок

отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали в вакууме при 60°C с образованием промежуточного продукта А в виде белого порошка, 2,49 г, 55%, который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Раствор промежуточного продукта А (1,99 г, 7,1 ммоль), гидрохлорида 2-аминоадамантана (1,47 г, 7,81 ммоль) и триэтиламина (1,57 мл, 11,36 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной LC (неподвижная фаза: 300 г SiOH Merck с зёрнами неправильной формы на 15-40 мкм), подвижная фаза: 80% гептана, 20% AcOEt). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали с получением 0,33 г белого порошка. Соединение кристаллизовали из DIPE, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 60°C с образованием соединения 3 в виде белого порошка, 0,271 г, 10%, т.пл.=272°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (уш.с, 1H), 7,68 (дд, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,21-7,33 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 2,05 (уш.с, 3H), 1,95 (уш.с, 6H), 1,64 (уш.с, 6H).

Получение соединения 4

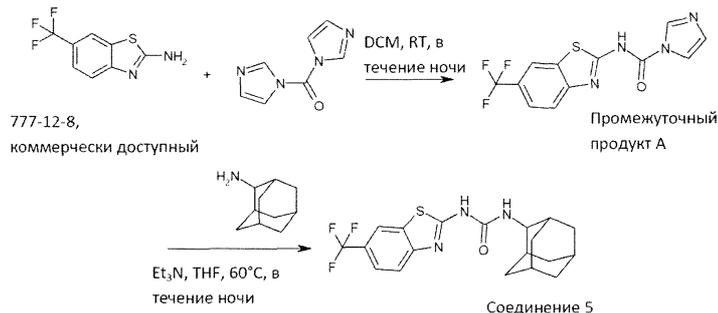


Раствор 2-амино-5-хлорбензоксазола (61-80-3, 0,3 г, 1,78 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (0,32 г, 1,96 ммоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали в вакууме при 60°C с образованием промежуточного продукта А в виде белого порошка, 0,19 г, 40%, который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Раствор промежуточного продукта А (0,19 г, 0,72 ммоль), гидрохлорида 2-аминоадамантана (0,15 г, 0,79 ммоль) и триэтиламина (0,16 мл, 1,15 ммоль) в THF (4 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30). Чистые фракции собирали, и растворитель удаляли. Остаток кристаллизовали из DIPE, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 60°C с образованием соединения 4 в виде белого порошка, 0,081 г, 33%, т.пл. >250°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,24 (уш.с, 1H), 8,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,52-7,63 (м, 2H), 7,25 (дд, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 3,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 1,58-1,99 (м, 14H).

Получение соединения 5



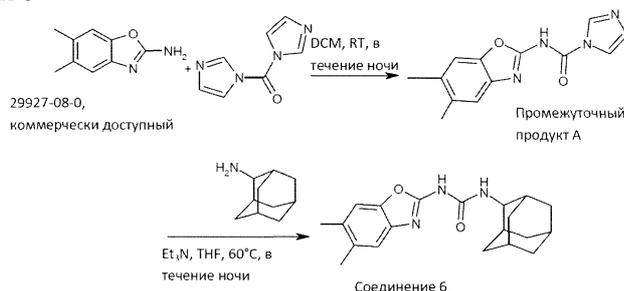
Раствор 2-амино-6-(трифторметил)бензотиазола (777-12-8, 0,3 г, 1,3 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (0,25 г, 1,53 ммоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали в вакууме при 60°C с образованием промежуточного продукта А в виде белого порошка, 0,231 г, 53%, который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Раствор промежуточного продукта А (0,231 г, 0,74 ммоль), гидрохлорида 2-аминоадамантана (0,15 г, 0,81 ммоль) и триэтиламина (0,16 мл, 1,18 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc от 80/20 до 60/40). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли. Остаток кристаллизовали из DIPE, отфильтровывали и высушивали в ва-

кууме при 60°C с образованием соединения 5 в виде белого порошка, 0,141 г, 48%, т.пл. >250°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (уш.с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=1,6, 8,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 1,69-1,91 (м, 13H), 1,55-1,64 (м, 1H).

Получение соединения 6

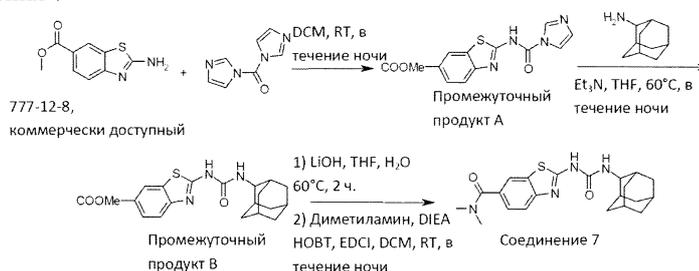


Раствор 2-амино-5,6-диметилбензотиазола (29927-08-0, 0,25 г, 1,39 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазола (0,25 г, 1,53 ммоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали в вакууме при 60°C с образованием промежуточного продукта А в виде белого порошка, 0,351 г, 93%, который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Раствор промежуточного продукта А (0,351 г, 1,29 ммоль), гидрохлорида 2-аминоадамнтана (0,27 г, 1,42 ммоль) и триэтиламина (0,29 мл, 2,06 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30). Чистые фракции собирали, и растворитель удаляли. Остаток кристаллизовали из DIPE, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 60°C с образованием соединения 6 в виде белого порошка, 0,038 г, 8%, т.пл. >260°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (уш.с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,17 (уш.с, 1H), 3,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,28 (д, J=4,7 Гц, 6H), 1,54-1,89 (м, 14H).

Получение соединения 7



Раствор метилового эфира 2-аминобензотиазол-6-карбоновой кислоты (0,3 г, 1,46 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазола (0,26 г, 1,6 ммоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали в вакууме при 60°C с образованием промежуточного продукта А в виде белого порошка, 0,426 г, 97%, который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Раствор промежуточного продукта А (0,426 г, 1,41 ммоль), гидрохлорида 2-аминоадамнтана (0,29 г, 1,55 ммоль) и триэтиламина (0,31 мл, 2,25 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и CH₂Cl₂. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали. Остаток очищали с помощью ахиральной SFC (неподвижная фаза: диэтиламинопропил на 5 мкм в колонке размером 150×21,2 мм), подвижная фаза: 85% CO₂, 15% MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением промежуточного продукта В в виде белого порошка, 0,23 г, 42%.

Моногидрат гидроксида лития (0,22 г, 2,88 ммоль) порциями добавляли к раствору промежуточного продукта В (0,222 г, 0,58 ммоль) в смеси THF (3 мл) и воды (0,3 мл). Раствор перемешивали и нагревали при 60°C в течение 2 ч. THF выпаривали и смесь подкисляли с помощью 3 н. HCl. Добавляли AcOEt и органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 0,085 г, 40%.

Раствор этого промежуточного продукта (0,085 г, 0,23 ммоль), гидрохлорида диметиламина (0,028 г, 0,34 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (0,037 г, 0,27 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,053 г, 0,27 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,082 мл, 0,46 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и CH₂Cl₂. Органический слой экстрагировали, дважды промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали.

Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 24 г, СМА от

100/0/0 до 97/3/0,1). Чистые фракции собирали, и растворитель выпаривали с получением соединения 7 в виде белого порошка, 0,036 г, 39%, т.пл.=224°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (уш.с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=1,4, 8,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,84 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,97 (уш.с, 6H), 1,54-1,91 (м, 14H).

Аналитические способы

LCMS

Массу некоторых соединений регистрировали с помощью LCMS (жидкостной хромато-масс-спектрометрии). Ниже описаны применяемые способы.

Общая процедура А.

Измерения в ходе HPLC осуществляли с использованием системы Alliance HT 2795 (Waters), включающей насос для четырехкомпонентных смесей с дегазатором, автоматический дозатор, детектор на диодной матрице (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, при этом колонку поддерживают при температуре 30°C. Поток из колонки разделяли для MS-спектрометра. MS-детектор был оснащен источником электрораспылительной ионизации. Напряжение на капиллярной игле составляло 3,15 кВ, и температуру источника в ZQ™ (одноквадрупольном масс-спектрометре Zspray™ от Waters) поддерживали при 110°C. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы сбора и обработки данных MassLynx-Openlynx от Waters-Micromass.

Общая процедура В.

Измерения в ходе LC осуществляли с использованием системы Acquity UPLC (Waters), содержащей насос для двухкомпонентных смесей, поддон для образцов, нагреватель колонки (установленный на 55°C), детектор на диодной матрице (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже. Поток из колонки разделяли для MS-спектрометра. MS-детектор был оснащен источником электрораспылительной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,18 с с применением времени выдержки 0,02 с. Напряжение на капиллярной игле составляло 3,5 кВ, и температуру источника поддерживали при 140°C. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы сбора и обработки данных MassLynx-Openlynx от Waters-Micromass.

Общая процедура С.

Измерения в ходе HPLC осуществляли с использованием системы для жидкостной хроматографии серии Agilent 1100, содержащей насос для двухкомпонентных смесей с дегазатором, автоматический дозатор, термостат для колонок, UV-детектор и колонку, как указано в соответствующих способах ниже. Поток из колонки разделяли для MS-спектрометра. MS-детектор был оснащен источником электрораспылительной ионизации. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ, температуру квадрупольно поддерживали при 100°C, а температура десольватации составляла 300°C. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы сбора и обработки данных Agilent Chemstation.

Общая процедура D.

Измерения в ходе LC осуществляли с использованием системы Acquity (Waters) для UPLC (сверхэффективной жидкостной хроматографии), содержащей насос для четырехкомпонентных смесей с дегазатором, автоматический дозатор, детектор на диодной матрице (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, при этом колонку поддерживают при температуре 40°C. Поток из колонки направляли на MS-детектор. MS-детектор был оснащен источником электрораспылительной ионизации. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ, и температуру источника в Quattro (тройном квадрупольном масс-спектрометре от Waters) поддерживали при 130°C. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы сбора и обработки данных MassLynx-Openlynx от Waters-Micromass.

Способ 1.

В дополнение к общей процедуре А.

Обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при начальной скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат аммония + 30% ацетонитрил + 35% муравьиная кислота (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 100% А (удерживание в течение 1 мин) до 100% В за 4 мин с удерживанием при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин, в течение 4 мин и повторным уравниванием до начальных условий в течение 3 мин. Применяли объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,4 с с использованием времени задержки между сканированиями 0,3 с.

Способ 2.

В дополнение к общей процедуре А.

Обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при начальной скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 25% 7 мМ ацетат аммония + 50%

ацетонитрил + 25% муравьиная кислота (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 100% А (удерживание в течение 1 мин) до 100% В за 4 мин с удерживанием при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин, в течение 4 мин и повторным уравниванием до начальных условий в течение 3 мин. Применяли объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,4 с с использованием времени задержки между сканированиями 0,3 с.

Способ 3.

В дополнение к общей процедуре В.

Обращенно-фазовую UPLC (сверхэффективную жидкостную хроматографию) проводили на колонке C18 с мостиковым гибридом этилсилоксан/диоксид кремния (ВЕН) (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) при скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в смеси H₂O/метанол 95/5; подвижная фаза В: метанол) использовали для прогона в условиях градиента от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В за 1,3 мин с удерживанием в течение 0,2 мин. Применяли объем вводимой пробы 0,5 мкл. Напряжение на конусе составляло 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 4.

В дополнение к общей процедуре С.

Обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке YMC-PACK ODS-AQ C18 (4,6×50 мм) при скорости потока 2,6 мл/мин. Применяли прогон в градиенте от 95% воды и 5% ацетонитрила до 95% ацетонитрила за 7,30 мин с удерживанием в течение 1,20 мин. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000. Объем вводимой пробы составлял 10 мкл. Температура колонки составляла 35°C.

Способ 5.

В дополнение к общей процедуре А.

Обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при начальной скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат аммония + 30% ацетонитрил + 35% муравьиная кислота (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 100% А (удерживание в течение 1 мин) до 100% В за 4 мин с удерживанием при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторным уравниванием до начальных условий в течение 3 мин. Применяли объем вводимой пробы 10 мкл. Режим положительной ионизации применяли с четырьмя различными значениями напряжения на конусе (20, 40, 50, 55 В). Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,4 с с использованием времени задержки между сканированиями 0,1 с.

Способ 6.

В дополнение к общей процедуре D.

Обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity ВЕН (мостиковый гибридом этилсилоксан/диоксид кремния) C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) при скорости потока 0,35 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 90% А и 10% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В за 3,5 мин с удерживанием в течение 2 мин и возвращением к начальным условиям за 0,5 мин с удерживанием в течение 1,5 мин. Применяли объем вводимой пробы 2 мкл.

Значения напряжения на конусе составляли 20, 30, 45, 60 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки между сканированиями 0,1 с.

Способ 7.

В дополнение к общей процедуре D.

Обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1×100 мм) при скорости потока 0,40 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 72% А и 28% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В за 3,5 мин с удерживанием в течение 2 мин и возвращением к начальным условиям за 0,5 мин с удерживанием в течение 1,5 мин. Применяли объем вводимой пробы 2 мкл. Значения напряжения на конусе составляли 20, 30, 45, 60 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,2 секунды с использованием времени задержки между сканированиями 0,1 с.

Способ 8.

В дополнение к общей процедуре D.

Обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity ВЕН (мостиковый гибридом этилсилоксан/диоксид кремния) C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) при скорости потока 0,35 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 75% А и 25% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В за 3,5 мин с удерживанием в течение 2 мин и повторным уравниванием до начальных усло-

вий в течение 2 мин. Применяли объем вводимой пробы 2 мкл. Значения напряжения на конусе составляли 20, 30, 45, 60 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки между сканированиями 0,1 с.

Способ 9.

В дополнение к общей процедуре D.

Обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1×100 мм) при скорости потока 0,50 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 40% А и 60% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 5% А и 95% В за 3,5 мин с удерживанием в течение 2 мин и возвращением к начальным условиям за 0,5 мин с удерживанием в течение 1,5 мин. Применяли объем вводимой пробы 2 мкл. Значения напряжения на конусе составляли 20, 30, 45, 60 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки между сканированиями 0,1 с.

Способ 10.

В дополнение к общей процедуре А. Обращенно-фазовую HPLC выполняли на колонке Waters Atlantis C18 с дифениловой фазой (5 мкм, 4×100 мм) при скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 80% А и 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 90% В за 4,5 мин, 90% В за 4 мин с повторным уравниванием до начальных условий в течение 3 мин. Применяли объем вводимой пробы 10 мкл. Значения напряжения на конусе составляли 20, 40, 50, 55 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,3 с с использованием времени задержки между сканированиями 0,05 с.

Если соединение является смесью изомеров, которые дают различные пики в способе LCMS, то в таблице данных LCMS приводится только время удержания основного компонента.

D. Фармакологические примеры

Определение MIC₉₀ для тестирования соединений против M. tuberculosis

Пластмассовые стерильные 96-луночные титрационные микропланшеты с плоским дном заполняли 100 мкл бульонной среды Миддлбрука 7Н9 (1×). Затем в столбец 2 добавляли дополнительные 100 мкл среды. Исходные растворы (200 × конечная тестируемая концентрация) соединений добавляли в объемах 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 помощью многоканальной пипетки. Наконечники пипеток заменяли после каждых 3 разведений 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). Приблизительно 10000 CFU *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37RV) на лунку в объеме 100 мкл в бульонной среде Миддлбрука 7Н9 (1×) добавляли в ряды А-Н за исключением столбца 12. Тот же объем бульонной среды без инокулята добавляли в столбец 12 в рядах А-Н. Культуры инкубировали при 37°C в течение 7 дней в увлажненной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). В день 7 проводили визуальную проверку роста бактерий.

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

Анализ активности по времени гибели

Бактерицидную или бактериостатическую активность соединений можно определить в анализе активности по времени гибели, используя способ разведения в бульоне. В анализе активности по времени гибели *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37RV) концентрация исходного инокулята *M. tuberculosis* в бульоне Миддлбрука 7Н9 (1x) составляет 10⁶ CFU/мл.

Антибактериальные соединения применяют в концентрации, в 0,1-10 раз превышающей MIC₉₀. Пробирки, не содержащие антибактериальное средство, составляют контрольную группу роста культуры. Пробирки, содержащие микроорганизм и тестируемые соединения, инкубируют при 37°C. Через 0, 1, 4, 7, 14 и 21 день инкубирования образцы отбирали для определения количества жизнеспособных микроорганизмов посредством серийного разведения (10⁻¹-10⁻⁶) в среде Миддлбрука 7Н9 и посева (100 мкл) на чашки с агаром Миддлбрука 7Н11. Планшеты инкубируют при 37°C в течение 21 дня и определяют число колоний. Кривые гибели можно построить путем нанесения на график значений log₁₀ CFU на мл в зависимости от времени. Бактерицидный эффект обычно определяют как снижение показателя CFU на мл на 3 log₁₀ по сравнению с необработанным инокулятом. Возможный следовой эффект лекарственных средств устраняют посредством серийных разведений и подсчета колоний при наиболее высоком разведении, используемом для посева на чашки.

Значения МИС

МИС90 (мкг/мл)				
LV12076			LV12086	
Соединение	Без сыворотки крови человека	10% сыворотка крови человека	Без сыворотки крови человека	20% сыворотка крови человека
Соединение 1	0,5	1	0,25	1
	0,5	1	0,25	1
Соединение 3	0,06	0,25	0,03	0,25
	0,06	0,25	0,03	0,25
Изониазид	0,03	0,03	0,03	0,03
	0,03	0,03	0,03	0,03

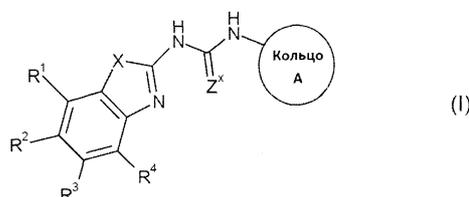
Этот эксперимент проводили в микропланшетах; начиная с сухого порошка.

Кинетика гибели

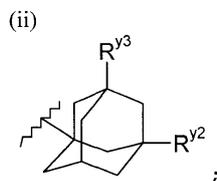
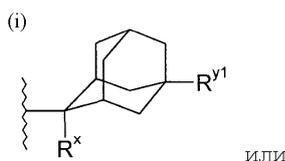
Штамм	Соединение	log CFU/мл (и дни)					
		0	1	4	7	14	21
H37RV	Контроль	6,35	6,52	6,84	8,00	7,96	9,19
	Соединение 1 - 0,5 мкг/мл	6,35	5,57	2,00	2,00	2,00	2,00
	Соединение 1 - 5 мкг/мл	6,35	6,15	3,08	2,00	2,00	2,00
	Соединение 3 - 0,06 мкг/мл	6,35	5,64	2,60	2,00	2,00	2,00
	Соединение 3 - 0,6 мкг/мл	6,35	5,40	3,32	2,00	2,00	2,00
	Изониазид - 1 мкг/мл	6,35	3,57	2,00	2,00	2,00	2,00

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (I) для лечения микобактериальной инфекции, где соединение формулы (I) представляет собой



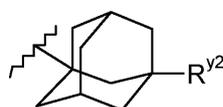
где
каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, R^{11} , $-O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-SO_2R^{15}$, $-N(H)SO_2R^{16}$, $-N(R^{17})(R^{18})$ или арильную или гетероциклическую группу;
 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, или R^{13} и R^{14} и/или R^{17} и R^{18} могут быть соединены, образуя вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-7-членное кольцо;
 Z^x представляет собой O или S;
X представляет собой S или O;
кольцо A представляет собой одно из:



R^x представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{x1} , R^{x2} и R^{x3} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{y1} , R^{y2} и R^{y3} независимо представляют собой водород, галоген (например, фтор), C_{1-6} алкил, $-OR^{y4}$, $-C(O)-R^{y5}$ или $-CH_2-OR^{y6}$;
 R^{y4} , R^{y5} и R^{y6} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Применение по п.1, где кольцо А представляет собой

(ii)



3. Применение по любому из предыдущих пунктов, где

R^{y1} представляет собой фтор, хлор, C_{1-6} алкил, $-OH$, $-C(O)R^{y5}$ или $-CH_2-OR^{y6}$; а

R^{y2} представляет собой $-OH$, C_{1-6} алкил (например, метил), $-C(O)R^{y5}$ или $-CH_2-OR^{y6}$.

4. Применение по любому из предыдущих пунктов, где

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород;

Z^x представляет собой O;

X представляет собой O или S и/или

R^x представляет собой водород.

5. Применение соединения формулы I, как описано в одном из пп.1-4, в качестве фармацевтического препарата, где соединение представляет собой соединение по любому из предыдущих пунктов, при этом в котором каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями-галогенами.

6. Фармацевтическая композиция для лечения микобактериальной инфекции, содержащая соединение, как описано в п.5, и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-4, где в формуле I соединения

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил;

при условии, что исключены следующие соединения формулы I:

соединения, в которых X представляет собой S, Z^x представляет собой O, R^1 и R^4 представляют собой H, R^2 представляет собой $-CH_3$, кольцо А представляет собой кольцо (ii), в котором как R^{y2} , так и R^{y3} представляют собой водород и R^3 представляет собой водород или $-CH_3$.

8. Применение по любому из пп.1-4, где микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

9. Способ получения композиции по п.6, отличающийся тем, что терапевтически активное количество соединения, как определено в п.5, тщательно перемешивают с фармацевтически приемлемым носителем.

